

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

о диссертации Мадмарова Лутфулло Мамасалиевича «Оптимизация диагностики и лечения нарушений гемостаза при острой массивной послеродовой кровопотере с участием реанимационно-трансфузиологической бригады», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.01- акушерство и гинекология и 14.01.20- анестезиология и реаниматология

Актуальность

Акушерские кровотечения являются одной из ведущих причин материнской смертности, составляя в ее структуре в чистом виде 20-25%, как конкурирующая причина - 42%, как фоновая - до 78% [WHO, 2014]. Показатель акушерских кровотечений колеблется от 3 до 8% по отношению к общему числу родов, при этом 2-4% случаев кровотечений связаны с гипотонией матки в последовом и послеродовом периодах, приводящих не только почти к четверти всех случаев материнской смертности по всему миру, но и являющейся основной причиной материнской смертности в большинстве стран с низким уровнем дохода. Послеродовые кровотечения (ПК) составляют главную причину тяжелых заболеваний и длительной инвалидизации родильниц, а также ряда других тяжелых состояний родильниц, как правило, развивающихся вследствие более выраженной кровопотери, включая шок и органную недостаточность [WHO, 2014]. Атония матки является наиболее распространенной причиной ПК, однако, травма родовых путей (разрывы влагалища или шейки матки), разрыв матки, задержка плацентарной ткани или нарушения свертываемости крови также могут привести к ПК [Баев О.Р., Вихарева О.Н., 2015; Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А., 2015; Doneti S, Senatore S, Ronconi A., 2012; Hinton L. Loscock L., 2016].

В настоящее время потребность в снижении частоты послеродовых кровотечений является актуальной задачей для акушерских стационаров.

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

о диссертации Мадмарова Лутфулло Мамасалиевича «Оптимизация диагностики и лечения нарушений гемостаза при острой массивной послеродовой кровопотере с участием реанимационно-трансфузиологической бригады», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.01- акушерство и гинекология и 14.01.20- анестезиология и реаниматология

Актуальность

Акушерские кровотечения являются одной из ведущих причин материнской смертности, составляя в ее структуре в чистом виде 20-25%, как конкурирующая причина - 42%, как фоновая - до 78% [WHO, 2014]. Показатель акушерских кровотечений колеблется от 3 до 8% по отношению к общему числу родов, при этом 2-4% случаев кровотечений связаны с гипотонией матки в последовом и послеродовом периодах, приводящих не только почти к четверти всех случаев материнской смертности по всему миру, но и являющейся основной причиной материнской смертности в большинстве стран с низким уровнем дохода. Послеродовые кровотечения (ПРК) составляют главную причину тяжелых заболеваний и длительной инвалидизации родильниц, а также ряда других тяжелых состояний родильниц, как правило, развивающихся вследствие более выраженной кровопотери, включая шок и органную недостаточность [WHO, 2014]. Атония матки является наиболее распространенной причиной ПРК, однако, травма родовых путей (разрывы влагалища или шейки матки), разрыв матки, задержка плацентарной ткани или нарушения свертываемости крови также могут привести к ПРК [Баев О.Р., Вихарева О.Н., 2015; Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А., 2015; Doneti S, Senatore S, Ronconi A., 2012; Hinton L. Locock L., 2016].

В настоящее время потребность в снижении частоты послеродовых кровотечений является актуальной задачей для акушерских стационаров.

В связи с этим, актуальность темы исследования Мадмарова Л.М не вызывает сомнений, равно, как и необходимость разработки научно-практических, методологических и методических положений в области улучшения качества медицинских услуг для снижения материнской смертности и обеспечения безопасного материнства. Ряд нерешенных вопросов диагностики и лечения острых массивных акушерских кровотечений у родильниц определяет выбор настоящего исследования.

Цель проведенного исследования - улучшение результатов лечения и снижение материнской смертности родильниц с ОМАК путем оптимизации ранней диагностики нарушений гемостаза и инфузионно-трансфузионной терапии. Она сформулирована правильно, соответствует названию диссертации. Поставленные автором 4 задачи конкретные, реально выполнимые, включают логически взаимосвязанные между собой разделы.

Связь работы с проектами соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Мадмарова Лутфулло Мамасалиевича выполнена в рамках реализации «Национальной стратегии здоровья населения Республики Таджикистан на период 2010-2020 годы»(Утверждена Постановлением Правительства РТ №368 от 02.08.2011г.), одной из существенных направлений которой является повышение качества диагностики и всех видов медицинской помощи населению и фрагментом темы НИР ГУ «Республиканский научный центр крови» «Оптимизация тактики инфузионно-трансфузионной терапии критических состояний, обусловленной массивной кровопотерей». Работа посвящена наиболее актуальной проблеме практического здравоохранения - профилактике акушерских кровотечений и обеспечению безопасного материнства в стране.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

.В диссертации представлены результаты, обладающие научной новизной, имеющие практическую значимость. На достаточно большом материале путем ретро- и проспективного анализа выявлены причины возникновения острых массивных кровотечений у родильниц. Выявлены различия в оценке стратификационных факторов риска по данным родовспомогательных учреждений и реанимационно-трансфузиологических бригад с лабораторией гемостаза; дефекты поздней диагностики гемостаза, неадекватного расчета объема кровопотери, развившихся органных осложнений, а также тактики проведенной инфузионно-трансфузиологической терапии. Проведены скрининговые исследования в различных бассейнах сосудистого русла; определена связь венозной кубитальной и лучевой артериальной крови с общими параметрами кровообращения и органными дисфункциями. Оптимизированные схемы инфузионно-трансфузионной терапии с включением в программу индивидуально подобранных компонентов крови с учетом нарушения звеньев гемостаза, позволяют провести более раннюю остановку кровотечения, нормализовать основные параметры гемостаза, достигнуть целевых показателей гемодинамики, снизить объем ИТТ, осложнений и повторного кровотечения.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов.

Научная значимость диссертационной работы заключается в том, что автором выявлены некоторые патогенетические механизмы, влияющие на все звенья системы гемостаза, в основе которых лежит влияние некоторых метаболических функций легких на артериальную кровь. Внедрение разработанных предложений в практику позволит акушер-гинекологам провести профилактику, выявить факторы риска и своевременно диагностировать акушерские кровотечения. На основании сдвигов в системе гемостаза в артериальном русле анестезиологи-трансфузиологи смогут провести раннюю остановку кровотечения, нормализовать основные

параметры гемостаза, достигнуть целевых показателей гемодинамики, снизить объем ИТТ, осложнений и повторного кровотечения.

Автор выдвигает **4 положения, выносимые на защиту**. Они отличаются научной новизной и достаточно аргументированы полученными результатами, имеют практическое значение и полностью отражают сущность диссертационной работы.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Установлено, что:

- основными причинами острых массивных кровотечений у родильниц являются: нарушение сократительной способности матки (82,1%), травмы родовых путей (16,9%), остатки плацентарной ткани (14,1%), ранние (77,4%) и поздние (22,6%) послеродовые кровотечения.
- имеет место исходная недооценка стратификационных факторов риска, повлиявшая на организационную тактику ведения родов, послеродового периода и исходы заболевания. Стратификация - метод выбора подмножества объектов из генеральной совокупности, разбитой на подмножества (страты). При **стратификации** объекты выбираются таким образом, чтобы итоговая выборка сохраняла соотношения размеров страт (либо контролируемо нарушала эти соотношения). Установлено, что в родовспомогательных учреждениях она проводится не в полном объеме, без учета всех необходимых критериев: низкий риск (одноплодная беременность, < 4 родов в анамнезе, отсутствие послеродовых кровотечений в анамнезе) - 32%, по данным РТБсЛГ - 11,3%; средний риск (многоплодная беременность, > 4 родов в анамнезе, КС или операция на матке в анамнезе, миома матки больших размеров, отсутствие послеродовых кровотечений в анамнезе, хориоамнионит, введение сульфата магния, родовозбуждение или родостимуляция окситоцином) - 49,1%, по данным РТБсЛГ - 50,9%; высокий риск (предлежание, плотное прикрепление или врастание плаценты, гематокрит < 30, кровотечение при госпитализации, установленный дефект системы свертывания крови,

послеродовое кровотечение в анамнезе, нарушение гемодинамики (тахикардия, гипотония)- 20,7%, по данным РТБсЛГ-37,7%.

- выявленные РТБсЛГ у родильниц с острой массивным кровотечением организационные, диагностические и лечебные проблемы были потенциально предотвратимыми в 35,4% случаев от летальных исходов, 80%-органных дисфункций.

- острое массивное кровотечение у родильниц вызывает органические дисфункции от компенсаторных до некомпенсированных стадий, что повлияло на исходы: острая сердечно-сосудистая недостаточность – в 43,4%, острое почечное повреждение- 55,7%, острое легочное поражение- 46,2%, острую печеночную недостаточность -33,9%, ДВС-100%

-у родильниц с острой массивным кровотечением на фоне анемии тяжелой степени, выраженного снижения факторов свертывания, повышения маркеров ПДФ, отмечается вариация сдвигов коагуляционного звена, зависящая от гиперкоагуляционного, гипокоагуляционной фазы и ДВС синдрома.

- оптимизированные схемы инфузионно-трансфузионной терапии с включением в программу индивидуально подобранных компонентов крови с учетом нарушения звеньев гемостаза, позволяют провести более раннюю остановку кровотечения, нормализовать основные параметры гемостаза, достигнуть целевых показателей гемодинамики, снизить объем ИТТ, осложнений и повторного кровотечения. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций исходят из результатов полученных данных, соответствуют поставленной цели и задачам.

Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом, замечания по оформлению.

Структура работы представляет внутреннее единство диссертационной работы, изложена на 148 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 2 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, практических рекомендаций. Список литературы включает 196

источников, из которых 112 - на русском и 84 на иностранном языках. Работа иллюстрированная 18 таблицами и 8 рисунками.

Во **введении** автор обосновывает актуальность диссертационного исследования; формулируется цель и основные задачи работы; представил сведения, касающиеся и определяющие актуальность изучаемой проблемы, описывает предлагаемый подход к решению поставленных задач, характеризует степень новизны полученных результатов и их апробацию. Кроме того, дается краткое изложение содержания диссертации. Отсутствие целенаправленных исследований по изучаемой проблеме определило выбор настоящего исследования.

В обзоре литературы (Глава 1) в четырех подглавах грамотно и доступно представлены некоторые патогенетические, диагностические и лечебные аспекты нарушений гемостаза при острой массивной кровопотере у родильниц. В **первой подглаве** дано определение и описана классификация акушерских кровотечений, указаны факторы риска их развития, этиология, диагностика и осложнения при острых акушерских кровотечениях. Автор отмечает, что необходим не только комплексный подход в аспекте точного определения кровопотери, но и детализация клинических и лабораторных признаков гиповолемии, тяжести и стадии органной дисфункции, а также непосредственного исследования функционального состояния гемостаза и кровообращения, необходимых для выбора адекватной инфузионно-трансфузионной терапии. **Во второй подглаве**, посвященной функциональному состоянию системы гемостаза и кровообращения у родильниц при острой массивной кровопотере, акцентируется внимание ученых на обеспечении ранней диагностики и своевременной коррекции факторов свертывающей, антикоагуляционной и фибринолитической систем до состояния нормокоагуляции, а также параметров общей, региональной и периферической гемодинамики. **Подглава третья** характеризует роль легких в регуляции гемостаза и реологии, имеющей весьма актуальное значение, поскольку многочисленные исследования посвящены изучению взаимосвязи

метаболических респираторной функции легких с функциональным состоянием общего, регионарного и периферического кровообращения при различных критических состояниях. В связи с этим, автор включил в задачи исследование функционального состояния звеньев системы гемостаза в различных отделах сосудистого русла (венозный и артериальный) для возможности ранней диагностики дисфункций, оптимизации алгоритма инфузионно-трансфузионной терапии в практике реанимационно-трансфузиологической бригады с лабораторией гемостаза у родильниц с острой массивной кровопотерей.

В заключительной **четвертой подглаве** описываются современные подходы в лечении и инфузионно-трансфузионной терапии массивных акушерских кровотечений. В резюмирующей части обзора литературы автор подчеркивает нерешенные проблемы по снижению материнской смертности и обосновывает выбор собственного исследования.

Материал и методы исследования (Глава 2). Объем исследований достаточен для кандидатской диссертации и результаты являются репрезентативными. Автор подробно и тщательно провел ретро-и проспективный анализ работы реанимационно-трансфузионной бригады с лабораторией гемостаза, функционирующих на базе ГУ»РНЦК»МЗиСЗРТ и его филиала г. Бохтар Хатлонской области за пятилетний период (2016-2020гг). Клинико-лабораторное обследование проведено 136 родильницам: 30-здоровым и 106 - перенесших острую массивную акушерскую кровопотерю. В работе правильно определены объект и предмет исследования, критерии включения и группы сравнения. Применены современные, апробированные и хорошо воспроизводимые методики, адекватные для решения поставленных в работе задач: общеклинические, УЗИ сердца с доплерометрическим исследованием, параметры свертывающей системы гемостаза, кислотно-щелочное состояние крови, проводили запись и анализ тромбозластографии (ТЭГ), перекисное окисление липидов (ПОЛ), определение параметров центральной

гемодинамики. Достоверность и обоснованность научных результатов, сформулированных автором в диссертации, подтверждена статистическим анализом, который проведен с использованием современных компьютерных технологий.

Результаты собственных исследований (Глава 3 и 4) представляют большой научно-практический интерес для акушеров-гинекологов и анестезиологов. Согласно данным РТБсЛС, в анализируемых группах таблицы наглядно иллюстрируют причины ранних и поздних послеродовых кровотечений, тяжесть состояния родильниц с ОМАК, бальную оценку уровня сознания по шкале Глазко, выявляемость органических дисфункций, проведенные оперативные вмешательства, ретроспективная стратификация риска. При анализе тактики ведения и ИТТ обнаружена неадекватная оценка не только степени риза, но и непосредственного объема кровопотери у родильниц (не применялись расчетные методы ОЦК, ОЦБ и ГО, что обусловило дефект ИТТ) и другие тактические ошибки. В резюмирующей части этого раздела главы автор выделил организационные аспекты проблемы, наиболее важными является достаточно низкий уровень знаний и профессиональная подготовка акушеров-гинекологов и акушерок, средний - анестезиологов и реаниматологов, что требует переподготовки персонала по современным требованиям. Среди 8 диагностических и лечебных аспектов проблемы наиболее существенными оказались: не выполнение в полном объеме современных принципов «Damage control resuscitation», частая полиграмазия при лечении ОМАК, недостаточно обоснованный выбор способа и препарата при начале ИТТ в зависимости от ситуационных задач, необоснованная тактика принятия решения о трансфузии компонентов крови. Таким образом, автор заключает, что устранение вышеуказанных проблем позволит снизить материнскую смертность от послеродовых острых массивных кровопотерь.

Наиболее объемной описана **Глава 4.**, свидетельствующая об особенностях гемостаза, кровообращения, кислородно-транспортной функции крови и

перекисного окисления липидов при массивных акушерских кровотечениях в различных бассейнах сосудистого русла до и после комплексной интенсивной терапии. В таблицах **подглавы 4.1** наглядно иллюстрированы особенности системы гемостаза родильниц с ОМАК по данным коагулограммы в бассейнах венозной кубитальной и лучевой артериальной крови до и после комплексной терапии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при ОМАК у родильниц примененная тактика по 2 схеме во 2-ой группе значительно эффективнее 1 традиционной схемы, использованной у 1-ой группы пациенток. В программу стандартной терапии массивных кровопотерь принципиально включалась избирательная коррекция нарушений звеньев системы гемостаза на основании раннего выявления дисбаланса свертывания, антисвертывания и фибринолиза по показателям артериальной крови.

Большой интерес представляет **Подглава 4.2**, в которой автор обосновывает проведение тромбоэластограммы в различных бассейнах сосудистого русла для объективизации сдвигов гемостаза, ранней диагностики, профилактики нарушений ГФЛ и выбора тактики ИТТ у родильниц с ОМАК. В таблицах представлены особенности системы гемостаза у родильниц с ОМАК по данным в бассейнах венозной кубитальной и лучевой артериальной крови до и после комплексной интенсивной терапии. В **Подглавах 4.3. и 4.4** представлены функциональное состояние общего кровотока, кислородно-транспортная функция крови, кислотно-основное состояние, газовый состав и перекисное окисление липидов у родильниц с ОМАК.

В разделе «**Обсуждение полученных результатов**» автор сравнил результаты собственных исследований с литературными источниками и грамотно обосновал свои выводы, ссылаясь на имеющуюся информацию многочисленных исследований, указывающих, что при острой массивной кровопотери развиваются патологические сдвиги, связанные с нарушениями

общей, регионарной гемодинамики и гемостазом, от адекватного функционирования которых в значительной степени эффективность кровоснабжения тканей, параметры гемостаза, а также непосредственные исходы заболевания. Резюмирующая часть этого раздела диссертации свидетельствует, что оптимизация и персонализация ранней диагностики с нарушением гемостаза с включением избирательной трансфузионной терапии в комплексе «Damagecontrolresuscitation» родильниц с острой массивной кровопотерей снижает органические нарушения в 28,5%, материнскую смертность -18%, койко-дни от 5 до 7 дней, и уменьшает другие риски развития жизни угрожающих осложнений.

Представленные **6 основных результатов работы** полностью отражают содержание диссертационной работы. Предложенные автором **7 практических рекомендаций** вытекают из выводов, реально выполнимы на всех уровнях оказания медицинской помощи.

Апробация диссертации и информация об использовании её результатов

Результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на Всероссийской научной конференции с международным участием «Современная трансфузиология и гематология», состоявшаяся в г. Барнауле (2017г.), Международном научно-практическом конгрессе трансфузиологов и гематологов (г. Москва, 2018г.), объединенном международном конгрессе и 9-ой Всероссийской конференции по клинической гемостазиологии и геморрагии (г. Санкт Петербург, 2018г.), ежегодичной научно-практической конференции ТГМУ имени Абуали ибни Сино (2015, 2018гг.). Результаты диссертационной работы обсуждены и доложены на объединенном заседании Ученых советов ГУ «Городской научный центр реаниматологии и детоксикации», ГУ «Республиканский Центр крови», ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии Таджикистана» (2019г.)

Публикации

По теме диссертации поиск опубликовано 6 научных работ, в том числе 3 - в рецензируемых журналах ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен и анализ мировой и отечественной литературы, разработаны дизайн и этапы исследования. Соискатель участвовал в проведении ретроспективного и проспективного исследования, разработке принципиально новых подходов в ранней диагностике нарушений системы гемостаза по артериальной крови, написании статей, оформлении диссертации и автореферата.

Автореферат составлен правильно, грамотно оформлен, полностью соответствует содержанию диссертации и требованиям ВАК РТ. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению нет.

При рецензировании возникли вопросы, а которые хотелось бы получить ответ:

1. Имеется ли опыт других стран в использовании изученных Вами схем инфузионно-трансфузионной терапии и в чем новизна Вашего исследования?
2. В каких учреждениях страны внедрены результаты Ваших исследований?

Рекомендации: С целью повышения уровня знаний специалистов и качества предоставляемых услуг целесообразно по некоторым разделам диссертации разработать методические рекомендации и учебно-методическое пособие для акушеров-гинекологов и анестезиологов.

Заключение

. В целом диссертация Мадмарова Лутфулло Мамасалиевича «Оптимизация диагностики и лечения нарушений гемостаза при острой массивной послеродовой кровопотере с участием реанимационно-трансфузиологической бригады» охватывает основные вопросы

поставленной научной проблемы. Работа является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, имеющее значение для практического здравоохранения: повышение качества оказания медицинской помощи и обеспечение безопасного материнства.

Диссертация соответствует **паспорту специальности**, по которой предполагается защита - 14.01.01- акушерство и гинекология и 14.01.20- анестезиология и реаниматология. Работа соответствует требованиям п.163, гл.10 «Положения о диссертационных советах», утвержденного Постановлением Правительства РТ от 26.11.2016г. №505 и может быть представлена к публичной защите, а автор заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук по указанной специальности.

Отзыв составлен официальным оппонентом

д.м.н., профессором кафедры акушерства

и гинекологии №1 ИПОСЗРТ @ *С. Мухамадиева* Мухамадиевой С.М.

Подпись д.м.н., профессора

С. М. Мухамадиевой заверяю

Начальник ОКГОУ»ИПОСЗРТ»Хафизова Ф.

Тел.:939999128

Епочта:saohon@mail.ru

