

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор государственного образовательного учреждения «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» доктор медицинских наук, профессор М.К.Гулзода « 8 » 06 2021г.



## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно - практической ценности диссертации Мадмарова Лютфулло Мамасалиевича на тему «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

Снижение материнской смертности является одной из ключевых Целей Устойчивого Развития на период после окончания Целей тысячелетия в области развития, которая не была достигнута (ООН, ВОЗ, 2016г). В результате огромных усилий Правительства Таджикистана, двукратного снижения уровня бедности, уменьшились риски фатального исхода, обусловленные немедицинскими факторами, т.е. связанными с ограничением доступа, ресурсов, низкого социально-экономического статуса и др. В то же время удельный вес акушерских кровотечений неизменно занимает 2-3 место в структуре причин смертности, колебания которого в последние годы составляют 21-24%. Эксперты ВОЗ и международное сообщество акушеров-гинекологов единодушно признают, что материнская смертность от акушерского кровотечения является управляемой и предотвратимой (ВОЗ, 2016, 2017, 2020гг; В.Н.Серов,

2018). Правительство Республики Таджикистан в рамках выполнения Целей Устойчивого Развития на период до 2030 г. поддержало и приняло на себя обязательства о снижении управляемых причин материнской смертности на 75%, что приведет к снижению коэффициента материнской смертности до 20 на 100 000 живорождений. Риск смерти значительно возрастает при неадекватном и запоздалом оказании помощи в результате чего погибают около 70-80% женщин с массивным кровотечением в Республике Таджикистан (Мухамадиева С.М. и др., 2020г; Узакова У.Д. и др., 2018гг). Подобная ситуация имеет место в других странах. Так, по данным Р.Г.Шмакова, в Российской Федерации, около 60% женщин, умерших от послеродового кровотечения, была оказана помощь, не соответствующая стандарту (2013). Важнейшим потенциалом улучшения ситуации являются вопросы обеспечения и выполнения программы инфузионно-трансфузионной терапии, основанной на анализе патогенетических механизмов гемостаза и гомеостаза. В мировой литературе ежегодно публикуется более 2500 научных работ, посвященных различным аспектам этиологии, патогенеза, профилактики и ведения акушерских кровотечений, однако удельный вес информации, посвященной вопросам помощи при критических состояниях, основанной на принципах доказательной медицины составляет менее 10% (Royal College Obstetrician and Gynecology, 2012; R.Ding et al. 2018). Массивное кровотечение в послеродовом периоде, очень быстро переходит в коагулопатическое, контроль которого не всегда является эффективным, с частым развитием недостаточности функции одного и более жизненно важных органов. В связи с вышеизложенным, исследования о надлежащем использовании компонентов крови, стратегии инфузионно-трансфузионной терапии у женщин с различными экстрагенитальными заболеваниями, адекватная стратификация рисков при массивном кровотечении являются чрезвычайно актуальными и востребованными в нашей стране.

**Цель исследования** сформулирована правильно, соответствует названию диссертации и позволила решить выбранные, конкретные, реально выполнимые **4 задачи**

#### **Связь работы с проектами соответствующих отраслей науки**

Диссертационная работа выполнена в рамках «Национальной стратегии развития Республики Таджикистан на период 2010-2030 гг», утвержденной Постановлением Правительства Республики Таджикистан (№ от ), одной из целей которой является снижение материнской смертности до 20 на 100 000 живорождений, повышение качества оказания медицинской помощи, а также научно-исследовательской темы ГУ Республиканского научного центра крови «Оптимизация тактики инфузионно-трансфузионной терапии критических состояний, обусловленных массивной кровопотерей». Работа посвящена приоритетному направлению практического здравоохранения по улучшению состояния материнского здоровья и снижению материнской смертности

#### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Впервые в условиях Республики Таджикистан на основе анализа деятельности реанимационно-трансфузиологической бригады с лабораторией гемостаза за последние 5 лет, установлены удельный вес и структура острых массивных кровотечений в послеродовом периоде и возможность предотвращения летального исхода и нарушений функций жизненно важных органов. Определены факторы нарушения системы гемостаза, истощения антисвертывающей и фибринолитической активности крови, обусловленные снижением объёма циркулирующей крови, трансформацией гиперкинетического режима кровообращения в гипокINETический, развитием метаболического ацидоза с активацией перекисного окисления липидов и истощения антиоксидантной защиты. Подтверждена роль функции лёгких в стабилизации реологических свойств крови вследствие снижения коагуляционного потенциала, повышении противосвертывающей и фибринолитической активности, нормализации

показателей газов крови, кислотно-основного состояния и перекисного окисления липидов. Доказано, что при массивных акушерских кровотечениях в 2 раза снижается регулирующее влияние лёгких на коагуляционный потенциал крови с усугублением диссеминированного внутрисосудистого свертывания, который можно использовать для ранней диагностики наличия тромбов в сосудах микроциркуляции, персонифицированной тактики инфузионно-трансфузионной терапии. Научно обоснована персонализированная тактика инфузионно-трансфузионной терапии с включением кристаллоидных и коллоидных сред, правильным соотношением компонентов крови, способствующая более ранней остановке коагулопатического кровотечения, нормализации основных параметров гомеостаза, уменьшения объема инфузионно-трансфузионной терапии, обеспечивающий снижение материнской смертности.

#### **Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов**

Научно-практическая значимость диссертационной работы заключается в уточнении медицинских и немедицинских факторов, способствующих массивной кровопотере у родильниц в послеродовом периоде, определении патогенетических механизмов коагулопатии, который, в том числе, включает трансформацию гиперкинетического типа кровотечения в гипокинетический в сочетании с анемией тяжелой степени и геморрагическим шоком, формированием гипоксии смешанного генеза, метаболическим ацидозом и, как следствие, истощением гемокоагуляционного потенциала, требующего персонализированного подбора средств трансфузионной терапии. Впервые изучена дифференцированная роль лёгких в стабилизации параметров коагуляции, снижении коагуляционного потенциала крови, повышении антисвёртывающего и фибринолитического звеньев, нормализации реологических свойств, основных параметров кислотно-основного состояния, газов крови и перекисного окисления липидов в различные стадии диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови для ранней диагностики и персонализированной трансфузионной терапии с

использованием индивидуально подобранных компонентов крови, что способствуют ранней остановке кровотечения, нормализации нарушений гомеостаза, снижения объёма и осложнений, повторных кровотечений и, как следствие, снижения материнской заболеваемости и смертности

Автор выдвигает **5 положений, выносимых на защиту**. Они отличаются научной новизной и достаточной аргументацией полученными результатами, имеют практическое значение и полностью отражают сущность диссертационной работы.

### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций**

Соискателем проведено когортное исследование, которое включало ретро- и проспективный анализ 106 родильниц, перенесших массивную кровопотерю в послеродовом периоде, разделенных на 2 группы. Первой группе, которая состояла из 51 (48,1%) родильницы, проводилась инфузионно-трансфузионная терапия с мониторингом параметров гемостаза в венозной крови, второй – 55(51,9%) – восполнение объёма циркулирующей крови проводили с учетом результатов из артериальной крови с индивидуальным донорским подбором компонентов крови. Контрольную группу составили 30 здоровых женщин-доноров. Всем родильницам проведен анализ, который включал возраст, паритет, социальное положение, место жительства, перенесенные экстрагенитальные заболевания, степень тяжести кровопотери.

Установлена высокая потребность реанимационно-трансфузиологической бригады с лабораторией гемостазав оказании помощи за исследуемый с 2016 по 2020 гг. период для родильных домов/отделений, которые суммарно составили более двух третей (78,4%) из 843 вызовов: 39,6% - г. Душанбе, 36,8% - Хатлонская область и 23,6% - районы республиканского подчинения. Результаты свидетельствуют о достаточной распространенности кровотечений в послеродовом периоде. Показана идентичность в возрастном аспекте обследованного контингента, превалирование среди них сельских жительниц. Установлены тревожные, отличные от общепринятых факты

превалирования массивных кровотечений у первородящих, которых за анализируемый период оказалось в 1,6 раза выше по сравнению с многорожавшими: 41,5 и 26,4% соответственно, а также идентичный удельный вес среди подростков и женщин позднего репродуктивного возраста: 15,1%. Подобную негативную тенденцию автор правильно связал с низким индексом здоровья, высоким уровнем экстрагенитальной патологии, в частности, анемии, заболеваний мочевыделительной системы и эндокринной системы, способствующих нарушению системы гемостаза и острой массивной кровопотере. Доказано, что среди причин кровотечения в раннем послеродовом периоде превалирует нарушение сократительной деятельности матки, удельный вес которых достигает 81,7%, другие осложнения включали травму родовых путей и нарушение прикрепления плаценты. Доказана значимость развития кровотечения в позднем послеродовом периоде с гнойно-воспалительными заболеваниями, которые составили 45,8%, а включение в данную группу женщин с субинволюцией матки и задержкой частей последа, увеличивает их на 37,5%; лишь у 16,7% родильниц в генезе массивного кровотечения указаны врождённые дефекты гемостаза.

Установлено, что вызов бригады осуществлен поздно, свидетельством является то, что состояние у 65,1% родильниц оценивали как тяжелое, и у 34,9% крайне тяжелое в сочетании с тяжелой формой нарушения сознания: глубокое оглушение - 19,8% (оценка по шкале Глазго 13-14 баллов), сопор - 43,4% (9-12 баллов), кома - 36,8% (4-8 баллов). Острая сердечная недостаточность диагностирована у 43,4%; острая почечная недостаточность - у 55,7%; острое лёгочное повреждение - у 46,2%; острая печеночная недостаточность у 33,9% родильниц.

Доказана неадекватная оценка риска кровотечения лечащими врачами с разностью на 20 и 10% при средней и высокой группе риска, занижение объёма кровопотери в результате использования гравиметрического метода её оценки и игнорирование расчетных методов

Показано, что исследование гемостаза в родовспомогательных учреждениях проводилось не в полном объеме с преимущественным определением уровня гемоглобина, времени свёртывания крови по Ли-Уайту, а оценка кислородно-транспортной функции крови, кислотного-основного состояния и газов крови отсутствовала у всех женщин. Подчеркнуто, что данная ситуация связана с ограниченным лабораторным оборудованием, отсутствием в учреждениях тромбозластографа, включая родильные дома Шуровня. Подчеркнуты ятрогенные факторы развития массивных кровотечений, связанных, например, катетеризацией лишь одной вены у трети родильниц, использование холодных инфузионных сред – более двух третей, позднее начало неотложной акушерской помощи в каждом пятом случае

Выявлены организационные факторы высокого риска массивных кровотечений, обусловленных недостаточным резервированием компонентов крови, ограничением доступа в стационары 3 уровня, дефицитом кадров.

Диагностированы характерные гемодинамические и гемостазиологические нарушения у всех родильниц, а также суб- и декомпенсация защитных механизмов. Установлена роль D-димера и продуктов деградации фибрина как маркёров ранней диагностики диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови.

Доказана эффективность оптимизированной и персонализированной тактики избирательной трансфузионной терапии, снижающую органных дисфункций на 24-28,5%, материнской смертности на 12,4-18%

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ IBMSPSSStatistic по стандартным методикам вычислений показателей описательной статистики, корреляционного и дисперсного анализа. Вычислены средние величины и их ошибка для абсолютных величин ( $M+m$ ) и доли для относительных величин.

Обоснование научных положений, выводов и рекомендаций основаны на результатах исследования, соответствуют поставленной цели и задачам.

## **Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом, замечания по оформлению**

Структура диссертационной работы представляет единую концепцию научного исследования, изложена на 148 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, двух глав собственных исследований, обсуждения, заключения, рекомендаций по практическому использованию полученных результатов и списка литературы, включающего 196 публикаций, из них 112 на русском и 84 на английском языках, иллюстрирована 15 таблицами и 8 рисунками. Некоторые таблицы перегружены цифровыми данными.

**Во введении** диссертации обоснована актуальность выбранной темы и целесообразность проведения настоящего исследования. Выбор предпринятого исследования автор обосновывает высокой частотой материнской смертности от акушерских кровотечений в Республике Таджикистан, высокимудельным весом среди них кровотечений в послеродовом периоде, развитием недостаточности функции жизненно важных органов, ограниченными сведениями роли лёгких в развитии нарушения свертывания крови, неадекватной коррекцией нарушений системы гемостаза в свете современных медицинских знаний. Кроме того, акцентировано внимание на недостаточное использование персонализированной тактики проведения трансфузионной терапии в соответствии с требованиями Damage control resuscitation, способствующей ранней остановке и рецидива кровотечения, нормализации гомеостаза, профилактики осложнений и, как следствие, снижения материнской смертности

**Обзор литературы (глава I)** представлен в четырёх подглавах на основании сравнительного анализа большинства современных публикаций, преимущественно монографий и журнальных статей, преимущественно глубина поиска не превышает десяти лет. Публикации, датированные до 2010 г. ограничены основополагающими монографиями, посвященными гемостазиологии. Авторами более 11% литературных источников являются



отечественные ученые, публикации которых посвящены особенностям системы гемостаза и связанной с ней нереспираторной функции лёгких. Исследования акушерских аспектов кровотечений, проведенных в Республике Таджикистан, представлены в меньшем объёме, включая национальные протоколы. В диссертации имеют место единичные стилистические и орфографические ошибки, что не снижает ценности изложения. В дискуссионном стиле с различных позиций обсуждены проблемы эпидемиологии, диагностики, классификации акушерских кровотечений, их роль в формировании недостаточности функции жизненно важных органов, включая клинико-патогенетические и лечебно-профилактические аспекты нарушений гемостаза.

В первой подглаве обсуждены современные дефиниции, классификация акушерских кровотечений, сложность оценки реальной кровопотери в практике, а также частота и механизм развития недостаточности функции жизненно важных органов.

Во второй подглаве автором акцентуировано внимание на зависимость между компенсаторными механизмами и функциональным состоянием системы гемостаза и кровообращения у родильниц с массивной кровопотерей. Обсуждены патогенетические механизмы и возможности лабораторной диагностики дисбаланса коагуляционного потенциала крови.

Третья подглава посвящена подробному анализу нереспираторной функции лёгких в регуляции гемостаза и реологических свойств крови, раскрыт механизм дисфункции эндотелия и гемостазиологических повреждений при нарушении гипокоагулирующих и реологических свойств крови, правомочности экстраполяции показателей артериальной и венозной крови из периферических сосудов на весь организм при критических состояниях.

В четвёртой подглаве представлены современные подходы к инфузионно-трансфузионной терапии при массивном кровотечении, основанные на принципах доказательной медицины; обсуждены алгоритмы медикаментозной терапии.

Обзор литературы представлен в едином контексте с предпринятым диссертантом исследования, каждая подглава заканчивается кратким резюме, доказывающая целесообразность работы.

**Материал и методы исследования (глава II).** При проведении диссертационного исследования использована оценка тяжести степени кровопотери, изучение особенностей системы гемостаза, прогноз исхода и определение функционального состояния кровообращения, согласно международным стандартам и консенсусу. Обследованному контингенту проводилось клинико-лабораторное исследование, которое включало общий анализ крови, определение объёма кровопотери по уровню гемоглобина, гематокрита, глобулярного объёма. Анализ нарушений системы гемостаза проведен с использованием как скрининговых методов, включая определение времени свёртывания крови по Ли-Уайту, так и лабораторных методов для оценки. Оценка фибринолитической активности крови проводилась с определением объёма третьей фракции, содержанию фибрин-мономерных комплексов. Проводилась сравнительная оценка артериальной и венозной крови с использованием тромбоэластографии. Кислородно-транспортная функция крови изучена на основании содержания, доставки и потребления кислорода, периферического шунтирования и определения артерио-венозной разницы

Методические подходы, использованные автором при проведении исследования, являются современными и соответствуют уровню развития науки по рассматриваемой проблеме.

Статистическая значимость и обоснованность научных результатов, сформулированных соискателем, аргументирована статистическим анализом

В главе «Обсуждение полученных результатов» автор провел адекватный сравнительный анализ собственных данных с научными исследованиями по выбранной тематике других ученых, грамотно

обосновал собственные выводы. Проведен сравнительный анализ упущений, которые способствовали массивному кровотечению, а также факторы, способствующие выживанию родильниц. Аргументирована целесообразность раннего включения низкомолекулярного гепарина в комплекс профилактических мероприятий ввиду наличия микротромбоза, периферического шунтирования и вазодилатации, обоснован режим использования индивидуально подобранных компонентов крови. Указано, что поздняя диагностика нарушений гемостаза, неадекватная оценка объёма кровопотери, нерациональная инфузионно-трансфузионная терапия, способствуют развитию недостаточности функции жизненно важных органов

Обсуждена связь скрининговых исследований параметров гемостаза, определенных в периферических венозных и артериальных сосудах с общими параметрами кровообращения и дисфункцией жизненно важных органов.

6 основных результатов работы и 7 практических рекомендаций отражают содержание диссертационной работы. Основанные на подробном анализе эффективность персонализированной инфузионно-трансфузионной терапии, представляют детальный алгоритм оказания помощи, реально выполнимый на стационарном уровне оказания медицинской помощи. Выводы и практические рекомендации соответствуют содержанию работы и её результатам, являются обоснованными и статистически значимыми. Принципиальных замечаний по диссертации не выявлено.

#### **Апробация диссертации и информация об использовании её результатов**

Основные положения диссертации доложены на Всероссийской научной конференции с международным участием «Современная трансфузиология и гематология» (Барнаул, 2017г), международном научно-практическом конгрессе трансфузиологов и гематологов

(Москва, 2018), объединенном международном конгрессе «Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis» и 9-ой Всероссийской конференции по клинической гемостазиологии и гемореологии (Санкт-Петербург, 2018), на 2-х ежегодных научно-практических конференциях Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино (2015 и 2018гг), объединенном заседании Ученого Совета ГУ «Таджикский научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» ГУ «Республиканский научный центр крови», ГУ «Городской научный центр реанимации и детоксикации» (2019г).

Основные положения, выводы и рекомендации используются в практической деятельности ГУ «Республиканский научный центр крови» и в областных и крупных городских родовспомогательных учреждениях республики Таджикистан

#### **Публикации результатов диссертации**

Основные результаты работы опубликованы в открытой печати, 4 из 7 научных работ опубликованы в рецензируемых журналах из перечня ВАК при Президенте Республики Таджикистан, 3 остальных – в материалах научно-практических конференций

#### **Личный вклад автора**

Автор принимал участие в выборе темы научной работы, определении цели и разработке задач исследования. Самостоятельно провел анализ современной литературы, определил проблемы в диагностике и лечении острых массивных кровотечений у родильниц, разработал дизайн и этапы исследования, ретро- и проспективный сбор и анализ собственного материала, включая статистическую обработку, обобщение и интерпретацию полученных результатов, публикацию статей и тезисов, написание диссертации и автореферата

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

### **Заключение**

Диссертационная работа Мадмарова Лютфулло Мамасалиевича «Оптимизация диагностики и лечения нарушений гемостаза при острой массивной послеродовой кровопотере с участием реанимационно-трансфузиологической бригады» является законченным квалифицированным научным трудом, выполненным автором самостоятельно на высоком методическом уровне, охватывает основные вопросы поставленной проблемы, решение важной научной и практической задачи по ранней диагностике нарушений гемостаза и оптимизации инфузионно-трансфузионной терапии у родильниц с острой массивной кровопотери

Работа содержит качественно новые, научно обоснованные результаты, использование которых обеспечит решение важной для Республики Таджикистан научно-практической задачи повышения качества акушерской помощи родильницам с массивными послеродовыми кровотечениями, что способствует снижению частоты органанных дисфункций, улучшению материнского здоровья, снижению материнской смертности. Практические рекомендации научно обоснованы и акцентируют практическую направленность работы.

По своей новизне и научно-практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям паспорта ВАК при Президенте Республики Таджикистан, предъявляемым к кандидатским диссертациям по специальностям 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 Республики Таджикистан от 26.11.2016г

№505 и может быть представлена к публичной защите, а автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по указанным специальностям.

Отзыв обсужден и утвержден на объединенном заседании кафедр акушерства и гинекологии №1 и анестезиологии и реаниматологии от 31.05.2021 г протокол №10

**Председатель заседания:** заведующий кафедрой акушерство и гинекологии №1 ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино

доктор медицинских наук

Хакназарова М.А.

**Секретарь заседания, к.м.н.**

Абдуллаева Р.А.

**Эксперты:**

Доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино, к.м.н.

Узакова Урунбиш Джурабаевна

Заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино, к.м.н.,

Давлатзода Бахриддин Хайриддин

**Начальник отдел кадров**

ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино к.м.н.,

Абдуллозода С.М.



имзои/подпись	
ТАСДИҚ МЕНАМОЯМ/ЗАВЕРЯЮ САРДОРИ БАХШИ КАДРИИ ҒРҶ НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА КАДРОВ УРК	
" 08 "	06 20 21 г.

**Контактная информация:** ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино»  
Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки 139, индекс: 734003  
[www.tajmedun.tj](http://www.tajmedun.tj)