

Рецензія
на дисертаційну роботу
Мітюрева Дмитра Сергійовича
«Оптимізація тактики інтенсивної терапії при масивних
післяпологових кровотечах»
представлену на присудження ступеня кандидата наук (доктора
філософії) за спеціальністю 222 «Медицина» галузь 22 «Охорона
здоров'я»

Материнська та перинатальна смертність є показниками стану здоров'я населення та індикаторами соціального розвитку. За оцінками Kyung Ju Lee та співавт., близько 830 жінок на день вмирають через ускладнення, пов'язані з вагітністю або пологами. Як вказують у своїх дослідженнях Collis R. і співавт., поширеність післяпологових кровотеч у світі (з крововтратою понад 500 мл) становить приблизно 6% від усіх вагітностей, а важких післяпологових кровотеч (з крововтратою понад 1000 мл) реєструється до 1,96% . За даними Knight M. та співавт., у Великобританії вони є причиною приблизно 10% усіх летальних випадків і є третьою за значимістю безпосередньою причиною материнської смертності . А Gallos I. та співавт., вказують, що в середньому у однієї з 10 породіль у країнах Європи, реєструється ППК . Зареєстрована поширеність важких акушерських кровотеч варіює від 0,16 на 1000 пологів у Канаді, до 8,8 на 1000 породіль у Фінляндії . За даними Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України, показник материнської смертності в Україні становить сьогодні 8,2%, перевищуючи подібний показник таких країнах, як Польща (3%), Іспанія (5%). Як зазначається у наказі МОЗ України № 205 від 24.03.2014: «акушерські кровотечі все ще залишаються однією з головних причин материнської захворюваності та смертності в усьому світі. Всесвітня Організація Охорони Здоров'я (ВООЗ) ... вважає профілактику акушерських кровотеч та боротьбу з ними пріоритетним напрямком діяльності» . За останні 20 років частота масивних акушерських кровотеч в

Україні залишається високою. За даними МОЗ України «...впродовж останніх 5 років вони займають друге місце в структурі причин материнської смертності». У 2013 році доля массивних послеродових кровотечений склала 21% і зайняла друге місце після екстрагенітальної патології. У звіті Центру медичної статистики від 15.03.2021 р., по Запорізькій області за 2020 рік вказується, що «...акушерські кровотечі склали 4,42 на 1000 пологів і мають тенденцію до коливання показника (2018 р. – 3,45; 2019 р. – 5,15, в целом по Украине в 2019 р. – 7,55)». За даними Nyfløt L.T. та співавт., приблизно 70% всіх кровотеч в акушерстві відноситься до післяпологових гіпотонічних кровотеч, 20% обумовлені відшаруванням плаценти, розривом матки, пошкодженням пологових шляхів, 10% припадає на частку відшарування плаценти та порушеннями її відділення та 1% припадає на коагулопатію. Однак ці фактори, поруч з багатоплідною вагітністю, багатоводдям, передлежанням плаценти та її відшаруванням, пояснюють лише частину ризику розвитку післяпологових кровотеч. Як зазначається у праці Butwick A.J. і співавт., у США поширеність материнського ожиріння неухильно зростає і більше половини вагітних жінки класифікуються як ті, хто страждає надмірною вагою або ожирінням, що на думку авторів може також пояснити збільшення частоти післяпологових кровотеч. Ускладнення післяпологової кровотечі варіюють від погіршення загальних післяпологових симптомів, синдрому Шихана, дилуційної коагулопатії, до летальних випадків від ішемії міокарда та серцево-судинного колапсу. При цьому дослідження Baird S. McM. та співавт., показують, що понад 90% материнських смертей, пов'язаних з акушерськими кровотечами, можна запобігти. Всі вищенаведені статистичні дані свідчать про те, що питання інтенсивної терапії післяпологових кровотеч ще далекі від остаточного вирішення. При цьому автори численних наукових публікацій звертають увагу на ключові ланки патофізіологічних процесів, що маніфістують при розвитку масивних

акушерських кровотеч і досліджують різні терапевтичні методи їх лікування. Терапевтичні заходи повинні бути націлені на стабілізацію стану пацієнток і усунення причини ППК: відновлення тонуусу матки, хірургічне лікування травми статевих органів (включаючи пошкодження вульви, піхви, шийки матки і матки), попередження відшарування плаценти, профілактика і лікування коагулопатії. Так використання ТКК в акушерській практиці, згідно з публікацією Shakur H. і співавт., знижує летальність у жінок з первинною ППК, незалежно від способу пологів, і без збільшення ризику тромбоемболічних подій. Однак, на даний момент немає статистично значущих даних щодо застосування ТКК в певних дозах. Так в роботі Zufferey P.J. і співавт., вказується про застосування різних схем введення ТКК в дозах від 1 мг/кг до 100 мг/кг, що на думку авторів вимагає дослідження ефективності подібних методик. Особливостями акушерських кровотеч є швидка втрата об'єму циркулюючої крові (ОЦК) і розвиток важких форм геморагічного шоку, раптовість, раннє приєднання синдрому коагулопатії [19]. Тому тактика інтенсивної терапії по відношенню до жінки з акушерською кровотечею повинна бути агресивною. При цьому терапія повинна бути ранньою і комплексною, а дії анестезіологів-реаніматологів та акушерів-гінекологів – узгодженими.

Щодо масивних кровотеч при політравмах, значення артеріального тиску (АТ) як показника внутрішньосудинного об'єму та серцевої діяльності загальноприйняті, досить добре вивчені та дозволяють прискорити прийняття клінічних рішень. Однак, слід зазначити, що акушерські кровотечі помітно відрізняються від масивної крововтрати, які реєструються при політравмі. Це пов'язано з тим, що вагітність характеризується рядом фізіологічних змін, і механізми, що лежать в основі крововиливу в двох сценаріях, мають суттєві відмінності. Великі дослідження визначили параметри систолічного кровотоку в умовах травми, але на сьогоднішній день проведено мало досліджень, що

висвітлюють клінічну значущість пульсового тиску (ПТ), як при травмі, так й при розвитку ППК. І як вказує у своїй роботі Bankhead-Kendall В. і співавт., ПТ, що визначається як різниця між систолічним та діастолічним артеріальним тиском, може бути ранньою ознакою геморагічного шоку, незважаючи на нормальний систолічний артеріальний тиск. Тому, вивчення гемодинамічних особливостей у породіль при виникненні акушерської кровотечі і виявлення прогностичної ролі параметрів системного кровообігу, які використовуються для оцінки реакції організму на втрату ОЦК, на сьогоднішній день є актуальним завданням. Однією з проблем, пов'язаною з ППК, є швидке і об'єктивне розпізнавання, прогнозування і оптимізація стану пацієнтів з важкою кровотечею. Проте, попередні дослідження показали, що прогностична оцінка наслідків крововтрати часто є не точною і може негативно вплинути на прийняття клінічних рішень. Саме тому вкрай важливим є використання тих параметрів, які дадуть точну оцінку тяжкості стану пацієнта і які можна легко і швидко оцінити на етапі прийняття клінічних рішень. Як зазначає у своєму дослідженні Sohn С.Н. і співавт., комбінація вихідних концентрацій лактату з індексом шоку покращує ефективність прогнозу щодо необхідності переливання препаратів крові і може сприяти швидкій стратифікації ризику у пацієнтів, які потребують переливання. При цьому, Soller В. і співавт. дотримуються іншої думки. Після проведеного дослідження вони прийшли до висновку, що безперервний неінвазивний моніторинг рН може замінити вимірювання лактату у пацієнтів, особливо на догоспітальному етапі та у відділенні інтенсивної терапії. В останні роки з'явилося багато робіт, присвячених вивченню рівня лактату як фактора ризику у пацієнтів з кровотечами. При цьому у авторів різні думки щодо доцільності вимірювання даного параметра. Однак, в більшості випадків ці наукові дослідження присвячені гастроентерологічним кровотечам, кровотечам при політравмах, або були проведені на тваринах. Тому вивчення

прогностичного значення рівня лактату у пацієток з ППК, може мати прогностичне та тактичне значення. Незважаючи на поліпшення допологової і пологової допомоги, післяпологове гостре пошкодження нирок (ПП-ГПН), пов'язане з масивними акушерськими кровотечами і гемотрансфузіями, в даний час, залишається проблемою. І хоча питання гострого пошкодження нирок (ГПН), яке виникає в результаті масивних гемотрансфузій, постійно дискутується в сучасній науковій літературі, воно все ще залишається далеким від свого остаточного вирішення. Так дані Huang C. та співавт., показали, що при низькій частоті реєстрації ГПН у породіль (6,1% випадків), материнська смертність у подібних випадках досягає 33,3%. При цьому основною причиною смерті вагітних жінок з ГПН була післяпологова кровотеча. І як вказують у своїй роботі Guzzo G. та співавт., важке ПП-ГПН, що виникає після масивною ППК, є багатофакторним і може бути спровоковано низкою факторів. Тому вивчення частоти, клінічного спектра, факторів ризику і наслідків ГПН у породіль, пов'язаних з масивними гемотрансфузіями на тлі акушерських кровотеч в даний час є стратегічним інтересом. Значення гемоглобіну (Hb) або гематокриту (Ht) широко і взаємозаміно використовуються як індикатори масивної кровотечі [30]. Однак діагностична цінність Hb або Ht для виявлення ступеня крововтрати у потерпілих із травмою у початковій фазі масивної кровотечі залишається спірною [30]. До того ж, як вказує Figueiredo S. та співавт., досі в жодному дослідженні не оцінювалася діагностична цінність ранніх вимірювань гемоглобіну та вплив доставки кисню на системний гомеостаз та функціональний стан серця та системну гемодинаміку при різних його значеннях. У ретроспективній когорті з 1000 пацієнтів із травмами (140 з яких перебували в шоці від помірного до тяжкого ступеня) Knottenbelt J.D. виявив, що низький рівень гемоглобіну при вступі до клініки був пов'язаний з важкістю гіпотензії та смертністю. Однак, ряд інших авторів свідчать, що рівень Hb, вимірний при вступі, не

був точним у визначенні ступеня крововтрати чи необхідності екстреного гемостатичного втручання. До того ж, у існуючих гайдлайнах відсутні обґрунтовані вказівки на мінімально допустимий рівень гемоглобіну, при якому забезпечується мінімально допустима доставка кисню. Тому оцінка стану системного транспорту кисню в залежності від показників гематокриту та гемоглобіну в умовах крововтрати, та визначення мінімально-припустимого рівня Ht та Hb, при якому забезпечується адекватна системна доставка кисню при розвитку масивної акушерської крововтрати, може являти собою дієвий інструмент для проведення адекватної реанімаційної та гемостатичної терапії. Таким чином, всі вищенаведені статистичні дані свідчать про те, що тактичні та стратегічні питання інтенсивної терапії післяпологових кровотеч ще далекі від остаточного вирішення, а вивчення окремих ланок терапії, які можуть істотно вплинути на результат при масивних акушерських крововтратах, є на сьогоднішній день актуальним завданням.

Дисертаційне дослідження Мітюрева Д.С. присвячене вивченню проблеми розвитку ускладнень, що виникають при розвитку масивних післяпологових кровотеч, факторів їх прогнозування та основних підходів інтенсивної терапії. Виявлення прогностичної ролі пульсового тиску як фактора оцінки реакції системного кровообігу на втрату об'єму циркулюючої крові у породіль, ролі рівня лактату як маркера системного гомеостазу, що характеризує тяжкість післяпологової крововтрати та клінічного маркера для прийняття рішень щодо проведення масивної гемотрансфузії, оцінка стану системного транспорту кисню в залежності від показників гематокриту та гемоглобіну в умовах післяпологової крововтрати та виявити мінімально допустиму величину гемоглобіну у породіль в умовах крововтрати, виявлення відсотку найчастіших причин виникнення гострої ниркової недостатності у породіль та оцінити вплив рівня гематокриту на частоту розвитку ренальної дисфункції при масивних

акушерських кровотечах, проведення порівняльну характеристику частоти виникнення ускладнень у пацієток з післяпологовими кровотечами, пов'язаних з використанням різних доз транексамової кислоти та виявити її оптимальне дозування, розроблення і впровадження в клінічну практику обґрунтовану методику оптимізації інтенсивної терапії, що до лікування основних патофізіологічних порушень при масивних крововтратах.

Дисертаційна робота виконана відповідно до основних напрямків науково-експериментальної роботи Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України кафедри анестезіології та інтенсивної терапії: «Розробка способів фармакологічного захисту організму від різних видів тканинної гіпоксії» (№ державної реєстрації: 0118U001141, терміни виконання 2018 – 2020 рр.); «Розробка інноваційних технік анестезії та інтенсивної терапії» (№ державної реєстрації: 0119U101724, терміни виконання 2019 – 2023 рр.).

Текст дисертаційного дослідження підготовлений науковим стилем, державною мовою. Наукові положення, висновки та рекомендації викладені стисло, точно, ясно та просто, що забезпечує легкість і доступність їх сприйняття. Оформлення дисертації відповідає вимогам Міністерства освіти і науки України. У ході рецензування наукової роботи запозичень матеріалу без посилання на відповідні джерела не виявлено.

Дисертантом чітко визначені мета, логічно та структуровано представлені основні завдання, які необхідні для її досягнення. Матеріальна клінічна база (117 пацієнтів) дослідження є достатньою, результати дослідження проаналізовані із застосуванням сучасних статистичних методів, що є адекватними стосовно поставлених мети та завдань.

Результати виконаного наукового дослідження аспіранта вирішують поставлені завдання та несуть важливе науково-практичне значення – покращення результатів хірургічного лікування пацієнтів - удосконалення

методики інтенсивної терапії, при розвитку масивної післяпологової крововтрати, що дозволило знизити рівень ускладнень з 10,3% до 5,8%.

Результати дослідження впроваджено у роботу відділень анестезіології та інтенсивної терапії, у відділення реанімації та інтенсивної терапії закладів охорони здоров'я міста Києва та міста Львова.

Теоретичні положення дисертаційної роботи запроваджено у навчальному процесі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України.

За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць, із них: 1 стаття в науково-метричній базі даних країн європейського союзу, 5 статей у фахових виданнях, затверджених МОН України, 1 робота опублікована в науковому збірнику тез міжнародного з'їзду.

Висновки сформульовані дисертантом є обґрунтованими, базуються на фактичних даних та свідчать про фахову обізнаність автора стосовно теми дисертаційної роботи. Практичні рекомендації абсолютно відповідають поставленим завданням.

Недоліки дисертаційної роботи щодо змісту та оформлення:

1. У роботі наявні граматичні та стилістичні помилки, одруківки.
2. Ряд скорочень, які наведені у змісті, не використовуються у тесті дисертації.
3. Не розшифровано усі скорочення у назвах підрозділів.
4. Рисунки не у всіх розділах є монохромними.

Під час рецензії дисертаційної роботи виникли наступні запитання:

1. Чи досліджували Ви такий показник як АЧТЧ? Які на Ваш погляд необхідні дослідження необхідно провести у разі подовження цього показника більше як у 2 рази від нормальних значень?
2. У 4 розділі дисертаційного дослідження Ви вживаєте термін «Інтенсивна гемостатична терапія»: що Ви під цим розумієте? Чи це те

ж саме, що й «Активна гемостатична терапія» (термін нерідко вживається гематологами при масивній кровотечі)?

Висновок. Дисертаційна робота Мітюрева Дмитра Сергійовича повністю відповідає пп. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. №44 та Вимогам до оформлення дисертації, затверджених Наказом МОН України від 19.08.2015 р. № 40, які пред'являються до наукового захисту ступеня доктора філософії і може бути представлена до офіційного захисту у разовій спеціалізованій вченій раді з наступним присудженням наукового ступеня доктора філософії.

Рецензент:

к.мед.н., доцент кафедри
анестезіології та інтенсивної терапії
НУОЗ України імені П.Л. Шуплика



Ю.І.Марков