

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку МОЗ України, доктора медичних наук, професора Лісного Івана Івановича на дисертаційну роботу Мітюрева Дмитра Сергійовича "Оптимізація тактики інтенсивної терапії при масивних післяпологових кровотечах", поданої до спеціалізованої вченої ради ДФ 26.613.095 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, що утворена наказом від 21.12.2022 за №10 на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність теми дисертації

Дисертаційне дослідження присвячене масивній акушерській кровотечі яка є частою причиною материнської смертності у всьому світі. У 2015 році було зареєстровано загалом 8,7 мільйона випадків акушерських кровотеч, через які 83 000 жінок померли. Згідно з даними Evensen A. та співавт., приблизно у 3% - 5% породіль, реєструється післяпологова кровотеча (ППК), що за даними авторів визначає 12% материнської летальності в США. За даними інших дослідників поширеність післяпологових кровотеч у світі становить приблизно 6% від усіх вагітностей, а важких післяпологових кровотеч реєструється до 1,96%. Масивні акушерські кровотечі є третьою за значимістю безпосередньою причиною материнської смертності. Зареєстрована поширеність важких акушерських кровотеч у світі варіює від 0,16 до 8,8 на 1000 породіль.

За даними МОЗ України продовж останніх 5 років акушерські кровотечі займають друге місце в структурі причин материнської смертності. При цьому дослідження показують, що понад 90% материнських смертей, пов'язаних з акушерськими кровотечами, можна запобігти, та свідчать про те, що питання інтенсивної терапії післяпологових кровотеч ще далекі від остаточного вирішення.

Особливостями акушерських кровотеч є швидка втрата об'єму циркулюючої крові і розвиток важких форм геморагічного шоку, раптовість, раннє приєднання синдрому коагулопатії. 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. Клінічно важливим є вивчення прогностичних маркерів розвитку циркуляторно-метаболического синдрому та проявів синдрому поліорганної недостатності, таких як гостре пошкодження нирок. 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 дані свідчать про те, що питання інтенсивної терапії післяпологових кровотеч є на сьогоднішній день актуальним завданням.

Тому метою проведеного дослідження є підвищення ефективності інтенсивної терапії та зменшення відсотку ускладнень, які виникають при розвитку масивних післяпологових кровотеч, за рахунок оптимізації інтенсивної терапії, що до лікування основних патофізіологічних порушень при масивних крововтратах у породіль.

2.Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

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.).

3. Наукова новизна отриманих результатів

Вперше в Україні були виявлені та описані об'єктивні параметри (пульсовий тиск та рівень сироваткового лактату) для прогнозування тяжкості масивної післяпологової кровотечі, які можуть використовуватися як адекватні критерії у прогнозуванні стану пацієнтів та проведенні масивних гемотрансфузій.

Вперше в Україні було виявлено та описано кореляційну залежність між рівнем гематокриту та ймовірністю розвитку післяпологової ниркової дисфункції, визначено значення даного показника, які є фактором ризику розвитку післяпологової ниркової дисфункції.

Вперше в Україні було описано функціональний стан системної гемодинаміки та кисневий обмін при розвитку масивних після пологових кровотеч. Виявлено достовірні кореляційні взаємозв'язки між цими параметрами та рівнем гемоглобіну. За допомогою лінійної регресії з розрахунком коефіцієнтів методом найменших квадратів був виявлений мінімально допустимий рівень гемоглобіну у породіль з масивними післяпологовими кровотечами, при якому відсутні ознаки гемічної гіпоксії і підтримується адекватне взаємовідношення між системами.

Вперше проведено оцінку ефективності використання та дозування різних схем інгібіторів фібринолізу (транексамової кислоти), як компонента стандартного протоколу інтенсивної терапії післяпологових кровотеч.

4. Практичне значення одержаних результатів

В результаті проведених досліджень удосконалено схему інтенсивної терапії масивних післяпологових кровотеч, що відрізняються від попередніх патогенетичним обґрунтуванням використання інгібіторів фібринолізу (транексамової кислоти), методик прогностичної оцінки тяжкості кровотечі та факторів розвитку ускладнень, а також цільовим використанням гемотрансфузій. Було запропоновано оптимальні дози використання інгібітору фібринолізу (транексамової кислоти) при розвитку масивних післяпологових кровотеч, які не спричиняють розвитку побічних ефектів від використання препарату і найбільш ефективні за кровоспинним ефектом.

Для оцінки прогнозування тяжкості післяпологової крововтрати, у роботі обґрунтовано використання пульсового тиску, виявлено його значення, що асоціюється з більш тривалим перебуванням породіль у відділенні інтенсивної терапії.

Виявлено значення сироваткового лактату, які є прогностично несприятливою ознакою при розвитку післяпологових кровотеч, щодо подальшої тяжкості стану породіль і пов'язаних зі збільшенням часу перебування пацієнток у відділенні інтенсивної терапії та клініці.

Виявлено значення гематокриту, які є фактором ризику розвитку післяпологової ниркової дисфункції. Розроблено схему патогенетично обґрунтованої гемотрансфузійної терапії при розвитку масивної післяпологової кровотечі, на основі виявленого мінімального рівня гемоглобіну, який запобігає розвитку гемічної гіпоксії.

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.

5. Оцінка змісту та оформлення дисертації

Дисертаційна робота викладена на 162 сторінках комп'ютерного тексту і складається з анотації, списку публікацій здобувача, основної частини (вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків), практичних рекомендацій, списку використаних джерел та 2 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 145 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 19 таблицями і 19 рисунками. Список використаних джерел містить 154 найменування, з них 14 кирилицею та 140 латиницею.

У вступі визначені актуальність та наукова новизна проблеми дослідження, сформульовані мета і завдання роботи, дана характеристик об'єкта та предмета дослідження, вказані практичне значення роботи, особистий внесок дисертанта та відомості про апробацію матеріалів дисертації.

Розділ 1 містить огляд літератури, де наведені основні наукові відомості щодо аналізу сучасний стан проблеми післяпологових кровотеч. Також в розділі розглядаються прогностичні маркери щодо клінічного прийняття рішень при оцінки стану у породіль з масивною крововтратою, прогностичну роль пульсового тиску та лактату, сучасні уявлення про мінісально-допустимі рівні гемоглобіну та гемотакриту у системі гомеостазу, ренальна дисфункція у пацієток із післяпологовими кровотечами.

На основі проведеного літературного огляду, автор зробив висновки, що консервативні методи інтенсивної терапії при масивних післяпологових кровотечах, відіграють вирішальну роль в успішному лікуванні породіль з цим ускладненням; що не встановлено остаточних клінічних критеріїв щодо прогностичних маркерів при клінічному прийнятті рішень щодо оцінки стану та критеріїв проведення гемотрансфузій у породіль з масивною крововтратою. Не існує певної

точки зору на прогностичну роль лактату при акушерських кровотечах, не відомий мінімально допустимі рівні гемоглобіну, який забезпечував би оптимальну доставку кисню, при післяпологової кровотечі, взаємозв'язок між частотою розвитку післяпологового гострого пошкодження нирок та низькими показниками гемоглобіну та гематокриту до кінця не визначені та суперечливі. Ефективність використання ТКК залежно від дозування препарату у пацієток з ППК залишається в даний час відкритим питанням.

У розділі 2 надається загально клінічна характеристика обстежених пацієток, клінічні лабораторні, інструментальні і статистичні методи дослідження. Також в цьому розділі наводиться обґрунтування методу визначення об'єму крововтрати, дослідження функціонального стану нирок та оцінка киснево-транспортної функції крові.

У дослідження включено 117 породіль, у яких пологи ускладнилися масивною крововтратою, яким проводились діагностичні, лікувальні процедури та прийом пологів.

Застосовані у даному дослідженні методи клінічного обстеження є загально прийнятими для даної когорті обстежених та стандартизовані, що дало змогу одержувати дані з високим ступенем надійності.

Обрані методи дозволяли адекватно вирішити завдання які були поставлені в дисертаційній праці, а групи обстеження були клінічно і статистично співставними, що дозволило провести статистично коректну обробку даних.

У розділі 3 представлені дослідження артеріального пульсового тиску як прогностичного фактора тяжкості крововтрати при акушерських кровотечах.

У розділі 4 досліджується прогностична роль лактату в оцінці тяжкості акушерських кровотеч. Проводиться порівняльна характеристика досліджених груп, щодо виду гемотрансфузійної терапії, використаної при

масивній крововтраті, одновимірний логістичний регресійний аналіз для ключових показників-маркерів необхідності проведення масивної трансфузії.

У 5 розділі проводиться дослідження функціонального стану системної гемодинаміки і транспорт кисню в умовах крововтрати у породіль, а саме стан системного транспорту кисню в залежності від показників гематокриту та гемоглобіну в умовах крововтрати та розрахунок мінімально допустимої величини гемоглобіну у породіль в умовах крововтрати.

У 6 розділі наводяться данні дослідження впливу акушерської крововтрати на частоту виникнення ренальної дисфункції у ранньому післяпологовому періоді, дородові причини і клінічна маніфестація гострого пошкодження нирок у породіль в післяпологовому періоді та вплив рівня гематокриту на частоту розвитку ренальної дисфункції при масивних акушерських кровотечах.

У 7 розділі проводиться порівняльна характеристика ефективності різних схем дозування транексамової кислоти в стандартному протоколі терапії післяпологових кровотеч та частоти виникнення ускладнень у пацієток з післяпологовими кровотечами, пов'язаних з використанням різних доз транексамової кислоти, в тому числі вплив інгібіторів фібринолізу на динаміку післяпологової крововтрати.

6. Ступінь обґрунтованості та вірогідності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

За своїм змістом, об'ємом, структурою, співвідношенням окремих елементів і оформленням представлена дисертація відповідає основним нормативним вимогам, які ставляться до рукописів дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Дисертація Мітюрева Дмитра Сергійовича є закінченим науковим дослідженням, яке базується на результатах достатньої кількості власних клінічних спостережень, отриманих автором. Як свідчать результати проведеного рецензування, власні дані викладені послідовно і методологічно правильно. Рандомізація груп дослідження проведена автором належним чином, що надає можливість вважати їх однорідними та репрезентативними. Чіткий дизайн дослідження, обраний для досягнення мети, чітке формулювання завдань, що відповідають меті роботи, значний обсяг досліджень, сучасний рівень використаних наукових методів дослідження, адекватність застосованих статистичних методів аналізу дозволяють вважати подані автором наукові положення, висновки та практичні рекомендації науково обґрунтованими та достовірними.

7. Повнота викладення матеріалів в опублікованих наукових працях

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.

В опублікованих матеріалах повною мірою відображаються всі розділи рецензованої роботи.

8. Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення

Дисертаційна робота написана класичною літературною українською мовою. В тексті дисертаційної роботи є окремі стилістичні та граматичні помилки, які, однак, не впливають на загальне позитивне враження від цієї наукової роботи.

В процесі рецензуванні виникли дискусійні запитання до автора, а саме:

1. Яким групам вазопресорів надавалися переваги для стабілізації гемодинаміки? Які покази були для їх використання?
2. Чи використовувалася епідуральна аналгезія у пацієнток, включених у дослідження? Можливий вплив епідуральної аналгезії на показники гемодинаміки та прийняття рішення про гемотрансфузію?
3. Чи не збільшувався ризик збільшеної крововтрати пацієнтів у групі без використання транексамової кислоти?

9. Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота Мітюрева Дмитра Сергійовича «Оптимізація тактики інтенсивної терапії при масивних післяпологових кровотечах» представлена на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є самостійною завершеною науково-дослідною роботою, у якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що вирішують наукову задачу підвищення ефективності інтенсивної терапії та зменшення відсотку ускладнень, які виникають при розвитку масивних післяпологових кровотеч. В цілому необхідно зазначити, що 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, а її автор заслуговує на

присудження йому наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю
222 «Медицина».

Офіційний опонент:

Завідувач науково-дослідного
відділення анестезіології та
інтенсивної терапії

Національного інституту раку МОЗ України,
д.мед.н., професор



І.І. ЛІСНИЙ

Підпис	<i>Лісний І</i>	засвідчує
Значення	Значення	
підпису	підпису	

К. Башковська