

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Свиридова Сергея Викторовича на диссертационную работу Королева Алексея Юрьевича « Оптимизация анестезиологического обеспечения и контролируемая коррекция системы гемостаза при абдоминальном родоразрешении беременных с высоким риском развития кровотечения», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.20 - анестезиология и реаниматология.

### Актуальность избранной темы.

В каждой медицинской специальности существуют клинические ситуации, которые предусматривают мультидисциплинарный подход в лечении пациентов. Что касается акушерства, то к таковым следует отнести беременных с высоким риском развития массивных кровотечений (МК) во время родов и в послеродовом периоде. В большинстве случаев это связано с аномалиями инвазии плаценты (АИП), когда кесарево сечение (КС) становится неизбежным, а вероятность интраоперационной МК, т.е. более 25% объема циркулирующей крови (ОЦК) чрезвычайно велика. Поэтому тактические моменты родоразрешения беременных с АИП носят полидисциплинарный характер и рассматривается совместно акушерами-гинекологами, анестезиологами-реаниматологами, трансфузиологами, гематологами и др. С точки зрения анестезиологического обеспечения ключевыми моментами являются выбор оптимального вида анестезии и применение кровесберегающих технологий. В этой связи адекватная коррекция гемостаза и последствий гипоксических повреждений органов и тканей, обусловленных МК, по-прежнему, являются предметом широкого рассмотрения и изучения. Обсуждаются различные аспекты коррекции гемостаза при МК: применение ингибиторов фибринолиза (ИФ), отдельных факторов свертывания крови, компонентов крови, совершенствуются

кровезамещающие технологии Cell Saver, методы клинико-биохимического и инструментального исследования гемостаза, экспресс-тесты и др.

Следует признать, что именно практическое решение многих сложных вопросов, связанных с МК в акушерстве, в дальнейшем составили основу ряда методических рекомендаций по лечению острой геморрагии и геморрагического шока в хирургии, травматологии, гастроэнтерологии и др. В тоже время нельзя не отметить, что сохраняются ряд проблемных вопросов, связанных с качественной диагностикой нарушений системы гемостаза во время и после МК, обсуждаются возможности применения ингибиторов фибринолиза (ИФ) в системе мер профилактики и лечения МК. В этой связи диссертационная работа Королева А.Ю., в которой подняты ключевые аспекты выбора метода анестезии, профилактики и лечение МК при оперативном родовспоможении у беременных с АИП актуальна, современна и своевременна, как для анестезиологии-реаниматологии, акушерства, так и для медицины в целом.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций сформулированных в диссертации**

Цель диссертационной работы направлена на повышение безопасности анестезиологического обеспечения при плановом абдоминальном родоразрешении беременных группы риска по развитию кровотечения путем контролируемой коррекции нарушений системы гемостаза на фоне регионарной анестезии.

Данная направленность исследования чрезвычайно актуальна для акушерства, анестезиологии и реаниматологии, отражает данные мировой и отечественной статистики по увеличению числа рожениц с отягощенным течением беременности, в частности, с АИП.

Для достижения поставленной цели автору потребовалось решение 4 задач, что определило дальнейший ход исследований и был направлен на разработку методологического подхода, включая выбор метода анестезии и



создания нового подхода контроля гемостаза в периоперационном периоде (ПП) у пациенток при оперативном родоразрешении.

Достоверность исследований подтверждена достаточным объемом первичного материала и высоким уровнем проведенных исследований. Статистическая обработка проведена на современном научном уровне.

Выводы соответствуют задачам исследования, практические рекомендации конкретны. Автореферат является законченным научным трудом, в котором последовательно отражены основные положения диссертационной работы.

#### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.**

В исследование включены 80 беременных, которые в связи с патологией матки (множественная миома матки, пороки развития матки) и плаценты (предлежание плаценты и аномальная инвазия плаценты) были отнесены к группе высокого риска развития МК. Автором четко определены критерии включения, невключения и исключения из исследования. Причем среди критериев невключения фигурировали такие, как гломерулярные заболевания почек, злокачественные онкологические заболевания, непереносимость ИФ, наличие заболеваний свертывающей системы крови в анамнезе, что позволило автору корректно распределить пациентов на группы исследования. Были проанализированы данные соматического и акушерско-гинекологического анамнезов, течение беременности. Установлено наличие сопутствующей соматической патологии у 74 пациенток (92,5%), где доминировали заболевания эндокринной системы, обмена веществ и нарушение питания.

В зависимости от вида ИФ и методики их применения пациентки были распределены на 4 группы. В I-ой группе (n=26) и во II-ой группе (n=30) в состав премедикации входили ИФ транексамовая кислота (ТК) и аминотетил бензойная кислота (АМБК) соответственно. Если у пациенток первых двух групп ИФ применялись только однократно до родоразрешения, то у пациенток 3-ей (n= 14) и 4-ой группы (n= 10) ТК и АМБК применялись дополнительно интраоперационно на фоне повышенной кровопотери.

в 70% случаев. Гемотрансфузия в ПП выполнялась пациенткам с Нв менее 70 г\л и гематокритом ниже 25% и при циркуляторных нарушениях.

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

Автор полностью справился с поставленными задачами. Были определены и доказана высокая эффективность теста «Тромбодинамика» в качестве скринингового метода оценки гемостаза у больных с МК.

Доказано, что у пациентов с высоким риском развития МК назначение ИФ в профилактических и лечебных дозах позволяет избежать или минимизировать применение донорских эритроцитов и тромбоцитов.

На основании мониторинга гемодинамики, кровообращения, органного кровотока, диуреза доказана возможность применения КСЭА, как основного метода анестезии при плановых операциях у женщин с осложненным течением беременности и угрозой развития МК при оперативном родовспоможении.

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ. Научные данные исследования применяются в лекциях и семинарах на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ.

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.**

Диссертационная работа построена по классическому принципу, изложена на 189 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований. Представлены заключение, выводы, практические рекомендации. Список публикаций представлен 193 источниками, из которых 7 отечественных и 186 иностранных публикаций. Иллюстративный материал состоит из 3 графиков, 3 блок-схем, 18 диаграмм и 34 таблиц.

Обзор литературы раскрывает систему акушерских и анестезиологических проблем, связанных с ведением родов у женщин с высоким риском угрозы МК. Автором последовательно рассматриваются такие вопросы, как: причины



кровотечений при операции КС; аномалии плацентации в формировании высокого риска развития МК при КС; особенности анестезиологического обеспечения оперативного родоразрешения у пациенток с высоким риском МК; мониторинг и управление гемодинамикой во время анестезии и в ПП; изменение системы гемостаза в третьем триместре беременности, оценивается эффективность современных гемостатиков в лечении МК при операции КС.

Автор отмечает, что по данным статистики именно кровотечения являются главной причиной материнской смертности и составляют не менее 27,1%. При этом более 76% кровотечений в акушерской практике квалифицируется как послеродовые кровотечения. Указывается, что преэклампсия, предшествующая миомэктомия или наличие миомы матки, а также наличие патологии плаценты присутствуют в 52,7% случаев с МК при операции КС. Акушеры и анестезиологи хорошо знают, что вероятность МК у рожениц повышается при наличии патологии плаценты. Не случайно в 2013 г был введен термин «аномальная инвазия плаценты», который был определен как: «Плацента, которую нельзя удалить спонтанно или вручную без возникновения сильного кровотечения». К факторам риска АИП относят: предшествовавшее КС и предлежание плаценты; частые аборт в анамнезе; использование экстракорпорального оплодотворения; прорастание плаценты (в стенку мочевого пузыря, шейку матки, широкие связки или забрюшинное пространство). При вращении плаценты применяются различные подходы лечения: консервативная тактика и хирургическое лечение. Когда выбор падает на оперативное лечение важнейшим является выбор метода анестезии, подготовка пациентки к операции, адекватный контроль гемостаза и проведение ИТТ. Нельзя не согласиться с автором в том, что наличие факторов, увеличивающих техническую сложность операции, в частности АИП, миома матки, спаечный процесс, может привести к повышенной кровоточивости, висцеральным повреждениям и увеличению продолжительности операции. Обсуждается перспектива применения КСЭА. На основании многочисленных

исследований указывается, что новорожденные в случае использования регионарной анестезии (РА) имеют достоверно более высокие показатели по шкале Апгар по сравнению с новорожденными под общей анестезией (ОА).

Большое внимание уделено применению кровесберегающих технологий, методам оценки интра-и послеоперационной кровопотери, подробно разбираются возможные осложнения после КС, включая: эмболию околоплодными водами, венозные тромбоэмболические осложнения, последствия ранений тазовых органов и др. Проанализированы данные литературы по изменению системы гемостаза в третьем триместре беременности. Дана принципиальная оценка лабораторным методам оценки и их клинической значимости. Представлен глобальный тест «Тромбодинамика», как новый глобальный анализ гемостаза, первые публикации о котором относятся к началу 2000-х годов. Автор подчеркивает, что основные возможности данного теста далеко не изучены, что указывает на актуальность исследования.

В специальном разделе главы обсуждаются возможности применения различных групп «современных гемостатиков», среди которых представлены ИФ. Дан критический анализ применения в клинических условиях ТК и АМБК,  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты.

В целом обзор литературы интересен, написан хорошим литературным языком, показывает высокую эрудицию автора и профессионализм в суждениях.

В Главе III представлены «Результаты исследований». Кратко остановимся на наиболее важных из них для клинической практики и дальнейших теоретических изысканий.

- **Исходное состояние системы гемостаза у пациенток исследуемых групп.**

Главная задача была направлена на выявление тех беременных, у которых исходно отмечались нарушения в системе гемостаза. Автор сравнил у пациенток различных групп лабораторные показатели: время свертывания крови по Ли-Уайту, средняя концентрация фибриногена, АЧТВ,



протромбиновое время. У всех пациенток выполнена тромбоэластограмма (ТЭГ). Итоговые результаты показали, что во всех группах имело место повышение уровня структурной коагуляции с повышением плотности сгустка.

Большое внимание было уделено тесту «Тромбодинамика». При оценке таких показателей, как начальная и стационарная скорости роста сгустка, увеличение среднего размера сгустка, размер сгустка через 30 минут, плотность сгустка отмечено их увеличение у всех пациенток без исключения, что свидетельствует о повышении роли тромбоцитов и их активности в повышении плотности сгустка. Увеличенный средний показатель размера сгустка, и высокая частота образования спонтанных сгустков в тесте «Тромбодинамика» характерен для гиперкоагуляционного статуса в третьем триместре беременности.

**• Влияние профилактического введения ИФ на клиническое течение интраоперационного и послеоперационного периодов.**

У пациентов 1-ой и 2-ой групп в составе премедикации были применены ТК и АМБК для снижения интраоперационной кровопотери. Сама постановка вопроса о применении ИФ с данной целью отрабатывается на протяжении нескольких десятилетий практически реализована в различных областях хирургии (травматологии и ортопедии, ЛОР-хирургии, абдоминальной хирургии и т.д.). Авторами ряда публикаций действительно были получены результаты снижения интраоперационной кровопотери (ИК) на фоне предупредительного применения, в частности, ТК. В данном исследовании проведено сравнение ТК и АМБК, оценена эффективность каждого из них при операциях, когда кровотеря свыше 750,0 мл присутствует всегда. Какие результаты были получены автором? Во-первых, средняя ИК в группе ТК составила  $756,1 \pm 128,1$  мл, а в группе АМБК -  $764,7 \pm 187,1$  мл, что сопоставимо ( $p > 0,05$ ). Кровопотеря возмещалась без трансфузии донорских эритроцитов и тромбоцитов. Аппаратная реинфузия аутоэритроцитов применены у 57,7% родоразрешений в 1-ой группе и в 56,7% во 2-ой группе. Средний объём

реинфузата составил соответственно  $255 \pm 12,7$  мл в 1-ой группе и  $267,9 \pm 33,4$  мл во 2 группе ( $p > 0,05$ ). В тоже время автор отметил, что если дополнительного введения ТК в 1-ой группе не потребовалось, то во 2-ой группе у 36,7% пациенток потребовалось дополнительное введение АМБК в дозировке 50-100 мг ввиду недостаточного первичного клинического эффекта, т.к. субъективно отмечалась повышенная кровоточивость в операционной ране. Во-вторых, только 20,9% пациенток исходно имели уровень Нв менее 110 г/л. В целом, уровень Нв в 1-ой группе составил -  $120,3 \pm 14,5$  г\л, в группе АМБК -  $125,8 \pm 15,3$  г\л ( $p = 0,8$ ). Интраоперационное снижение его уровня составило менее 10% и в ПП достоверных изменений по отношению к исходным значениям не отмечено. Также достоверно не уменьшились показатели абсолютного числа эритроцитов и уровня тромбоцитов. В-третьих, автор проанализировал профиль показателей кровообращения во время оперативного родоразрешения. Не было выявлено существенных различий по таким показателям, как: АДсист., АДдиаст., АДср., ЧСС, ударный объем, сердечный выброс, сердечный индекс, общее периферическое сосудистое сопротивление, доставка кислорода. Что касается объема ИТТ, то она составила в группах соответственно  $1627,9 \pm 529,31$  мл (1-ая группа) и  $1551,8 \pm 415,0$  мл (2-ая группа) ( $p > 0,05$ ) без признаков гиперинфузии и нормальном почасовом диурезе. В-четвертых, принципиально важным было оценить состояние новорожденных по шкале Апгар, которая на 1 минуте в 1-ой группе составила  $7,8 \pm 0,4$  балла и  $7,8 \pm 0,42$  балла во 2-ой группе. Что касается продолжительности пребывания новорожденных в стационаре до выписки, то в группе ТК составило  $7,6 \pm 5,3$  суток, а в группе АМБК –  $10,1 \pm 8,6$  суток. Несмотря на то, что достоверных различий нет ( $p = 0,08$ ) разброс в показателях пребывания в стационаре был больше во 2-ой группе.

• **динамика показателей системы гемостаза при профилактическом введении ИФ.**

Основной вопрос, на который предстояло ответить автору связан с особенностями фармакологического действия ИФ на систему гемостаза.



Имеется ли такое действие в принципе и в чем оно заключается? Проанализирован эффект ТК и АМБК, было отмечено, что средний показатель ВСК по Ли-Уайту после введения ИФ не изменяется, как и уровень фибриногена. Значения АЧТВ не имели статистически значимых изменений по сравнению с исходными показателями, как и показатели ТЭГ.

• **Анализ течения интраоперационного и послеоперационного периодов при абдоминальном родоразрешении пациенток с массивной кровопотерей.**

Это чрезвычайно важный раздел диссертационной работы. У всех пациенток 3-ей и 4-ой групп объем ИК составил свыше 25% ОЦК, что потребовало дополнительного введения либо ТК (n=14), либо АМБК (n=10). Какие основные результаты были получены? Во-первых, ИК в 3-ей группе была больше и составила - 2220 (1650\3100) мл против ИК в 4-ой группе - 1330 (1220\1620) мл, что на 39,5% выше ( $p < 0,05$ ). Различия в ИК не могли не отразиться на количественных и качественных показателях ИТТ. Так объем инфузионной терапии у пациентов 3-ей группы составил - 3870 (3535\ 4666) мл, а в 4-ой группе - 2445 (2012\3550) мл, что на 36,8% меньше ( $p < 0,05$ ). Во-вторых, различия касались и восполнения форменных элементов крови и факторов свертывания. Так объём возвращенных аутоэритроцитов в 3-ей группе составил 612,5 (425\800) мл, а в 4-ой группе - 385 (350/455) мл, ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что гемотрансфузии донорских эритроцитов ни в одной из групп не было, что указывает на перспективность применения ИФ. Что касается переливания СЗП, то ее трансфузия выполнялась из расчета не менее 10 мл\кг и была проведена у 100% из группы ТК и только у 40% из группы АМБК ( $p < 0,05$ ). В-третьих, выявлены различия в качественном составе ИТ, основу которой в обеих группах составили кристаллоидные растворы. В тоже время потребность в коллоидах, в частности, в препаратах сукцинированного желатина прослеживалась. Данный класс коллоидов потребовалось ввести у 92,8% в 3-ей группе и у 50% пациенток в группе АМБК ( $p < 0,05$ ). В-четвертых, были выявлены достоверные различия в потребности трансфузии КПК, который

## **Заключение.**

Таким образом, диссертация Королева Алексея Юрьевича на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи улучшения лечения беременных с высокой угрозой массивной кровопотери при оперативном родоразрешении, предложен алгоритм анестезиологического обеспечения данных операций, в основу которого положен принцип комплексности анестезиолого-реанимационного обеспечения с углубленной оценкой и коррекцией гемостаза, имеющей существенное значение для анестезиологии и реаниматологии, акушерства и гинекологии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) утвержденного приказом ректора №0094/Р от 31.01.2020 года, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности- 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.

### **Официальный оппонент :**

Доктор медицинских наук

(14.01.20-анестезиология и реаниматология), профессор  
заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии  
и интенсивной терапии лечебного факультета

ФГАОУ ВО « Российский национальный исследовательский  
Медицинский университет имени Н.И. Пирогова»  
Минздрава РФ

С.В. Свиридов

117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1  
Тел.+7(495) 434-14-22. **E-mail:** [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru).

Подпись д.м.н., профессора С.В. Свиридова заверяю  
Учёный секретарь ФГАОУ ВО

«Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ

к.м.н., доцент



О.М. Демина

29.04.2021