

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**на диссертацию соискателя Государственного учреждения «Городской
научный центр реанимации и детоксикации» УЗ г. Душанбе**

Исмоиловой Малики Шарифджоновны на тему:

**«Функциональное состояние кровообращения и вегетативного баланса у
беременных с преэклампсией и их коррекция»,**

представленную на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук по специальности

14.01.20 - Анестезиология и реаниматология

Актуальность исследования. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и их осложнения до сих пор доминируют в структуре заболеваемости и смертности населения различных стран мира, в том числе и в Республике Таджикистан. Среди них по распространенности лидирует артериальная гипертония (АГ), которой страдает от 15% до 20% популяции [ВОЗ, 2020; Чулков В.С. и соавт., 2021; Erez O. et al., 2022]. Женщины имеют особые, связанные с полом, факторы риска ССЗ. К особенно сложным и многогранным аспектам артериальной гипертонии относится проблема повышенного артериального давления у беременных как в плане клинической эпидемиологии, диагностики, классификационных рамок, так и в плане лечебной тактики и профилактики осложнений. По данным ряда авторов, в общем гестационная гипертензия развивается у 11% беременных женщин, из них в 30% гестационный процесс осложняется преэклампсией (ПЭ) различной степени тяжести, в 25% эта патология протекает в тяжелой форме [Сидорова И.С. и соавт., 2018, 2019; Poon L.C., 2019]. 50,1% случаев материнской смертности обусловлены тяжелой ПЭ, из которых в 50% непосредственной причиной летального исхода является мозговая кома, в 22,7% - тяжелая кровопотеря [Сидорова И.С. и др., 2019; Давлятова Г.К., Камилова М.Я., Ишан-Хлджаева Ф.Р., 2018; Амонова Ш.А. с соавт., 2019; Say L. et al., 2014]. Артериальная гипертония во время беременности опасна

увеличением частоты внутриутробной гибели плода, отслойки плаценты, сетчатки, развитием преэклампсии/эклампсии с нарушением мозгового кровообращения и полиорганной недостаточности, ДВС-синдрома и других осложнений.

Особенно важной среди гипертензивных осложнений при беременности является преэклампсия (ПЭ), осложняющая 2-8% беременностей, представляя 10-15% в структуре материнской смертности. Как отмечают исследователи, 70 000 смертей в год связаны с ПЭ или эклампсией (ЭК) [Чулков В.С. и соавт., 2021; Knight M. et al., 2016; Jim B., Karumanchi S.A., 2017; Erez O. et al., 2022]. В структуре материнской смертности в Республике Таджикистан в 2019 и 2020 годах ПЭ составила 27,0% и 26,3%, ЭК - 10,8% и 10,5% [Ежегодный статистический сборник Центра статистики и информации МЗиСЗН РТ, 2019, 2020]. Перенесенная преэклампсия может провоцировать развитие в последующей жизни хронических заболеваний: гипертонической болезни, патологии почек, эндокринных нарушений. Примерно у 20% женщин с преэклампсией развивается артериальная гипертония или микроальбуминурия в течение 7 лет после родов, по сравнению с 2% среди женщин с неосложненной беременностью. Отдаленный прогноз у женщин, имевших АГ в период беременности, характеризуется повышенной частотой развития ожирения, сахарного диабета, неврологических и сердечно-сосудистых заболеваний. Дети этих матерей подвержены развитию различных метаболических и гормональных нарушений, сердечнососудистой патологии. ПЭ также является также маркером повышенного риска для развития терминальной стадии почечной недостаточности.

Таким образом, преэклампсия была и остается грозной медицинской проблемой. Несмотря на большое число исследований и публикаций, остаются неизвестными первопричины возникновения преэклампсии, маркеры скорости прогрессирования патологических изменений в жизненно важных органах и системах, что ограничивает возможности лечения и

предотвращения развития преэклампсии. Данные моменты требуют более подробного изучения. Кроме того, недоступность для непосредственного исследования структур эндотелия диктует необходимость поиска чувствительных методов определения причин эндотелиальной дисфункции, спровоцированной дисбалансом вегетативной нервной системы (ВНС), который вызывает дисфункцию общего и регионарного кровотока, в том числе маточно-плацентарного, и гомеостаза в целом. Несмотря на большой научный интерес к данной проблеме, до сих пор недостаточно изучены особенности ведения беременных женщин с ПЭ в зависимости от степени эндотелиальной дисфункции, ремоделирования сердца, возникшего во время беременности, и от типа кровообращения [Олимов Н.Х., 2008; Амонова Ш.Ш., 2017; Мурадов А.А., 2018]. К сожалению, в стандартах по диагностике и лечению гипертензивных состояний не учитываются именно эти обстоятельства, решение которых намного повысили бы эффективность проводимой терапии и перинатальные исходы.

Исходя из вышеуказанных проблем, автор поставила целью данного исследования оптимизацию диагностики вегетативного баланса, функционального состояния кровообращения и лечения беременных женщин с преэклампсией в 3 триместре.

Научная новизна работы заключается в том, что изучены и определены нормативные значения у здоровых нерожавших женщин детородного возраста (ЗНЖДВ) и при физиологическом течении беременности (ФТБ) в 3 триместре: показатели ВНС - спектральные ($\Delta f_{нч}$ ультранизкие, $\Delta f_{нч}$ низкие, $\Delta f_{вч}$ высокие, индекс вегетативного баланса) и фрактальные (σ_{RR} стандартное отклонение вариаций, β степень интеграции системных связей, формирующих экстракардиальную регуляцию (ЭКР) со стороны ЦНС); структурно-функционального состояния левого желудочка сердца, его ремоделирование, типы и режимы кровообращения. У беременных с умеренной и тяжелой преэклампсией (УПЭ и ТПЭ) в 3 триместре проведен неинвазивный мониторинг ЭКГ (R-R-интервалов),

изучены и сравнены параметры variability сердечного ритма (BCP), спектрального и фрактального анализов, на основании их оценки определено функциональное состояние ВНС и степень нарушения интеграции системных связей, формирующих экстра- и интракардиальную регуляцию со стороны ЦНС. При этом доказано, что у беременных с УПЭ и ТПЭ в 3 триместре возникает выраженный дисбаланс вегетативной нервной системы (ВНС) (симпатического и парасимпатического звеньев), эндотелиальной и барорегуляторной дисфункции. Полученная градация по зонам вегетативного баланса позволяет объективизировать тяжесть состояния, прогнозировать вероятность приступа эклампсии, а также целенаправленно осуществлять лечебную тактику и мониторинг патологического процесса. Разработан алгоритм диагностики функционального состояния вегетативного баланса (качественный и количественный), режима кровообращения (гипер-, гипо- и эукинетический), а также оптимизирован комплекс лечебно-профилактических мероприятий беременным женщинам с преэклампсией в 3 триместре с учетом степени нарушений ВНС, структурно-функционального состояния сердца и режима кровообращения.

Практическая значимость. Для практического звена здравоохранения (отделения интенсивной терапии, анестезиологии и реаниматологии, патологии беременных родильных домов) установлены нормативные количественные значения показателей структурно-функционального состояния сердца, физиологических адаптационных типов его ремоделирования и режимы кровообращения, а также значения спектральных мощностей ($\Delta f_{нч}$ ультранизкие, $\Delta f_{нч}$ низкие, $\Delta f_{вч}$ высокие, ИВБ) и фрактальной оценки (σ_{RR} , β), отражающие степень интеграции системных связей со стороны ЦНС, формирующих экстра- и интракардиальную регуляцию сердечного ритма и тип кровообращения у ЗНЖДВ и при ФТБ в 3 триместре. Разработан и внедрен в клиническую практику способ количественной оценки функционального состояния ВНС у беременных с преэклампсией в 3 триместре (5 зон вегетативного баланса),

оптимизирован и внедрен расчетный метод оценки режима и типа кровообращения (гипер-, гипо- и эукинетический) у беременных с преэклампсией в 3 триместре для персонализированной коррекции протокольной терапии артериальной гипертензии и профилактики приступов эклампсии. Предложен инновационный неинвазивный метод определения уровня эндотелиальной и барорегуляторной дисфункции у беременных с преэклампсией на основе мониторинга ЭКГ (R-R-интервалов), вариабельности сердечного ритма (ВСР) и их спектрального и фрактального анализа.

Степень обоснованности и достоверности основных научных положений, выводов и практических рекомендаций. Достоверность полученных данных диссертационного исследования обеспечена: проведенным обзором современной научной литературы (основных электронных баз и ресурсов: E-library, Dissercat, Cochrein, PubMed и др.) с обозначением круга нерешенных проблем (обзор материалов научных конференций, съездов и симпозиумов стран СНГ и дальнего зарубежья); корректной рандомизацией и сравнительной оценкой групп ЗНЖДВ, ФТБ, УПЭ и ТПЭ, сформированных по однородным критериям; достаточным количеством обследованных - 200 женщин детородного возраста (50 (25,0%) женщин с ФТБ, 50 (25,0%) беременных с УПЭ 50 (25,0%) с ТПЭ; 50 (25,0%) ЗНЖДВ); поставленными задачами для достижения цели исследования; логичностью и обоснованностью положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций; применением современных, высокоинформативных и достоверных лабораторных, инструментальных методов исследований; проведенным объективным статистическим анализом; сравнением собственных полученных данных с аналогично проведенными исследованиями других авторов; опубликованными статьями в профильных рецензируемых журналах ВАК.

Поэтому можно утверждать, что работа выполнена на высоком современном научно-методическом уровне, полученные соискателем

результаты исследования можно считать достоверными, а выводы и практические рекомендации – вполне обоснованными.

Структура и объем диссертации. Диссертация написана в традиционном для такого рода работ стиле, соответствующим требованиям ВАК при Президенте РТ: включает введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, 3 главы собственных исследований, обсуждение результатов (заключение), выводов, рекомендаций по практическому использованию результатов, списка литературы (список использованных источников и список публикаций соискателя ученой степени). Изложена на 173 страницах компьютерного текста. Список литературы состоит из 243 источника, из них 119 на русском языке. Диссертация иллюстрирована 14 таблицами и 6 рисунками.

Во введении достаточно полно отражена современная информация об актуальности проблемы гестационной гипертензии, её распространенности, осложнениях. Представлена роль различных форм преэклампсии, возникающих осложнениях и последствиях этой патологии во время беременности, родов и в отдаленном периоде как для матери, так и для плода. Обозначен круг интересов для проведения данного исследования, связанный с диагностикой ПЭ посредством измерения вариабельности сердечного ритма, как составляющего звена вегетативной нервной системы, определения режимов кровообращения, ремоделирования сердца. Отражена степень изученности научной проблемы, актуальность ее в масштабах научных разработок Республики.

В общей характеристике исследования сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость, положения, выносимые на защиту, апробация и внедрение результатов.

Цель исследования сформулирована четко и правильно, что позволило определить 5 задач, которые вполне выполнимы и дают возможность достигнуть поставленной цели, улучшить результаты лечения и снизить смертность у данной категории больных.

Обзор литературы посвящен различным современным аспектам гипертензивных расстройств во время беременности, их осложнениям, представлены роль и место вегетативной нервной системы в патогенезе развития преэклампсии беременных, дана характеристика спектральной и фрактальной оценок в диагностике устойчивости вегетативного баланса. Далее, исходя из проанализированных литературных источников, приводятся данные об особенностях кровообращения у беременных с преэклампсией, ремоделировании сердца и параметрах общего и регионарного кровообращения. Подробно описаны применяемые современные методы лечения патологии, основываясь на мировых и республиканских стандартах, их недостатки и проблемы совершенствования.

Затронут широкий спектр проблем с приведением их интерпретации с современных позиций. Обзор написан интересно, легко читается. Подводя итог обзора, автор подводит нас к широкому кругу вопросов, которые остались до сих пор нерешенными или требуют дальнейшей доработки. Автор обосновала необходимость разработки высокоинформативных неинвазивных доступных и экономически незатратных скрининговых методов диагностики с целью дальнейшей профилактики развития возможных осложнений гестационной гипертензии.

Во второй главе приведена подробная характеристика клинического материала – изучены результаты клинико-лабораторного и инструментального исследования 200 женщин детородного возраста, которые были условно разделены на 4 группы: 1 группа - 50 (25,0%) женщин с физиологическим течением беременности (ФТБ); 2 группа - 50 (25,0%) беременных с умеренной преэклампсией (УПЭ); 3 группа – 50 (25,0%) беременных с тяжелой преэклампсией (ТПЭ); 4 группа контрольная - 50 (25,0%) здоровых небеременных женщин детородного возраста (ЗНЖДВ). Все исследования проводились в третьем триместре беременности в родильных домах и ГЦРЗ № 1, 3 г. Душанбе, а также на базах ООО «Медицинский центр “Насл”». Показатели здоровых небеременных женщин

детородного возраста изучали в ГУ «Городской научный центр реанимации и детоксикации». Приведены характеристики социального статуса, возраста, места жительства, сопутствующих заболеваний и осложнений и пр. исследованных больных. В целом, становится ясным, что у больных с гестационной гипертензией, осложнившейся ПЭ, многообразие клинических симптомов, характерных для этого состояния, проявляется на фоне полиорганного поражения организма.

Также подробно приводятся характеристики используемых самых современных и высокоинформативных методов исследования (с учетом международных рекомендаций) – клинических, лабораторных и инструментальных, статистической обработки. Особый акцент делается на методах записи и интерпретации показателей variability сердечного ритма в норме и при возможных отклонениях.

Хотелось бы отметить, что работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием современных технологий, методов исследования и лечения.

Третья глава посвящена изучению функционального состояния вегетативного баланса и кровообращения у здоровых женщин и при физиологическом течении беременности в третьем триместре. Автор справедливо предполагает, что течение беременности, родов и состояние новорожденного во многом определяются функциональным состоянием вегетативной нервной системы (ВНС) и ССС, а изучение состояния вегетативного баланса методом спектрального анализа и фрактальной оценки представляет особый интерес в плане оценки функции эндотелия. Полученные в результате исследования данные у ЗНЖДВ указывают на сбалансированную интра- и экстракардиальную рецепцию регуляторного влияния и иерархического соподчинения всех уровней нервной системы (высших отделов центральной нервной системы по $S_{\text{нч}}$, симпатической и парасимпатической по $S_{\text{нч}}$, вегетативной нервной системы по $S_{\text{вч}}$) на сердечную деятельность. При ФТБ отмечается умеренная симпатикотония,

соподчинения всех уровней нервной системы, прогрессирующих по мере нарастания тяжести состояния. Клинически это выражается гипертензией, умеренной тахикардией, сухостью кожи и ее похолоданием, повышенной возбудимостью и плохой переносимости шума, яркого света, являющихся провоцирующими факторами развития ТПЭ или приступа эклампсии. В конечном итоге дисбаланс ВНС является причиной неоднородных адаптационно-защитных реакций кровообращения, протекающих в виде гипер-, гипо- или эукинетического режимов, на фоне которых развиваются патологическое ремоделирование левого желудочка и предсердия, систолическая и диастолическая дисфункции, прогрессирующие по мере нарастания тяжести преэклампсии и отрицательно влияющие на параметры общего кровообращения матери и плода. Прогностически наиболее неблагоприятным является гипокинетический режим кровообращения.

Таким образом, автор показывает, что метод спектрального анализа мощностей и фрактальной оценки вариации кардиоинтервала R-R целесообразно использовать у беременных для оценки функционального состояния ВНС, определения тяжести гестоза и наличия эндотелиальной дисфункции, прогнозирования приступа эклампсии и мониторинга эффективности лечебных мероприятий.

Пятая глава посвящена сравнительной оценке интенсивной терапии у беременных с преэклампсией в зависимости от типа нарушения кровообращения и вегетативного баланса.

Автор провела сравнительную оценку лечения 50 беременных 2 группы с УПЭ и 50 беременных 3 группы с ТПЭ, разделенных соответственно на подгруппы: 2а (n=25, 25,0%) и 2б (n=25, 25,0%), а также на 3а (n=25, 25,0%) и 3б (n=25, 25,0%) в зависимости от полученной схемы лечения. Исследованные беременные из подгрупп 2а и 3а получали стандартную протокольную схему, а из подгрупп 2б и 3б – стандартную, дополненную патогенетической, определенной на основе проведенных исследований (оптимизированная гипотензивная терапия в зависимости от типа нарушения

кровообращения + малые дозы симпатомиметика + антигипоксанты + корректоры эндотелиальной дисфункции).

Полученные данные показали улучшение параметров вегетативного баланса в виде снижения уровня симпатикотонии, улучшения эндотелиальной функции, а также повышения устойчивости экстра- и интракардиальной регуляции сердечного ритма, улучшения гемодинамических показателей, снижения количества гипокинетических вариантов кровообращения и перехода в нормокинетический режим, на фоне улучшения функции левого желудочка сердца (повышение фракции его выброса, конечно-диастолического и конечно-систолического размеров и др.). Эти положительные сдвиги у беременных более выражены при приеме медикаментозных средств по 2 схеме лечения, по сравнению с 1 схемой, что подтверждаются данными спектрального и фрактального анализа и показателями доплерографии. Положительные сдвиги баланса ЦНС и ВНС, стабилизация эндотелиальной функции, снижение симпатического тонуса и повышение парасимпатической активности, а также улучшение их соотношения указывают на эффективную направленность оптимизированной базисной в сочетании с патогенетической терапии вследствие реабилитации и восстановления эффективной регуляции адаптационных механизмов, функционирующих при беременности у женщин в третьем триместре. И хотя применение стандартной схемы лечения при УПЭ и ТПЭ также восстанавливает эти адаптационные и регулирующие механизмы работы ЦНС, ВНС и ССС, но всего лишь до уровня компенсации, но никак не до уровня физиологического течения беременности, что требует дальнейшего мониторингования, лечения до и после родоразрешения.

Раздел «Обсуждение полученных результатов» представляет научную интерпретацию полученных автором данных о состоянии фрактальной и спектральной оценки вариабельности сердечного ритма, показателей гемодинамики и структурно-функционального состояния сердца у беременных с преэклампсией в 3 триместре: обобщение научной

информации, сравнение ее с данными других исследователей. Научную и практическую ценность представляют полученные автором данные о том, что подбор гипотензивных препаратов, указанных в рекомендациях по диагностике и лечению ПЭ, следует производить, исходя из типа и режима гемодинамики, а также функционального состояния ВНС, также необходимы медикаменты, целенаправленно способствующие стабилизации вегетативного баланса и блокирующие патогенетическую составляющую развития осложнений. Это применение оптимизированной гипотензивной терапии в зависимости от типа нарушения кровообращения (при гиперкинетическом режиме назначали антагонисты кальция в сочетании с периферическими вазодилататорами; при эукинетическом режиме – антагонисты кальция и допегит; при гипокинетическом режиме, который являлся прогностически наиболее неблагоприятным, осуществляли инотропную поддержку сердца в сочетании с периферическими вазодилататорами) + малые дозы симпатомиметика + антигипоксанты + корректоры эндотелиальной дисфункции. Обязательно принимали во внимание состояние вегетативного баланса, уровень эндотелиальной дисфункции и режим кровообращения. Так, при наличии вегетативного дисбаланса, который у исследованных пациенток находился в зонах адаптации, субкритической, критической и суперкритической, дополнительно в курс протокольной терапии вводили симпатолитики – октадин, которого нет в стандартном лечении. При нахождении вегетативного состояния в зоне адаптации, чаще при умеренной преэклампсии, использовали валериану, пустырник, т.е. фитопрепараты, при остальных нарушениях, в основном, при тяжелой преэклампсии, применяли симпатолитики в различных дозах. При наличии эндотелиальной дисфункции, которую рассчитывали по ультранизкому спектру частот фрактального и спектрального анализа, к лечению дополнительно подключали L-аргинин, как донатор оксида азота и корректор эндотелиальной дисфункции.

В результате проведения настоящего исследования, разработанные и оптимизированные алгоритмы диагностики и лечения беременных с преэклампсией позволили снизить частоту материнской смертности на 8%, повысить качество лечения, уменьшить срок нахождения в реанимационном стационаре на 3-4 дня.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы и имеют несомненную практическую ценность.

Автореферат и публикации соответствуют содержанию рецензируемой диссертации.

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 4 - в рецензируемых журналах из перечня ВАК при Президенте Республики Таджикистан и ВАК Минобрнауки РФ, 2 тезиса в материалах научно-практической конференции, 2 рационализаторских предложения. В представленном в публикациях материале отражены все основные научные идеи и результаты диссертационного исследования.

Замечаний во время рецензирования не возникло.

Заключение

Диссертационная работа соискателя ГУ «Городской научный центр реанимации и детоксикации» УЗ г. Душанбе Исмоиловой Малики Шарифджоновны на тему: «Функциональное состояние кровообращения и вегетативного баланса у беременных с преэклампсией и их коррекция» является законченной научно-исследовательской работой, содержащей решение задачи по объективизации тяжести состояния, ранней диагностике, мониторингованию лечения и прогнозированию развития преэклампсии, которая по своей актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне, полученным результатам полностью соответствует требованиям раздела «Положения о диссертационной совете», утвержденного

Постановлением Правительства РТ от 30.06.2021 г. №267, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – Анестезиология и реаниматология.

Директор ГУ «Институт гастроэнтерологии

Таджикистана» МЗиСЗиН РТ

д.м.н., профессор



Олимзода Насим Ходжа