

**Отзыв официального оппонента
на диссертацию соискателя ГУ «Городской научный центр реанимации
и детоксикации» УЗ г. Душанбе Исмоиловой Малики Шарифджоновны:
«Функциональное состояние кровообращения и вегетативного баланса у
беременных с преэклампсией и их коррекция», представленной на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 14.01.20 – Анестезиология и реаниматология**

Актуальность научного исследования. Во всем мире гипертензивные расстройства являются одной из основных причин развития различных осложнений, приводящих к материнской и перинатальной смертности, при этом особо важное значение имеет преэклампсия (ПЭ), так как более 70 000 смертей в год связаны именно с ней [Рахимов Н.Г., 2018; Клинические рекомендации, 2021; Jim B., Karumanchi S.A., 2017].

Вместе с тем, многочисленные исследования причин материнской смертности показали, что при соответствующем междисциплинарном менеджменте большинство случаев неблагоприятных исходов являются предотвратимыми [Макаровская Е.А., Игумнова Ю.С., 2018].

В Таджикистане проблема материнской и перинатальной смертности, как и во всем мире, является весьма актуальной и социально значимой. 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%, HELLP-синдром - 24,4% и 2,6% женщин, акушерские кровотечения - 5,4% и 34,3%, эмболия околоплодными водами - 21,6% и 23,7%, септические осложнения - 10,8% и 2,6% [Агентство по статистике при Президенте Республики Таджикистан. 2019, 2020].

Как показывают многочисленные исследования, несмотря на разработанные и принятые международные, регионарные протоколы, рекомендации по диагностике и лечению ПЭ, материнская и перинатальная смертности остаются весьма актуальной проблемой, вызывающей озабоченность Правительства и Министерства здравоохранения и социальной защиты населения РТ, требующей своего решения.

Патогенез ПЭ до настоящего времени до конца не изучен. Несмотря на то, что плацента, безусловно, играет важную роль в развитии ПЭ, появляется все больше доказательств того, что данное осложнение после 34 недель беременности развивается при участии сердечно-сосудистой системы и гемодинамических особенностей матери, влияющих на функцию плаценты.

По данным ряда авторов [Додхоева М.Ф., Олимова Ф.З., 2017; Давлятова Г.К., Камилова М.Я., Ишан-Ходжаева Ф.Р., 2018; Петров Ю.А., Купина А.Д., 2020], до сих пор непредсказуемым фактором в исходах беременности является приступ эклампсии, который возникает неожиданно в 20-38% случаях при отсутствии предшествующих симптомов.

Как показали исследования последних лет, одной из важных причин в патогенезе развития ПЭ является развитие критического круга патологических сдвигов, связанных с эндотелиальной дисфункцией и генерализованным артериолоспазмом, вызванных дисбалансом ВНС, который обуславливает развитие сложных системных нарушений общего и регионарного кровообращения, маточно-плацентарного кровотока и гомеостаза в целом [Олимов Н.Х., 2008; Амонова Ш.Ш., 2018; Мурадов А.А., 2018].

Во время беременности происходит перестройка всех функций организма женщины, в том числе ВНС, обеспечивающей компенсаторные и адаптивные процессы в системе «мать-плод» и гомеостаза, при нарушении этих процессов нередко развивается ПЭ. Развитие и прогрессирование ПЭ характеризуются перенапряжением высших вегетативных центров, когда нарушается экстракардиальная регуляция сердечного ритма и сосудистый тонус, возникает преобладание центральных влияний над гуморальными, а также симпатических над парасимпатическими, что усугубляется по мере усиления тяжести патологии беременности, что требует своевременной ранней диагностики и последующей коррекции.

Поэтому автором была выставлена цель, направленная на оптимизацию диагностики вегетативного баланса, функционального состояния

кровообращения и лечения беременных женщин с преэклампсией, поиском новых доступных неинвазивных диагностических и прогностических критериев, методов мониторинга неблагоприятного течения беременности, а также способов определения степени эндотелиальной дисфункции, типа нарушения кровообращения, variability сердечного ритма (ВСР) и количественной оценки вегетативного статуса, которые являются надёжными информативными способами определения степени тяжести ПЭ.

Поэтому избранная тема диссертации, несомненно, является актуальной.

Научная новизна: впервые у женщин при физиологическом течении беременности (ФТБ), больных с различной степенью тяжести ПЭ в третьем триместре, а также у практически здоровых нерожавших женщин детородного возраста (ЗНЖДВ) изучено функциональное состояние вегетативной нервной системы (ВНС) по показателям variability сердечного ритма путем спектрального ($\Delta f_{\text{нч}}$ ультранизкие, $\Delta f_{\text{нч}}$ низкие, $\Delta f_{\text{вч}}$ высокие, индекс вегетативного баланса) и фрактального (σ_{RR} стандартное отклонение вариаций, β степень интеграции системных связей, формирующих ЭКР со стороны ЦНС) анализа; структурно-функциональное состояние левого желудочка сердца, его ремоделирование, типы и режимы кровообращения.

Определено, что у ЗНЖДВ, при ФТБ, УПЭ и ТПЭ в 3 триместре функциональное состояние ВНС приходится на зоны стабильного вегетативного баланса - адаптации, субкритическая, критическая/суперкритическая соответственно, 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), а также режима

кровообращения (гипер-, гипо- и эукинетический) у беременных с преэклампсией в 3 триместре, 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 ценность: в ходе проведенного исследования установлены нормативные количественные значения показателей структурно-функционального состояния сердца, физиологических адаптационных типов его ремоделирования и режимы кровообращения, а также значения спектральных мощностей ($\Delta f_{\text{нч}}$ ультранизкие, $\Delta f_{\text{нч}}$ низкие, $\Delta f_{\text{вч}}$ 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 ФТВ 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), на основании которого рекомендуется оценивать функциональное состояние ВНС, объективизировать тяжесть течения преэклампсии, прогнозировать приступы эклампсии, мониторировать качество лечения и исходы заболевания. 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.

Практическая значимость работы заключается в том, что на основе разработанных и оптимизированных алгоритмов диагностики и лечения

беременных с преэклампсией снижена частота осложнений до, во время и после родов на 8%, повысилось качество лечения за счет его персонализации вследствие полученных данных, уменьшен срок пребывания пациентов в реанимационном стационаре на 3-4 дня.

Объем и структура диссертации. Диссертация написана в соответствии с требованиями ВАК при Президенте РФ: состоит из введения, 5 глав, обсуждения полученных результатов, выводов, рекомендаций для практического использования результатов. Работа изложена на 173 страницах компьютерного текста (шрифт Times New Roman-14, интервал 1,5), включает 14 таблиц, 6 рисунков. Список литературы содержит 119 источников на русском и 124 - на иностранных языках.

Введение посвящено обоснованию актуальности и степени разработанности научной проблемы, отражена связь с общей тематикой научных исследований, проводимых ГНЦРиД.

В разделе «**Общая характеристика работы**» представлены цель и задачи исследования, его научная новизна и практическая значимость, объект исследования, апробация результатов и их внедрение в научную и практическую деятельность профильных отделений.

Цель исследования направлена на улучшение результатов профилактики, диагностики и лечения умеренной и тяжелой преэклампсии (УПЭ и ТПЭ) у беременных в 3 триместре путем диагностики состояния их вегетативного статуса, функционального состояния кровообращения – конкретна и четко сформулирована, поставленные **5 задач** в ходе своей реализации позволят решить выставленную автором цель исследования.

Первая глава посвящена краткому обзору литературы по исследованию имеющихся научных источников по данной проблеме, посвящена патогенезу преэклампсии беременных, её классификации и диагностике. Описаны имеющиеся в литературе сведения о вегетативной нервной системе, структурно-функциональных нарушениях сердца и гемодинамики у беременных с преэклампсией, а также методах их коррекции

при этой патологии. Глава интересная, легко читается, используются литературные источники, в основном, за последние 5-6 лет, что подтверждает актуальность проведения исследования. В литобзоре приведен большой объем данных, опирающихся на многолетние исследования ведущих клиник мира. В конце автор отмечает неумещающуюся актуальность ПЭ, возрастающий спрос на более совершенные неинвазивные легкодоступные способы диагностики эндотелиальной дисфункции, как предиктора возникновения и прогрессирования нарушений кровообращения в системе «мать-плод», их количественной и качественной оценки. Т.е., определен круг вопросов, которые остаются в настоящее время не до конца решенными.

Вторая глава характеризует материал и методы исследования. В ней приведена подробная клиническая и лабораторная характеристика в общем 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). Приведена подробная характеристика социального и возрастного статуса больных, распределение по месту жительства, факторы риска и/или причины, приведшие к возникновению гестационной гипертензии и на ее фоне ПЭ, а также коморбидный статус.

Для решения поставленной цели использованы общеклинические – лабораторные и инструментальные методы исследования, включая ЭКГ-мониторинг, доплерографию. О состоянии вегетативного баланса судили по параметрам variability сердечного ритма (ВСР), его спектрального и фрактального анализов: спектральные показатели ($\Delta f_{\text{нч}}$ ультранизкие, $\Delta f_{\text{нч}}$ низкие, $\Delta f_{\text{вч}}$ высокие, индекс вегетативного баланса) и фрактальные (σ_{RR} стандартное отклонение вариаций, β степень интеграции системных связей, формирующих ЭКР со стороны ЦНС), Исследовали также структурно-

функционального состояния левого желудочка сердца, его ремоделирование, типы и режимы кровообращения.

У беременных с УПЭ и ТПЭ в 3 триместре проведен неинвазивный мониторинг ЭКГ (R-R-интервалов), изучены и сравнены его параметры для суждения о сохранности функции эндотелия.

Заключением этой главы явилась констатация тревожных фактов о том, что низкий социальный статус, ранний и поздний репродуктивный возраст, ожирение, высокая частота сопутствующей патологии (анемия, хроническая болезнь почек, патология щитовидной железы) на фоне существующих хронических очагов инфекции являются факторами риска развития гестационной гипертензии и её осложнений и часто отмечаются среди женщин нашего региона.

Предметом исследования и сравнения также явились методики лечения стандартной протокольной и оптимизированной стандартной + патогенетической терапии на основе внедрения современных инновационных технологий (спектральная и фрактальная оценка кардиоинтервала и ЭхоКГ сердца, тип и режим кровообращения матери).

При этом все используемые методы исследования современны и высокоинформативны, что позволило автору сделать вполне достоверные конкретные выводы и рекомендации.

Третья глава содержит детальное описание полученных в ходе исследования параметров, характеризующих функциональное состояние кровообращения и вегетативного баланса у здоровых женщин и при физиологическом течении беременности в третьем триместре. Исследованиями автора показано, что адаптационная перестройка, вызванная беременностью в ССС, - это результат сложного взаимодействия ЦНС, гуморальных факторов, ремоделирования сердца и сосудов.

У ЗНЖДВ отмечается сбалансированная интра- и экстракардиальную регуляция и иерархическое соподчинение всех уровней нервной системы на сердечную деятельность. При ФТБ в 3 триместре развивается умеренная

симпатикотония, как адаптивный механизм нормального течения беременности, направленная на включение компенсаторных и адаптивных процессов в системе «мать-плод» для поддержания гомеостаза во время беременности.

Увеличение ОЦК, снижение ОПСС, как механизмы естественной адаптации, на фоне гиперволемической гемодилуции, повышения производительности сердца, СВ и УО, а также умеренного снижения Адсис и АД диас и др. характеризуют состояние центральной гемодинамики при ФТБ в третьем триместре, что также необходимо для удовлетворения потребностей матери и плода. Повышается производительность сердца и непосредственно систолическая функция ЛЖ, в основном из-за роста УО и в меньшей степени за счет увеличения ЧСС. Т.е., при ФТБ происходит адаптация системы кровообращения для обеспечения повышенного уровня работы энергетического и метаболического обмена матери и плода, которые непосредственно регулируются ЦНС и ее вегетативным балансом. Эффективная работа сердца обеспечивает повышенную величину объёмного кровотока во всех органах и тканях, в том числе маточно-плацентарный кровоток.

В ходе написания этой главы определены нормативные значения диапазонных мощностей $S_{\text{унч}}$, $S_{\text{нч}}$, $S_{\text{вч}}$, ИВБ, а также показатели σ_{RR} , β на основании анализа вариации кардиоинтервала и фрактальной оценки у ЗНЖДВ и при ФТБ в третьем триместре, что, несомненно, является ценным для практического здравоохранения.

Четвертая глава исследования посвящена описанию аналогичных параметров у пациентов с УПЭ и ТПЭ. Полученные автором в ходе проведения исследования данные свидетельствуют о том, что по мере ухудшения состояния происходит прогрессирование вегетативного дисбаланса с нарастанием симпатикотонии, гормональных сдвигов, метаболизма и эндотелиальной дисфункции. Все это происходит на фоне вазоконстрикции и нарушения барорегуляции, с нарушениями

микроциркуляции и параметров общей гемодинамики, глубокими нарушениями гомеостаза, метаболизма с развитием симптомокомплекса полисистемной недостаточности.

При УПЭ и ТПЭ также отмечается неоднородность показателей гемодинамики, что, естественно, требовало целевого подбора медикаментов и контроля коррекции артериальной гипертензии. Неоднородность типов кровообращения персонализировано влияет на изменения структурно-функционального состояния сердца, левого желудочка и его компенсаторные возможности. Наиболее тяжелое течение беременности, развитие различных органных осложнений наблюдалось также при ГипоКТ кровообращения, от чего зависели родоразрешение, прогноз и исход беременности.

Автор предлагает некоторые уточнения патогенеза развития гипертензии и, следовательно, ПЭ, при беременности: происходит дисбаланс центральных и периферических адаптационных механизмов, связанных с функциональным состоянием ЦНС и, в частности ВНС, что приводит к резкому снижению чувствительности синоаортального барорефлекса, это провоцирует эндотелиальную дисфункцию с выраженными гормональными и метаболическими сдвигами, на фоне которых развиваются выраженные гемодинамические сдвиги, происходит нарушение соотношения сердечного выброса и периферической сосудистой емкости, тотальный спазм артериол, снижается производительность сердца, что вызывает дефицит маточно-плацентарного кровотока, в конечном итоге развивается гипоксия смешанного генеза и критическая полисистемная недостаточность как у матери, так и у плода.

В пятой главе приведены результаты обследования и сравнительный анализ вегетативного баланса, режимов кровообращения и состояния сердечной мышцы у пациенток с УПЭ и ТПЭ после комплексной интенсивной терапии, которых для получения достоверных статистических данных разделили на две группы. Первые из них получали стандартную терапию, исходя из рекомендаций клинических протоколов лечения ПЭ,

принятых в РТ, вторые – дополнительно к стандартной получали целенаправленную коррекцию, исходя из полученных в ходе исследования параметров (в зависимости от типа нарушения кровообращения + малые дозы симпатомиметика + антигипоксанты + корректоры эндотелиальной дисфункции). Однако обязательно принимали во внимание состояние вегетативного баланса, уровень эндотелиальной дисфункции и режим кровообращения. При наличии вегетативного дисбаланса 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. Антигипертензивную терапию подбирали с учетом режима 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.

Хотелось бы отметить, что лучшие результаты лечения, как доказывают данные этой главы, получены на фоне использования предложенной автором оптимизированной схемы лечения. Стоит отметить, что применение 1 схемы лечения при УПЭ и ТПЭ восстанавливает адаптационные и регулирующие механизмы работы ЦНС, ВНС и ССС всего лишь до уровня компенсации, но не до уровня физиологического течения

беременности, что требуют дальнейшего мониторинга, лечения до и после родоразрешения.

В обсуждении полученных результатов автор широко интерпретирует полученные данные с результатами других исследований. Еще раз подчеркивается, что для эффективного лечения ПЭ необходим комплексный подход и персонализированная патогенетическая терапия с применением неинвазивного мониторинга R-R интервала и его спектрального анализа и фрактальной оценки для возможности проведения патогенетической терапии с учетом функционального состояния ВНС, её симпатического и парасимпатического влияния, контроля индекса вегетативного баланса, устойчивости экстра- и интракардиальной регуляции сердечного ритма, степени выраженности эндотелиальной дисфункции и гомеостаза в целом, нарушения типа кровообращения.

Выводы и практические рекомендации вытекают из поставленных целей и задач и отражают суть работы. Результаты, полученные диссертантом, являются новым научными знаниями в практике как врачей анестезиологов-реаниматологов, акушеров-гинекологов, так и первичного звена здравоохранения.

Основные результаты диссертации опубликованы в 6 научных работах, 4 из которых – статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Президенте РТ для публикации основных научных постулатов диссертаций, 2 рацпредложениях.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

По ходу рецензирования работы замечаний не возникло. Были некоторые вопросы, которые в беседе с соискателем были разрешены.

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

Высокий уровень научно-методических исследований, достоверность полученных результатов, обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций соответствуют требованиям ВАК при Президенте РФ, предъявляемых к диссертациям на соискание учётной степени кандидата медицинских наук.

Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод, что данная диссертационная работа по своей актуальности, объёму проведенных исследований, научной новизне, полученным результатам полностью соответствует требованиям раздела «Положения о диссертационной совете», утвержденного Постановлением Правительства РФ 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.

К.м.н. врач 451-го
Военного госпиталя МО РФ в РФ



Подпись заверяю

О. Мрстюкова

14.03.2023г.

Тагожонов
Зариф Фозилович