На правах рукописи

Оленев Антон Сергеевич

РЕЗЕРВЫ СНИЖЕНИЯ МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ В УСЛОВИЯХ МЕГАПОЛИСА

3.1.4. Акушерство и гинекология

(медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва - 2022 год

Работа выполнена в Медицинском институте федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН **Радзинский Виктор Евсеевич**

Официальные оппоненты:

Серов Владимир Николаевич - академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации), главный научный сотрудник отдела научно-образовательных программ департамента организации научной деятельности

Башмакова Надежда Васильевна - доктор медицинских наук, профессор, Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий

Фаткуллин Ильдар Фаридович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___ » _____ 2022 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета 72.1.010.01 при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области по адресу: 101000, Москва, ул. Покровка, д. 22а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области по адресу: 101000, Москва, ул. Покровка, д. 22а и на сайте (http://moniiag.ru)

Автореферат разослан «____» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Зайдиева Янсият Зайдилаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Материнская заболеваемость, тяжелые акушерские осложнения, включая near miss (NM), не преодолены в мировом масштабе. Материнская смертность (МС) ежегодно уносит до 300 000 (80% интервал неопределенности (ИН): 279 000–340 000) жизней [ВОЗ, 2021]. Однако частота МС и других неблагоприятных исходов беременности в мире неравномерна, она зависит от цивилизованности страны, её готовности к сохранению репродуктивного потенциала (Серов В.Н., Радзинский В.Е., 2017; Say L. et al., 2018; Pandit R. et al., 2019; Rocha O. et al., 2020). Так, 86% МС в мире регистрируют в странах Африки к югу от Сахары и Южной Азии, то есть в наименее развитых странах мира, достигая 415 на 100 000 живорожденных (ж.р.) [80% ИН: 396–477]. Для более благополучной Европы характерен низкий, но стабильный вклад в этот глобальный цивилизационный показатель (10 на 100 000 ж.р. [80% ИН: 9–11]).

Снижение коэффициента МС в 2017 г на 38% в сравнении с 2000 годом – несомненное достижение мирового сообщества, но сохраняющийся высокий уровень – 211 на 100 000 ж.р. [80% ИН: 199–243] – оставляет МС и NM главными проблемами современной человеческой популяции. Фертильность, смертность и миграция народонаселения формируют единый сценарий прогноза «глобального бремени болезни» вплоть до 2100 года (Vollset S.E. et al., 2020). Трансформированная структура глобальной МС обусловлена 6 группами основных прямых причин: сепсисом и другими материнскими инфекциями; гипертензивными расстройствами (эклампсией); кровотечением; абортом, выкидышем и внематочной беременностью; затрудненными родами и разрывом матки. Доля прямых акушерских причин МС остается стабильной, снижается незначительно (87% – в 1990 г и 86% – в 2015 г).

Видоизменились основные патогены септических осложнений в акушерстве (СОА): моно-лидеры (*Streptococcus spp.* и *Staphylococcus spp.* в 1930–1960-е гг.; *Escherichia coli* в 1970–1980-е гг.) (Кукарская И.И., 2011) сменились постоянно изменчивыми микст-инфекциями. В XXI веке преобладают патогены «эпохи антибиотикорезистентности» – ESKAPE (*Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp.*) (Радзинский В.Е., 2017; Апресян С.В. и соавт., 2018; Mulani M.S. et al., 2019; da Rosa T.F. et al., 2020). Однако весомую долю МС обусловливают неакушерские причины (8,5–16,7%) [GBD 2017 Causes of Death Collaborators]. МС, усугубленная инфицированием вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и синдромом приобретенного иммунодефицита СПИД, обособлена с учетом масштаба проблемы; ассоциированная с этим синдромом МС в 2017 г снизилась за 10-летний интервал на 23,9% (16,0–31,0%). Известна, но не изучена связь МС с неакушерскими конфаундерами: социально-экономическим статусом женщины (Gibbs C.M. et al., 2012), проживанием в городе или селе (Cameron L. et al., 2019; Chen P. et al., 2020); уровнем стационара (Gabrysch S. et al., 2019), методом родоразрешения (Balayla J. et al.,

2020 и др.). Парадоксом XXI века является сосуществующее «бремя материнского недоедания» (Swaminathan S.et al., 2019; GBD, 2019: Risk Factors Collaborators, 2019) и новые парадигмы ожирения (Стародубова А.В., Стародубов В.И., 2017; Bhaskaran K. et al., 2018) в рисках заболеваемости и смертности. Поиск мер по предотвращению МС сопряжен не только с глобальным ростом смертности лиц 25–49 лет, но и с конфликтами, терроризмом, травмами и употреблением алкоголя или наркотиков [GBD 2016 Mortality Collaborators]. Таким образом материнская заболеваемость, формируя предпосылку осложненной беременности, зачастую имеет продолжительную ретроспективу, дефекты или отсутствие профилактики и лечения, прегравидарной подготовки [GBD 2019 Universal Health Coverage Collaborators 2019].

Потенциально угрожающие жизни состояния (УЖС) влияют на континуум от нормально протекающей беременности до критических нарушений (Vandenberghe G. et al., 2017). NM, как и МС, относят к тяжелым материнским исходам (ВОЗ, 2011; 2017; De Mucio, 2016; Witteveen T. et al., 2017; Magar J.S. et al., 2020). Если МС называют «упущенными возможностями» (Widyaningsih V. et al., 2017; Ariyarathna H.T.D.W. et al., 2019), то NM означает один из диаметрально противоположных сценариев: либо это пропущенные предвестники потенциально УЖС и их прогрессирование, либо предотвращение МС в результате своевременных мер, направленных на преодоление критических, необратимых нарушений функций жизненно важных органов. В развитых странах три из пяти случаев МС расценивают как предотвратимые (Petersen E.E. et al., 2019). Традиционно оцениваемая МС, более распространенная в сельской местности, достаточно хорошо изучена в клиническом и организационном аспектах в мире (Kumar R. et al., 2018; McCauley M. et al., 2018) и в стране (Методическое письмо «Материнская смертность в Российской федерации в 2019 году», 2019; Росстат, 2019). Возможно, это стало причиной недостаточной изученности особенностей МС в крупных городских поселениях, прежде всего, мегаполисах.

Степень разработанности темы. Современное мировое сообщество сфокусировало усилия на разработке и внедрении глобальных стратегий, направленных на ликвидацию предотвратимой МС. В 2000 г. государства-члены ООН сформулировали цели развития тысячелетия, которые представили в Millennium Development Goals. Одной из значимых целей стало сокращение коэффициента МС к 2030 г. до менее 70 на 100 тыс. живорождений. В 2015 г. ВОЗ представила стратегию «Искоренение предотвратимой материнской смертности» (Ending Preventable Maternal Mortality), в 2019 – тринадцатую общую программу работы на ближайшее время [The Thirteenth General Programme of Work, 2019–2023]. Стратегия максимального снижения МС опирается на систематизацию, мониторинг, контроль и анализ имеющихся данных, но контраст ресурсов мегаполисов и городов/поселений иного масштаба и их возможностей не учитывается. Общность феминизации и центростремительности мегаполисов не означает

идентичность лидерства причин МС и мер её предотвращения. Мегаполисы разительно отличаются не только по социально-экономическому статусу, но и по состоянию здоровья населения, распространению вредных пристрастий, медицинской активности, в том числе женщин репродуктивного возраста. Все это факторы риска, ассоциирующиеся с МС. Лидеры причин МС в мегаполисах стран с самым высоким уровнем развития так же предельно различны: в Японии – кровотечения, заболевания головного мозга, эмболия околоплодными водами, кардиоваскулярные, легочные заболевания (Sekizawa A. et al., 2016), в США – кардиоваскулярные заболевания, кровотечение и инфекция (Petersen E.E. et al., 2019), в Соединенном Королевстве – заболевания сердца, тромбозы, эпилепсия и инсульт, другие физические состояния, сепсис. Таким образом, несмотря на стремление к глобализации и поиск путей преодоления МС, общемировые результаты и разработанные гайдлайны нельзя экстраполировать на конкретную страну или мегаполис.

Устойчивый тренд феминизации миграции (Schultz C., 2015; Goff M.L., 2016) сопряжен с отсутствием прегравидарного консультирования или низкой/поздней обращаемостью беременных за медицинской помощью, и как результат, повышением риска развития и прогресса УЖС. Формирование миграционных потоков в агломерациях и мегаполисах известно [Росстат, 2021], но до сих пор не привело к научно обоснованной системе адаптации акушерско-гинекологической помощи к масштабам и реальному состоянию репродуктивного и соматического здоровья женщины. Даже при исходно здоровом состоянии мигранта сложности доступа к медицинской помощи, неблагоприятные жизненные условия повышают частоту гестационных и послеродовых осложнений двукратно, возрастает риск МС, связанной с преэклампсией (ПЭ) и эклампсией, тромбозом, поздней МС ВИЧ-позитивных женщин (WMR, 2020; Kim H-Y, et al., 2020).

Сегодня практически неизвестны потенциальные механизмы организма, способные противостоять транзиту NM в МС, пре-, гестационные и негестационные риски неблагоприятных исходов. Не определены «пороговые» значения объективных критериев (предикторов) нарушения функций органов «на шаг до» фатального исхода. Имеющийся высокий ресурс мегаполиса, специализация медицинских организаций, система маршрутизации предъявляют особые требования к своевременному прогнозированию, диагностике, организации и качеству лечебно-диагностических мероприятий с учетом профильности органной дисфункции. Перечисленные особенности представляют максимальную возможность для предотвращения тяжелых материнских осложнений, искоренения предотвратимой МС.

Москва занимает 24-е место в Перечне мегаполисов мира [World Urbanization Prospects, 2018: Highlights], с популяцией 12 678 079 человек (2020), коэффициентом рождаемости 10,5 при общероссийском 10,9 (2018). Уникальность Московского мегаполиса заключается в отсутствии традиционной трехуровневой системы оказания акушерской помощи, в родовспомогательное учреждение может попасть любая пациентка, в том

числе иностранка, жительница других российских городов с отягощенным акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом, не прошедшая прегравидарную подготовку и не наблюдавшаяся во время беременности. Для москвичек характерно широкое распространение экстрагенитальных заболеваний (ЭГЗ), ассоциированных с наркоманией и ВИЧ-инфицированием. Все перечисленные отличия определяют уникальный портрет пациентки Московского мегаполиса, обусловливают иные по сравнению со страной причины МС и NM. Однако эти особенности до настоящего времени не изучены, сведения о них разобщены, не систематизированы, спорадичны и не стали базой для создания эффективной системы оригинального лечебно-диагностического алгоритма акушерской помощи. Все вышеизложенное определило актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: снизить материнскую смертность и количество near miss при беременности, в родах и послеродовом периоде в современных социально-экономических, демографических и экологических условиях Московского мегаполиса.

Задачи исследования:

1. Установить и дифференцировать клинико-статистические характеристики женщин Московского мегаполиса, умерших в связи с беременностью, родами и в послеродовом периоде.
2. Установить наличие и особенности факторов риска материнской смертности в условиях Московского мегаполиса, формирующихся до и в динамике беременности, определить возможности ее прогнозирования.
3. Выявить роль социального неблагополучия в рисках материнской смертности.
4. Выявить гестационные факторы, ассоциированные с непреодолимостью материнской смертности.
5. Определить клинико-лабораторные и инструментальные предикторы непредотвратимости угрожающих жизни состояний в акушерстве.
6. Создать и оценить эффективность протокола дифференцированного прогнозирования, диагностики и предотвращения материнской смертности в условиях Московского мегаполиса.
7. Обосновать и оценить эффективность разработанного комплексного метода предотвращения материнской смертности в Московском мегаполисе.

Научная новизна. Разработана и научно обоснована концепция предотвращения МС в условиях Московского (столичного) мегаполиса. Представлены новые данные о патогенезе и диапазоне критических значений маркеров кардиоваскулярной, ренальной, печеночной и др. дисфункций, определяющих лимит организма по противостоянию УЖС в акушерстве. Обоснованы мероприятия дифференцированного лечения УЖС с учетом междисциплинарных возможностей мегаполиса в предотвращении МС. Впервые установлены критерии необратимости (точки невозврата) УЖС в акушерстве вследствие ПЭ, СОА и ассоциированных с социальным неблагополучием (ВИЧ-инфекцией, наркозависимостью, алкоголизмом и др.), ЭГЗ. Патогенетически обоснована

гестационная детерминированность фатальной дисфункции печени у наркозависимых беременных с тяжелой коморбидностью. Дискриминированы материнские маркеры различных звеньев патогенеза тяжелой ПЭ, демонстрирующие сопряженность влияния тяжелой ПЭ на развитие УЖС и их исход для обоих пациентов (матери и плода).

Теоретическая и практическая значимость работы. Показана конкурентная роль тяжелых ЭГЗ, сопряженных с наркоманией и/или акушерскими осложнениями, и ПЭ в угрозе здоровью и жизни не только матери, но и новорожденного. Сформулирован ряд перспективных мероприятий по обновлению имеющихся подходов к прогнозированию, профилактике, лечению тяжелых осложнений беременности и УЖС на всех этапах оказания медицинской помощи, их маршрутизации. Обоснована целесообразность формирования профилей тяжелой материнской заболеваемости, тяжелых исходов беременности для мегаполисов, региональных, территориальных и федеральных округов РФ с учетом акушерских и неакушерских (экстрагенитальных) причин. Аргументирована необходимость мониторирования и контроля репродуктивного здоровья потенциально фертильных женщин мегаполиса с учетом их возможного социального неблагополучия, оптимизации мер по эффективной контрацепции, повышения своевременной обращаемости в женскую консультацию (ЖК), адаптации оказания акушерской помощи к современным миграционным процессам. Дифференцированы объективные прогностические и диагностические критерии лидирующих УЖС, определяющие этапность оказания медицинской помощи в соответствии с уровнем (ресурсом, профилем) лечебного учреждения (в условиях мегаполиса). Обоснована значимость пересмотра подходов к прегравидарной подготовке пациенток высокого риска по УЖС, требующей высококвалифицированного консультирования смежными профильными специалистами по вопросам диагностики и коррекции нарушений, согласования сроков безопасной фертильности, нормализации веса до определенных акушером-гинекологом и эндокринологом целевых значений. Приведены доводы о важности обеспечения реабилитации репродуктивного и соматического здоровья женщин, перенесших состояние NM; разработки, внедрения и выполнения междисциплинарных протоколов ведения беременности, родов и послеродового периода при наличии неакушерских (экстрагенитальных) причин, ассоциированных с высоким риском NM или МС. Предложены критерии для унификации аудита критических акушерских состояний (создание единой системы сбора, анализа, систематизации данных) для мегаполиса, существенно отличающиеся от региональных в силу особенностей сети медицинских организаций и маршрутизации.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Материнская смертность Московского мегаполиса по структуре и предотвратимости отличается от общемировой и общероссийской доминированием непрямых причин, что обусловлено новыми миграционными процессами, широким распространением индикаторов социального неблагополучия

в сочетании с наркоманией, ВИЧ-инфицированием, алкоголизмом, неопределенным местом жительства, расстройствами питания. Созданная концепция преодоления МС базируется на совершенствовании регионализации акушерской помощи и своевременном прогнозировании риска УЖС в конкретных климато-географических и социально-экономических условиях жизни в Московском мегаполисе.

2. В конкретных условиях мегаполиса исход УЖС в акушерстве предопределяют в большей степени прегестационные неакушерские (социальные, демографические, экстрагенитальные) факторы, что лежит в основе прогнозирования указанных состояний.

3. Патогенетически обоснованные формальные критерии необратимости УЖС (общие и персонифицированные) определяют лечебно-профилактическую тактику предотвращения МС. Своевременное установление нарушений гомеостаза, прогнозирующих риск МС, требует интенсификации мероприятий по их коррекции и привлечение дополнительных методов реанимации.

4. Дифференцированное прогнозирование исхода УЖС в акушерстве с учетом их гетерогенности на основании математических моделей позволяет в условиях Московского мегаполиса предотвратить МС с помощью своевременного прогнозирования, ранней диагностики и соответствующей мультидисциплинарной коррекции нарушенного гомеостаза

5. Дальнейшее снижение МС базируется на прогнозировании возникновения и исхода УЖС на основании разработанных и внедренных математических моделей, и лечебно-диагностического алгоритма, представленного в настоящей работе.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты диссертационной работы легли в основу Приказов Департамента здравоохранения г. Москвы: № 324 от 18.04.2016 "Об утверждении Комплексного плана мероприятий по дальнейшему снижению и учету материнской смертности в городе Москве"; № 563 от 28 июня 2016 года «О порядке проведения лабораторного исследования на наличие антител к ВИЧ и передачи информации о полученном результате». Материалы работы используются в учебно-педагогическом процессе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, кафедры ФНМО Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН РФ: в лекциях, практических занятиях, включая дистанционное обучение; при обучении в школе «Московский врач».

Связь работы с научными программами. Диссертация выполнена в соответствии с планом Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН РФ «Репродуктивное здоровье женщин московского мегаполиса в современных социально-экономических и экологических условиях», номер государственной регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует п. 1 «Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины», п. 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний.

Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных», п. 5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» паспорта специальности 3.1.4 «Акушерство и гинекология».

Апробация работы. Основные положения диссертации представлены и обсуждены на следующих мероприятиях: III и IV Общероссийских семинарах «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. Весенние чтения» (Москва, 2018, 2019); XXIV Всероссийском конгрессе с международным участием «Роль врача женской консультации в снижении материнской и младенческой смертности на примере мегаполиса» и специализированной выставочной экспозицией (Москва, 2019); VII Общероссийском Конгрессе с международным участием «Ранние сроки беременности: от прегравидарной подготовки к здоровой гестации. Проблемы ВРТ» (Москва, 2019); XII Международной научно-практической конференции «Современная лабораторная медицина: эффективность, доступность, качество» (Москва, 2019); III Международном Междисциплинарном саммите «Женское здоровье» - 2019 (Москва, 2019); XII Международной научно-практической конференции «Современная лабораторная медицина: эффективность, доступность, качество» (Москва, 2019); 18-м Всемирном конгрессе по медицине плода (Аликанте, Испания, 2019); Втором Международном конгрессе по акушерской анестезиологии «Памяти Джеймса Янга Симпсона; III Пленуме Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов» (Москва, 2019); Юбилейном всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя – 2019» (Москва, 2019); VI Общероссийской конференции «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии» (Москва, 2019); Форуме организаторов здравоохранения клиники Москвы: практики устойчивого развития 100 лет Московской скорой (Москва, 2019); V Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. Весенние чтения» (Москва, 2020); Национальной ассоциации акушеров-гинекологов и репродуктологов «Женское Здоровье» (Москва, 2020); XXXIII Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2020); XVIII Ассамблее «Здоровье Москвы» (Москва, 2020).

Апробация работы проведена на расширенном заседании кафедр акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета НМО ФГАОУ ВО РУДН РФ (протокол № 19 от 23 июня 2021 года).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 53 научные работы, в том числе 32 статьи в журналах и изданиях, рекомендованных перечнем ВАК РФ при Минобрнауки РФ, в изданиях, цитируемых в системе SCOPUS.

Личное участие автора. Автором непосредственно запланированы и выполнены все этапы диссертационного исследования. Рабочая гипотеза разрабатывалась совместно с научным консультантом профессором, членом-корреспондентом РАН В.Е. Радзинским; методология, концепция диссертацион-

ного исследования, его дизайн разработаны лично автором; им проведены обследование и лечение пациенток, статистическая обработка первичного материала, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление научной работы, освещение результатов диссертации в научных публикациях и докладах на конференциях.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа изложена на 379 страницах машинописного текста, иллюстрирована 154 рисунками, 66 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Программа, контингент, материалы и методы исследования», 3 глав собственных исследований, главы «Обсуждение полученных результатов», заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография включает 384 источника, из них 124 – на русском и 260 – на иностранном языках.

Методология и методы исследования. Настоящее исследование выполнено в 2013–2019 гг. на кафедре акушерства, гинекологии с курсом перинатологии (зав. кафедрой — заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Радзинский В.Е.) Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН РФ (ректор – доктор юридических наук, профессор Ястребов О.А.). Клинические базы: 19 объединений «многопрофильный стационар (включая гинекологическое отделение) — родильный дом — женская консультация» г. Москвы. Для реализации поставленных в научной работе целей и задач использовали многофакторный комплексный подход с применением следующих методов: эпидемиологический, клинико-лабораторный, морфологический, экспертных оценок, математико-статистический, применяемых в медицинских исследованиях. Достижение цели и задач выполнялось поэтапно (рисунок 1).

1 этап. Ретропроспективное клинико-аналитическое многоцентровое научно-аналитическое исследование (27 учреждений здравоохранения, число родов=648641). Анализ МС жительниц Московского мегаполиса в период 2013-2016 гг. Дифференцировка причин МС Московского мегаполиса в сравнение с РФ, ранжирование по частоте, стратификация по причинам и предотвратимости

2 этап. Проспективное исследование. Анализ УЖС в акушерстве жительниц Московского мегаполиса с различным исходом (МС (n=98) и NM (n=792) в период 2014-2017 гг, обусловленные идентифицированными лидерами причин. Методом случайной выборки осуществлен отбор пациенток с исходом МС (n=54) и NM (n=243). На основании кластерного и пошагового дискриминантного методов, бинарной логистической регресии (logit-модель) выполнена дифференцировка основных прегестационных, гестационных и постгестационных факторов, определяющих исход УЖС в акушерстве в условиях Московского мегаполиса.

3 этап. Математическая, статистическая обработка результатов исследования. Идентификация параметров, сопряженных с различным исходом УЖС в акушерстве. Разработка математических моделей прогнозирования исхода УЖС в акушерстве. Разработка протокола дифференцированной диагностики, прогнозирования и предотвращения МС в условиях Московского мегаполиса.

4 этап. Апробация разработанного протокола дифференцирванной диагностики, прогнозирования и предотвращения МС в Московском мегаполисе. Период: 2018-2019 гг.

5 этап. Оценка предотвратимости МС с учетом ресурса Московского мегаполиса.

Рисунок 1. Этапы исследования.

Первый этап исследования основывали на клинико-эпидемиологическом методе, анализировали основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельности службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации (данные Росстата) и Московского мегаполиса (отчеты Департамента здравоохранения г. Москвы) в период 2013-2017 гг.

На втором этапе конфиденциальная экспертиза историй родов с тяжелыми осложнениями беременности, опирающаяся на установленных на первом этапе исследования лидирующих в Московском мегаполисе причинах УЖС, определила отбор женщин с тяжелым исходом. Используя таблицу случайных чисел, сгенерированную при помощи пакета анализа данных программы Excel 2007, сформирована исследуемая когорта (n=297): 54 умерших пациентки (МС), 243 – NM. Дизайн формирования клинических групп представлен на рисунке 2.

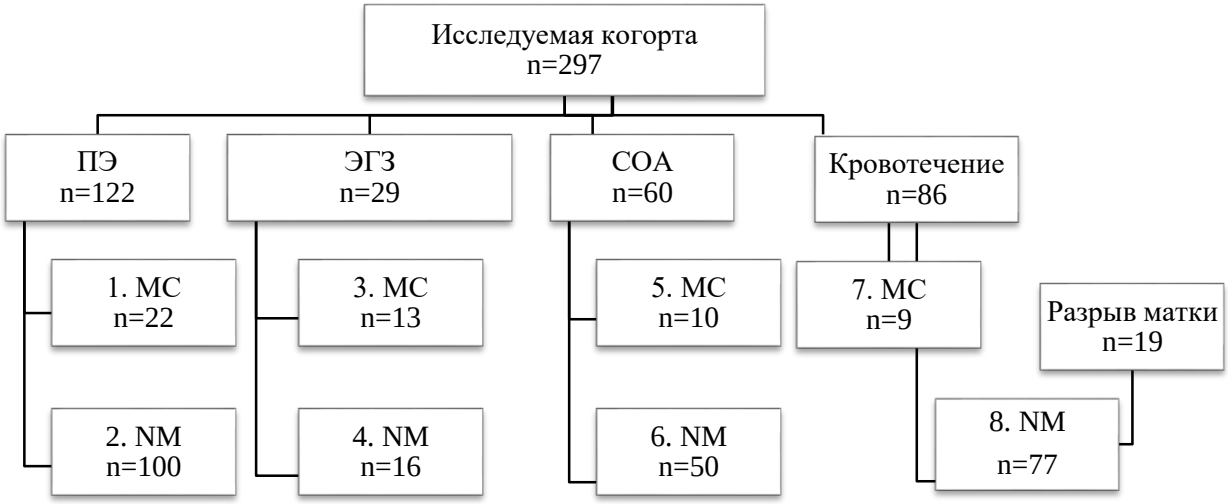

Рисунок 2. Дизайн формирования клинических групп.

Критерии NM соответствовали рекомендациям ВОЗ (2011):

• кардиоваскулярная дисфункция – шок, остановка сердца (отсутствие пульса или сердечных ударов и потеря сознания), продолжительное использование вазоактивных средств, сердечно-легочная реанимация, тяжелая гипоперфузия (лактат более 5 ммоль/л или более 45 мг/дл), тяжелый ацидоз (pH менее 7,1);

• респираторная дисфункция – острый цианоз, затрудненное дыхание, тяжелое тахипноэ (частота дыхательных движений (ЧДД) более 40 в мин), тяжелое брадипноэ (ЧДД менее 6 в мин), интубация и вентиляция не связанная с анестезией, тяжелая гипоксемия (сатурация O_2 менее 90% за 60 мин и более или PAO_2/FiO_2 менее 200);

• почечная дисфункция – олигурия, не реагирующая на введение жидкости и диуретиков, диализ вследствие острой почечной недостаточности, тяжелая острая азотемия (креатинин 300 мкмоль/мл и более или 3,5 мг/дл и более);

• коагуляционная/гематологическая дисфункция – неспособность к тромбообразованию, массивная трансфузия крови или эритроцитарной массы (5 единиц и более), тяжелая острая тромбоцитопения (менее 50 000 тромбоцитов/мл);

• печеночная дисфункция – желтуха при наличии ПЭ, тяжелая острая гипербилирубинемия (билирубин более 100 мкмоль/л или более 6,0 мг/дл);

• неврологическая дисфункция – длительное бессознательное состояние (продолжительностью 12 часов и более) или кома (включая, метаболическую кому), инсульт, неконтролируемые судороги/эпистатус, тотальный паралич;

• маточная дисфункция – маточное кровотечение или инфекция, обусловившие гистерэктомию.

Критерии МС:

• смерть, непосредственно связанная с акушерскими причинами, т.е. смерть в результате акушерских осложнений беременности, родов и послеродового периода, а также в результате вмешательств, упущений, неправильного

лечения или цепи событий, последовавших за любой из перечисленных причин;

• смерть, косвенно связанная с акушерскими причинами, т.е. смерть в результате существовавшей прежде болезни или болезни, возникшей в период беременности, вне связи с непосредственной акушерской причиной, но отягощенной физиологическим воздействием беременности.

На втором этапе исследования использовали утвержденные формы первичной медицинской документации: медицинскую карту амбулаторного больного ф.№ 025/у, индивидуальную карту беременной и родильницы ф.№ 111/у, историю родов ф.№ 096/у, медицинскую карту стационарного больного ф.№ 003/у, протокол вскрытия ф.№ 210, заключение ГУЗ МО «Патологоанатомическое бюро» по медицинской документации» формы № 013/у, учетную форму № 003/у-МС «Карта донесения о случае материнской смерти», протоколы Областных комиссий по родовспоможению с разборами случаев материнской смерти и тяжелых акушерских осложнений.

Методы статистического анализа. Статистический анализ данных выполняли при помощи программ Statistica 12.0, Microsoft Excel 2007. Оценивали значимость различий (p) при нормальности распределения вариаций и однородности дисперсий по t-критерию Стьюдента, при ненормальности распределения – U критерию Манна-Уитни; нормальность распределения – по критерию Колмогорова – Смирнова, при $p>0,05$ распределение расценивалось нормальным. Для сравнения двух зависимых (парных) выборок при нормальности распределения использовали парный t-критерий Стьюдента, при ненормальности – одновыборочный критерий Уилкоксона. Для оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора рассчитывался критерий хи-квадрат ($\chi 2$), при $n<10$ – $\chi 2$ с поправкой Йейтса. Количественную интерпретацию тесноты связи фактора риска с исходом основывали на расчёте отношения шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (ДИ). Для прогнозирования бинарного исхода (с учетом изучаемого параметра/предиктора) применяли метод бинарной логистической регрессии (logit–модель), рассчитывая значения логистической функции (от 0 до 1); коэффициент регрессии B, стандартную ошибку, статистику Вальда, проверяющую значимость отличия коэффициентов от нуля, 95% ДИ; переменные отклика – МС (1) и NM (0). Значимость модели оценивали по значению уровня построенной модели (p) менее 0,05. Экспоненты коэффициентов логистической регрессии с 95% ДИ рассматриваются как ОШ для оценки вероятности наступления бинарного исхода согласно определенному предиктору. Разбиение множества исследуемых признаков на группы однородности выполняли на основании метода кластерного анализа с предварительной стандартизацией данных. Для объективной оценки различий групп использовали дискриминантный анализ; значимость дискриминации (различий) определяло значение лямбды Уилкса, значимость которого подтверждалась F-критерием и $p<0,05$; квадрат расстояния Махаланобиса и его статистическую значимость (p). Рассчитывали значения переменных для

уравнения дискриминантной функции (коэффициенты переменных и константу), позволяющие подсчитать баллы классификации дискриминантной функции, наибольший из которых определял вероятный исход (МС или NM), точность прогноза в обучающей выборке.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

Первый этап исследования. Установлено, что лидерство Московского мегаполиса в геополитической, экономической, социальной урбанистике, концентрации основного потока внешней и внутренней миграции определял тренд превосходства МС в сравнении с РФ (рисунок 3).

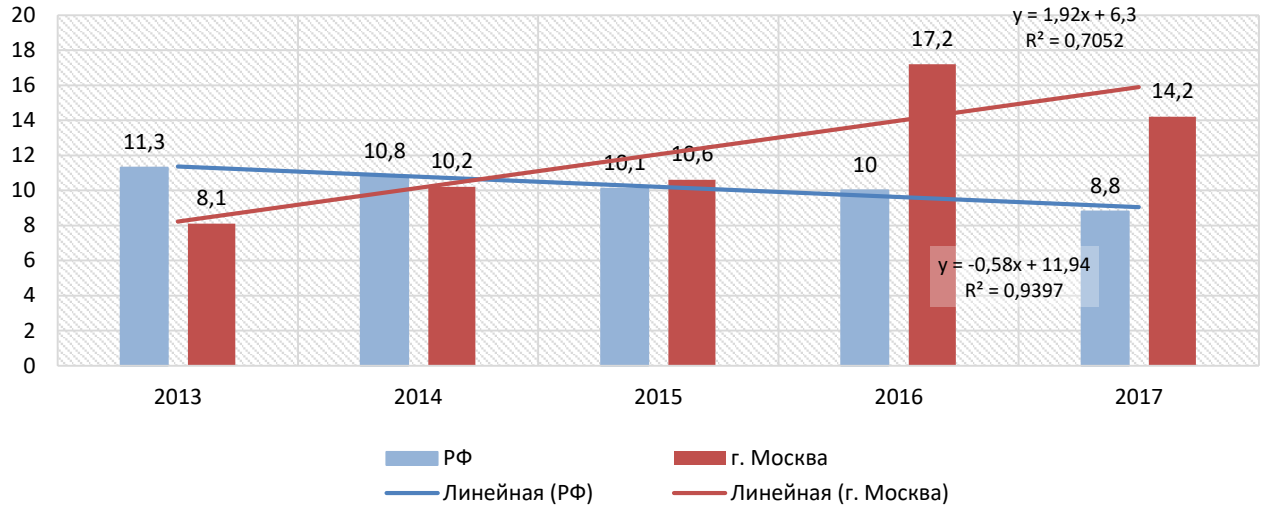

Рисунок 3. Динамика коэффициента МС в РФ и г. Москве в 2013-2017 гг.

Особенности МС в России в период 2005–2016 гг. в основном определили непрямые причины акушерской смерти (26,1%) – лидеры, как и во всем мире, а также – акушерская эмболия (17%), прочие причины акушерской смерти (12,2%), отеки, протеинурия и гипертензивные расстройств во время беременности, родов и послеродового периода (11,7%), сепсис во время родов и в послеродовом периоде (6,9%), кровотечения в связи с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП) или ее предлежанием (6,4%), кровотечения в родах и послеродовом периоде (6,4%), аборт, угрожающий и начавшийся вне лечебного учреждения или неустановленного характера (5,9%), медицинский аборт (3,2%), осложнения анестезии (2,1%), внематочная беременность (1,1%), разрыв матки до начала и во время родов (1,1%), смерть матери, наступившая в период, превышающий 42 дня, но менее 1 года после родов (поздняя МС) (0,5%) [Росстат, 2017].

В Московском мегаполисе лидерство конкурентно разделили 2 основные причины МС: ПЭ – 28,57% (тяжелая ПЭ, эклампсия, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), ассоциированные с ПЭ) и ЭГЗ (25,51%). Об-

щая частота СОА (сепсис, инфицированный выкидыш, другие гнойно-септические осложнения) составила 12,24%. При этом кровотечения и акушерский шок (по 2,04%), эмболия околоплодными водами и разрыв матки (по 1,02%) представляли крайне редкие причины, единичные случаи.

Структура NM принципиально отличалась: доминировали акушерские кровотечения (40,15%), разрыв матки (26,52%), по частоте превосходивший ПЭ (25,76%); СОА составили 4,42%, другие причины (ЭГЗ, анестезиологические, венозные осложнения и др.) – менее 1%.

Второй этап исследования. Исследуемая когорта представила основную «пятерку» глобальных и отечественных причин УЖС в акушерстве: ПЭ, ЭГЗ, СОА, кровотечения, разрыв матки. Установлены клинические и медико-социальные потенциальные прегестационные предикторы исхода УЖС беременных, рожениц и родильниц в мегаполисе. Возраст пациенток изучаемой когорты охватывал широкий диапазон (17–45 лет), но в среднем составлял 32,31±5,86 лет, у 30,3% − не достигал 30 лет. Умерших от выживших женщин когорты отличал весьма молодой возраст (30,48±5,88 и 32,69±5,79 года, p=0,01). Средний возраст в когорте значимо различался не по всем причинам, а только между кровотечением и СОА (p<0,0001), ПЭ (p<0,001), ЭГЗ (p<0,003); разрывом матки и СОА (p<0,02), ЭГЗ (p<0,03). Исход (МС и NM) при УЖС аналогичной разницы не показал. Только при кровотечении возраст умерших был значительно меньше (31,0±3, 91 лет и 34,83±5,46, p=0,045) и сопоставим при МС и NM: ПЭ (29,82±6,33 года и 32,01±6,29, p=0,14), ЭГЗ (30,39±5,74 лет и 31,38±4,22, p=0,60). СОА, напротив, демонстрировали тенденцию увеличения возраста при МС (31,6±7,06 лет и 30,62±5,09, p=0,61). Возрастную дифференцировку исхода детализировали наркозависимые женщины, которых в сравнении с не потребляющими психоактивные вещества (ПАВ) отличал более молодой возраст (29,19±4,69 и 33,17±4,57 лет, p=0,03); возраст менее 32 лет был сопряжен с МС ($\chi 2$=5,05, p=0,03). Возраст ВИЧ-инфицированных и не инфицированных был сопоставим (30,26±4,55 и 32,47±5,93 лет, p=0,08).

Место жительства показано конфаундером МС в целом и с учетом их причин. Значимым отличием умерших явилось проживание в иной стране (ОШ=8,39, 95% ДИ 3,24–21,77), БОМЖ (тренд на повышение шанса МС (ОШ=4,57, 95% ДИ 0,28–74,17). Шанс МС повышало проживание в г. Москве при ПЭ (ОШ=3,17, 95% ДИ 1,22-8,22); иной стране при ПЭ (ОШ =14,41, 95% ДИ 2,58–80,39) и СОА (ОШ=7,33, 95% ДИ 1,63–33,02); NM − при ПЭ у пациенток, зарегистрированных в городах РФ (ОШ=6,39, 95% ДИ 1,42–28,89).

Семейное положение показано конфаундером исхода УЖС в акушерстве в целом и с учетом их причин. Достоверно значима сопряженность МС с незарегистрированным браком (ОШ=7,47, 95% ДИ 2,03–27,48), но не по всем причинам. МС ассоциирована с незамужним статусом при ПЭ (ОШ=14,41, 95% ДИ 2,58–80,39), с гражданским браком при ЭГЗ (p<0,001); NM − с зарегистрированным браком при ПЭ (ОШ=2,85, 95% ДИ 1,0–7,34) и СОА (ОШ=10,57, 95% ДИ 1,24–89,76).

Социальное неблагополучие не является универсальным конфаундером исхода УЖС; сопровождает ЭГЗ (практически у абсолютного числа − 80,56%),

реже − СОА (13,89%) и в единичных случаях – ПЭ (5,56%). Достоверную связь с МС определяет незарегистрированный брак (ОШ=20,8, 95% ДИ 3,45–125,3), значимо − только при ЭГЗ (ОШ=16,5, 95% ДИ 2,51–108,6); наркозависимость (ОШ= 3,76, 95% ДИ 0,87–15,39), значимо − только при ЭГЗ; полинаркомания (ОШ=3,11, 95% ДИ 0,47–20,65), но не алкоголизм (выше шанс NM, ОШ= 1,22, 95% ДИ 0,25–30,39) и не ВИЧ-инфицирование (шанс NM, независимо от причин УЖС, выше, ОШ=6,33, 95% ДИ 1,06–37,79).

Гинекологический анамнез не показан универсальным конфаундером исхода УЖС в акушерстве. Достоверную сопряженность с МС определяют воспалительные болезни женских половых органов (ОШ=3,4; 95% ДИ 1,49–7,77), с учетом причин − только при СОА (ОШ=12,25; 95% ДИ 0,99–151,36). Перенесенные гинекологические заболевания были значимы исключительно у женщин с разрывом матки. Их отличием явилось наличие рубца на матке после кесарева сечения (КС), миомэктомии (МЭ) или их сочетания у 63,16%. У остальных – отсутствие каких-либо анамнестических сведений о внутриматочных вмешательствах, либо указания на перенесенные внутриматочные операции, не предполагающие формирование рубца (выскабливание матки − раздельное диагностическое или после самопроизвольного выкидыша, артифициальный аборт).

Репродуктивный анамнез не был сопряжен с исходом УЖС, независимо от причины, хотя частота первобеременных при ПЭ и СОА в Московском мегаполисе достигает 40%; первая беременность также не исключает разрыв матки (15,79%); КС не ассоциировано с МС при всех причинах УЖС, а при кровотечении установлен тренд повышения шанса NM (ОШ=4,67, 95% ДИ 0,91–23,94).

ЭГЗ не представлены облигатным прегестационным конфаундером исхода УЖС, несмотря на значимую сопряженность с индикаторами социального неблагополучия, указанными ранее (наркоманией, алкоголизмом, ВИЧ-инфицированием). Достоверную сопряженность с МС определяют исключительно при ПЭ хронические болезни мочевой системы (ОШ=3,64, 95% ДИ 1,33–9,92) и органов пищеварения (ОШ=4,61, 95% ДИ 1,26–16,81). ЭГЗ, непосредственно обусловившие УЖС в акушерстве, характеризовались не только широким спектром, но и исключительной тяжестью (рисунок 4).

Рисунок 4. Структура ЭГЗ у женщин с одноименной причиной УЖС
Примечание: нижн. – нижний.

Антропометрические характеристики женщин не показаны облигатными конфаундерами исхода УЖС; МС исключительно при ПЭ сопряжена с избытком веса (ОШ=5,59; ДИ 1,46–21,4) и ожирением I ст. (ОШ=18,38; ДИ 3, 41–99,12). Значимым оказался более низкий индекс массы тела (ИМТ) наркозависимых в сравнении с не потребляющими ПАВ, независимо от причин (точка отсечения 23; ОШ=8,67), особенно значимо − у умерших (точка отсечения 25; $p<0,001$).

Установленные гестационные детерминанты исхода УЖС в акушерстве женщин Московского мегаполиса преимущественно отличались от декларированных в современных клинических протоколах и рекомендациях. Значимыми различиями умерших от выживших являются: более поздний срок 1-й явки в ЖК (13,33±7,08 и 10,46±5,56 недель, $p=0,02$); отсутствие диспансерного

наблюдения в ЖК (ОШ=10,05, 95% ДИ=5,04–20,04); оказание медицинской помощи в стационаре второго уровня (ОШ=2,1, 95% ДИ 1,16–3,82); имеется тренд повышения шанса МС при хронической артериальной гипертензии (ХАГ) (ОШ=9.31, 95% ДИ 0,83–104.58), гестационном пиелонефрите (ОШ=4,71, 95% ДИ 0,83–23,99) и нарушении вагинального биотопа (ОШ=1,54, 95% ДИ 0,79–2,84).

По причине ПЭ умерших от выживших отличают: срок 1-й явки позднее 11 недель ($\chi2$=25,4, p<0,001); отсутствие диспансерного наблюдения в ЖК (ОШ=5,59, 95% ДИ=1,46–21,40); железодефицитная анемия (ЖДА) при беременности ($\chi2$=5,13, p=0,02; ОШ=7,19, 95% ДИ 1,48–34,86) и гестационный пиелонефрит ($\chi2$=5,53, p=0,02; ОШ=15,63, 95% ДИ 1,54–158,4); интервал менее одной полной недели от появления АГ во II-III триместре беременности до развития УЖС (p=0,02; сопряженность с МС 100%); оказание медицинской помощи в учреждениях родовспоможения второй группы (ОШ=7,46, 95% ДИ 2,74–20,32) .

По причине ЭГЗ умерших от выживших различают: тенденция повышения шанса МС при отсутствии диспансерного наблюдения в ЖК (ОШ=4,28, 95% ДИ 0,71–25,92); в условиях мегаполиса отсутствует сопряженность МС с такими крайне тяжелыми ЭГЗ, как внебольничная пневмония, анемия вплоть до тяжелой степени, окклюзионный илеофеморальный флеботромбоз, острые печеночно-клеточная недостаточность, печеночная энцефалопатия или нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, преренальная острая почечная недостаточность, обострение хронического вирусного гепатита С, манифестная цитомегаловирусная инфекция (менингоэнцефалит), инфекционный эндокардит, впервые выявленный сахарный диабет 1-го типа с тяжелым течением, тромбогеморрагический синдромом, пансинусит, острый холецистит, бактериальная кишечная инфекция, тромбоз общей бедренной, наружной подвздошной вен, гиперосмолярный синдром на фоне наркотического опьянения, гнойный гестационный пиелонефрит с формированием апостематоза.

По причине СОА умерших и выживших дифференцируют: отсутствие диспансерного наблюдения в ЖК (ОШ=6,14, 95% ДИ 1,41–26,84); острая респираторная вирусная инфекция, перенесенная во II триместре беременности (p=0,002), но не флегмонозный аппендицит с аппендэктомией, обострение хронического вирусного гепатита С, флегмона желудка с распространенным серозным перитонитом, внебольничная пневмония и пр.; оказание медицинской помощи в учреждениях родовспоможения второй группы (ОШ=9,0 95% ДИ 1,92–42,24).

По причине кровотечения умерших от выживших дифференцирует только отсутствие диспансерного наблюдения в ЖК (ОШ=152,0, 95% ДИ=13,64–1694,07).

Для разрыва матки характерны поздняя явка, свойственная для всей когорты (15,38±11,16 недель); более низкая частота осложнений гестации (нарушение вагинального биоценоза – 21,05%), угроза невынашивания (21,05%), ЖДА (10,53%), нарушение маточно-плодово-плацентарной гемодинамики

(5,26%); оказание медицинской помощи исключительно в стационаре третьего уровня.

Полученные данные позволили выделить прегестационные клинические и медико-социальные факторы риска, предопределяющие исход УЖС в акушерстве. Преимущественная их «не универсальность», чрезвычайно разнящаяся по силе и направленности сопряженность с конкретной причиной (ПЭ, ЭГЗ, СОА и кровотечением) определили необходимость дифференцированного поиска гестационных патогенетических детерминант, формирующих единую цепь исхода УЖС в акушерстве в условиях Московского мегаполиса.

Третий этап исследования представил высокоинформативные предикторы, сопряженные с различным исходом (МС или NM), и показал значимость каждого из них в зависимости от причины УЖС. Выявленные маркеры в большей степени отличаются от общеизвестных и не освещены в современных клинических протоколах и рекомендациях. Значимыми неспецифичными различиями умерших от выживших являются: значительно более низкий срок беременности при дебюте УЖС (28,74±9,49 и 33,55±5,56 недель, p=0,000002; пороговое значение менее 14 недель, $\chi2$=18,55, p=0,00002); тенденция повышения шанса МС при УЖС, ассоциированных с выкидышем (ОШ=3,52, 95% ДИ 0,76–16,19).

По причине ПЭ уникальными предикторами МС явились:

• клинические – судороги (в ПЦ и при транспортировке, p=0,04); ОНМК ($\chi2$=13,5, p<0,001), только после родоразрешения ($\chi2$=13,5, p<0,001); острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) ($\chi2$=8,87, p=0,003), преимущественно после родоразрешения ($\chi2$=4,46, p=0,04); отек головного мозга ($\chi2$=13,5, p<0,001), преимущественно после родоразрешения ($\chi2$=8,87, p=0,003); полиорганная недостаточность ($\chi2$=54,96, p<0,001), только после родоразрешения ($\chi2$=54,96, p<0,001);

• инструментально-диагностические – УЗ-признаки холестаза ($\chi2$=8,87, p=0,003); спленомегалии ($\chi2$=4,46, p=0,04), свободной жидкости в брюшной полости ($\chi2$=38,38, p<0,001); МРТ – ОНМК по геморрагическому типу с формированием внутримозговой гематомы ($\chi2$=4,46, p=0,04); рентгенологические признаки гидроторакса ($\chi2$=28,13, p<0,001), интерстициального отека легких ($\chi2$=4,46, p=0,04), пневмонии ($\chi2$=18,27, p<0,001), легочной гипертензии ($\chi2$=8,87, p=0,003); офтальмологические – отек зрительного нерва ($\chi2$=8,87, p=0,003).

Шанс МС повышен при следующих признаках:

• клинических – судороги (ОШ=37,13, 95% ДИ 4,19–329,05), развившиеся дома (ОШ=1,54, 95% ДИ 4,19–158,4); тяжелое общее состояние (ОШ=3,24, 95% ДИ 1,16–9,05); эклампсия (ОШ=46,2, 95% ДИ 5,3–402,44), преимущественно развившаяся до родоразрешения (ОШ=37,13, 95% ДИ 4,19–329,05), неконтролируемая значительная АГ (ОШ=15,63, 95% ДИ 1,54–158,4), преимущественно развившаяся до родоразрешения ($\chi2$=5,53, p<0,02),

• инструментально-диагностических – УЗ-признаки каликопиелоэктазии (ОШ=70,5, 95% ДИ 18,06–275,22), диффузных изменений паренхимы почек

(ОШ=15,63, 95% ДИ 1,54–158,4), гепатомегалии (ОШ=15,63, 95% ДИ 1,54–158,4), диффузных изменений печени (ОШ=14,41, 95% ДИ 2,58–80,39).

Дискриминацию исхода УЖС по причине ПЭ определяют комбинация кардиоваскулярных, лабораторных маркеров (таблица 1); индивидуальные значения лабораторных маркеров: креатинина выше 190 мкмоль/л, билирубина выше 60 мкмоль/л, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) выше 75 сек, гемоглобина ниже 85 г/л, лактата выше 2,0 мэкв/л, ph крови менее 7,3.

Таблица 1. Параметры алгоритма прогноза (уравнения классифицирующей функции дискриминантного анализа) исхода УЖС по причине ПЭ по значениям АД и лабораторных маркеров

Параметры уравнения для АД	Коэффициенты классифицирующей функции (Квадрат расстояния Махаланобиса=4,76, p<0,0001) Общая точность прогноза 92,21%	
	NM	MC
k для АД диаст. до госпитализации	1,13	0,94
k для АД сист. при поступлении	0,31	0,25
Константа	-75,98	-53,02
Точность прогноза	100%	57,14%
Параметры уравнения для лабораторных маркеров	Квадрат расстояния Махаланобиса=47,08, p=0,000001 Общая точность прогноза 100%	
	NM	MC
k для кратности изменения тромбоцитов	15,23	7,41
k для кратности изменения креатинина	10,34	17,06
k для кратности изменения АЛТ	-1,34	2,51
k для кратности изменения АСТ	0,74	-1,86
k для кратности изменения ЛДГ	0,02	1,61
k для билирубина	0,42	2,21
Константа	-10,85	-46,69
Точность прогноза	100%	100%

Примечание: АСТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Непреодолимость МС напрямую сопряжена с релапаротомией (ОШ=56,57%, 95% ДИ 6,57–487,01), особенно повторной ($\chi2$=4,46, p=0,04) или экстирпацией матки во время релапаротомии ($\chi2$=4,46, p=0,04).

При анализе МС по причине ПЭ отмечен тренд увеличения шанса антенатальной гибели (ОШ=2,1, 95% ДИ=0,5–8,85) и экстремально низкой массы тела (ЭНМТ) плода (ОШ=1,82, 95% ДИ=0,44–7,48). Предикторами антенатальной гибели плода, независимо от исхода УЖС, показаны материнские параметры: АД систолическое (менее 40 мм.рт. ст., $\chi2$=4,39, p=0,04) и АД диастолическое (менее 30 мм.рт. ст., $\chi2$=4,58, p=0,03); уровни гемоглобина (менее

70 г/л, χ2=7,12, p=0,008), лейкоцитов (более 23*10^9/л, χ2=9,48, p=0,002), креатинина (более 210 мкмоль/л, χ2=9,38, p=0,002); индекса амниотической жидкости (ИАЖ) менее 3,0 (χ2=6,38 p=0,01). Исключительно при УЖС по причине ПЭ при помощи дискриминантного анализа создана высоко информативная модель прогноза исхода для плода (жив и антенатальная гибель) на основании отобранной комбинации материнских маркеров (таблица 2).

Таблица 2. Параметры алгоритма прогноза (уравнения классифицирующей функции дискриминантного анализа) исхода плода (жив и антенатальная гибель) по значениям материнских показателей до развития УЖС, обусловленного ПЭ

Предиктор	Коэффициенты классифицирующей функции (Квадрат расстояния Махаланобиса =32,28, p=0,0003) Общая точность прогноза 100%	
	Жив	Антенатальная гибель
k для АД систолического	-0,0055	-0,1061
k для АД диастолического	0,6198	0,9782
k для гемоглобина	0,3327	0,1718
k для лейкоцитов	0,2456	-0,1427
k для креатинина	0,1364	0,3588
k для АЛТ	0,0014	0,0197
k для билирубина	-0,0775	-0,3491
k для АЧТВ	0,0617	0,0774
Константа	-54,6813	-85,2473
Точность прогноза, %	100%	100%

Установленные материнские маркеры соответствовали различным звеньям патогенеза тяжелой ПЭ и определяли исход как для беременной, так и для плода. На основании мониторинга показателей гемодинамики и гематологической, коагуляционной, печеночной, почечной и др. функций матери с тяжелой ПЭ, обоснован временной лимит выжидательной тактики, необходимость смены ее на активную, в том числе в интересах плода.

По причине ЭГЗ шанс МС повышали: срок беременности менее 22 недель (ОШ=5,06, 95% ДИ 0,96–26,67) или 13 суток и менее после родов (χ2=3,82, p=0,05); сопряженность с акушерскими осложнениями (ОШ=23,83, 95% ДИ 3,35–169, 39); клинические – тахипноэ (ЧДД более 34 в мин, χ2=6,37, p=0,01); тахикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) более 124 уд/мин, χ2=8,25, p=0,004), АД систолическое_max (более 115 мм.рт.ст., χ2=10,98, p=0,0009), оценка по шкале Глазго (11 баллов и менее, χ2=14,64, p=0,0001), SOFA (9 баллов и более, χ2=14,15, p=0,0002); лабораторные – АСТ (пик тяжести) (более 200 Ед/л, ОШ=12,86, 95% ДИ 1,29–128,15); выделение при посеве крови до трех живых культур, присутствие исключительно у наркозависимых представителей ESKAPE (*Enterococcus faecium, Klebsiella pneumoniae и Staphylococcus saprophyticus*).

По причине СОА уникальными предикторами МС показаны: тромбоэмболия легочной артерии (p=0,03), перитонит (p=0,03), острая почечная недостаточность/«шоковые почки» (p=0,03), нетравматическое внутримозговое кровоизлияние (p=0,03), перипартальная кардиомиопатия и кишечная непроходимость (p=0,03); экстирпация матки (p = 0,03).

Повышали шанс МС критерии:

• срок беременности менее 22 недель (ОШ = 49,00; 95% ДИ 4,74–506,62) или более 37 недель (ОШ=4,10; 95% ДИ 0,92–18,29); УЖС в родах/после родов (ОШ=12,25, 95% ДИ 0,99–151,36);

• общеклинические (при поступлении) – АД систолическое менее 80 мм.рт.ст. ($\chi2$=30,68, p<0,0001), АД диастолическое менее 45 мм.рт.ст. ($\chi2$=23,98, p<0,0001), ЧДД более 30 в мин ($\chi2$=12,09, p=0,0005), ЧСС более 125 уд/мин ($\chi2$=19,2, p<0,0001);

• интегральные – более 12 баллов по шкале SOFA ($\chi2$=54,07, p<0,0001);

• лабораторные гематологические – уровень лейкоцитов менее $5*10^9$/л ($\chi2$=7,82, p=0,005), АЧТВ более 52 с ($\chi2$=3,57, p=0,059), протромбиновое время (ПТВ) более 14,5 с ($\chi2$=6,78, p=0,009), мочевина более 6 ммоль/л ($\chi2$=8,81, p=0,003), лактат более 4,0 ммоль/л ($\chi2$=14,30, p=0,0002), прокальцитонин (ПКТ) более 7,0 нг/мл ($\chi2$=23,6, p<0,0001);

• кратность увеличения показателей крови на пике тяжести общего состояния относительно исходных значений: тромбоцитов – 0,5 и менее раз ($\chi2$=20,97, p<0,0001), лейкоцитов – более, чем в 5 раз ($\chi2$=4,65, p=0,04), гемоглобина – менее, чем в 0,6 раз ($\chi2$=15,55, p=0,00008); гематокрита – менее, чем в 0,7 раз ($\chi2$=15,59, p=0,00008), АЧТВ – более, чем в 1,5 раз ($\chi2$=16,42, p=0,00005); ПТВ – более, чем в 1,4 раз ($\chi2$=12,03, p=0,0005), АЛТ – более, чем в 5 раз ($\chi2$=8,05, p=0,005), билирубина – более, чем в 4 раз ($\chi2$=4,2, p=0,04), креатинина – более 1,7 раз ($\chi2$=8,47 p=0,004), мочевины – более 2,5 раз ($\chi2$=13,64 p=0,0002);

• микробиологические – выделение при посеве крови живых культур *Staphylococcus saprophyticus* и представителей ESKAPE – *Klebsiella pneumoniae* ($\chi2$=15,79, p<0,001), *Enterococcus faecium* ($\chi2$=5,09, p=0,03), *Staphylococcus saprophyticus* ($\chi2$=5,09, p=0,03), *Pseudomonas aeruginosa* ($\chi2$=5,09, p=0,03), *Enterobacter aeruginosa* ($\chi2$=5,09, p=0,03), исключительно при наркозависимости – инфекции группы ESKAPE (*Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae*) и *Candida albicans* (рисунок 5); более одного (до трех) микроорганизмов (p=0,04);

• морфометрические – отложение фибриноида (ОШ=24 (95% ДИ 2,14–269,12), гнойный децидуит (ОШ=24, 95%ДИ 2,14–269,12) и гнойный хориоамнионит (ОШ=11,75, 95% ДИ 1,26–85,17);

• способ исхода беременности – КС при доношенном сроке беременности (ОШ = 21,0, 95% ДИ 1,83–240,53) или выкидыш (ОШ = 32,67, 95% ДИ 3,12–342,4);

• следствия СОА – септический шок (ОШ = 216,0, 95% ДИ 17,66–2641,58), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) (ОШ =

36,0, 95% ДИ 5,4–240,15) и пневмония (ОШ = 7,67, 95% ДИ 1,51–38,98), релапаротомия (ОШ = 6,71, 95% ДИ 1,13–40,08).

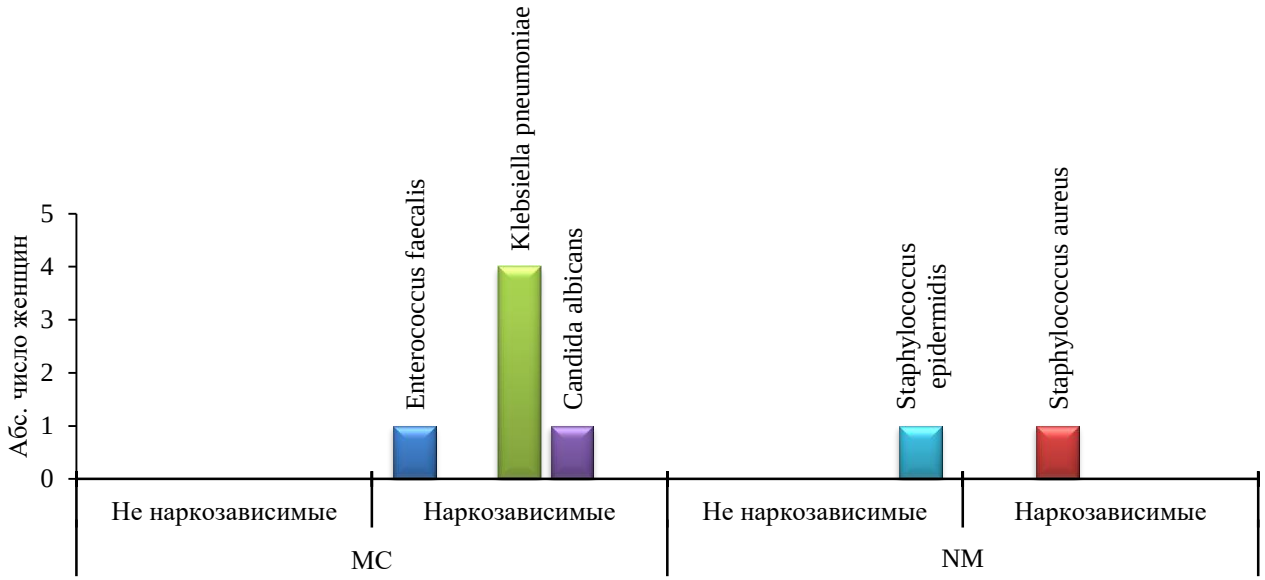

Рисунок 5. Результаты культурального исследования крови при СОА у наркозависимых и не зависимых.

Дискриминацию исхода УЖС по причине СОА определяют сочетание общеклинических и лабораторных параметров (таблица 3).

Таблица 3. Параметры алгоритма прогноза (уравнения классифицирующей функции дискриминантного анализа) исхода УЖС по причине СОА

Параметр уравнения	Коэффициенты классифицирующей функции	
	MC	NM
Клинические параметры при поступлении в стационар (Квадрат расстояния Махаланобиса =7,98, p=0,000002) Общая точность прогноза 94,6%		
k для АД_сист min	1,493	1,542
k для АД_диаст min	-0,539	-0,385
k для ЧДД max	0,800	0,642
k для ЧСС max	0,778	0,663
Константа	-110,150	-103,457
Точность прогноза	90%	96,3%
Гематологические предикторы (при поступлении в стационар) (Квадрат расстояния Махаланобиса =8,3, p=0,004) Общая точность прогноза 92,86%		
k для лейкоцитов	1,7141	1,7025
k для АЧТВ	-0,1586	0,0691
k для ПТВ	9,6113	7,5306
k для креатинина	-0,1222	-0,1379
k для мочевины	5,7491	4,3576

Константа	-82,6768	-55,2118
Точность прогноза	50%	100%
Гематологические предикторы (пик тяжелого состояния) (Квадрат расстояния Махаланобиса =9,7, p=0,005) Общая точность прогноза 91,3%		
k для гемоглобина	0,4163	0,3359
k для гематокрита	-1,0064	-1,3008
k для АЧТВ	0,0741	0,1234
k для ПТВ	0,4347	0,4386
k для АЛТ	-0,0025	-0,0016
k для общего белка	2,3544	2,3989
k для общего билирубина	0,029	0,0702
Константа	-75,0194	-69,6215
Точность прогноза	100%	71,43%
Гематологические маркеры сепсиса (Квадрат расстояния Махаланобиса =6,5, p=0,02) Общая точность прогноза 84,62%		
k для С-реактивного белка	0,032	0,01494
k для ПКТ	0,44165	0,04965
k для лактата	0,41395	0,12059
Константа	-7,53546	-1,30404
Точность прогноза	60%	100%

По причине кровотечения уникальным предиктором МС явились ожирение II и III ст. Шанс МС повышали: срок беременности менее 22 недель (ОШ=95, 95% ДИ 8,87–1017,103) и конкретные причины – трубная беременность ($\chi2$=9,10, p=0,003), ятрогенное повреждение подвздошной артерии ($\chi2$=1,69, p=0,19) и разрыв аневризмы селезеночной артерии ($\chi2$=17,62, p<0,001), при сроке более 22 недель и ИМТ более 25 кг/м^2 – ПОНРП ($\chi2$=6,03, p=0,01) (рисунок 6); экстренное КС ($\chi2$=5,44, p=0,02); лабораторные гематологические параметры – значения эритроцитов крови менее 1,6*10^{12}/л ($\chi2$=35,58, p<0,0001), гемоглобина – менее 43 г/л ($\chi2$=20,22, p=0,00001), ПТВ – более 23 с ($\chi2$=12,08, p=0,0005), фибриногена – менее 1,6 г/л ($\chi2$=22,08, p<0,0001). Исключительность составлял уникальный тренд на повышение шанса МС по причине кровотечения после выкидыша (ОШ=9,5, 95 ДИ 0,54–166,88).

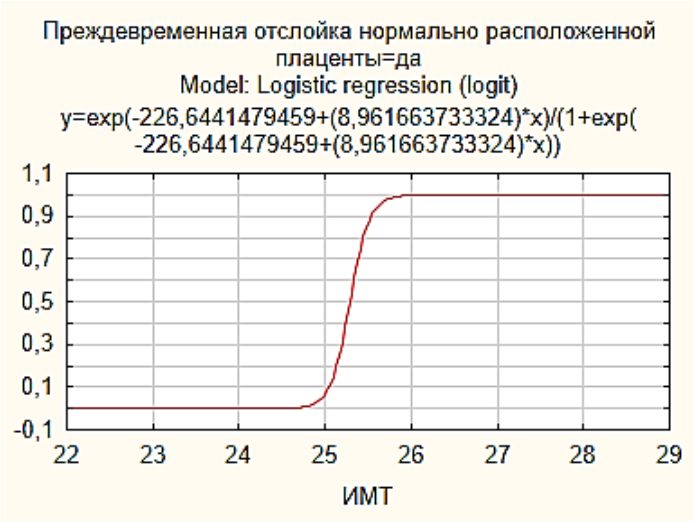

Рисунок 6. Logit-модель прогноза исхода УЖС, обусловленного ПОНРП на основании ИМТ женщины. Переменные отклика: 0 – NM, 1 – MC

При NM по причине разрыва матки дифференцирующие критерии сопряжены с наличием или отсутствием рубца на ней. При отсутствии рубца медиана размера разрыва была вдвое меньше, но топография – намного разнообразнее (рисунок 7).

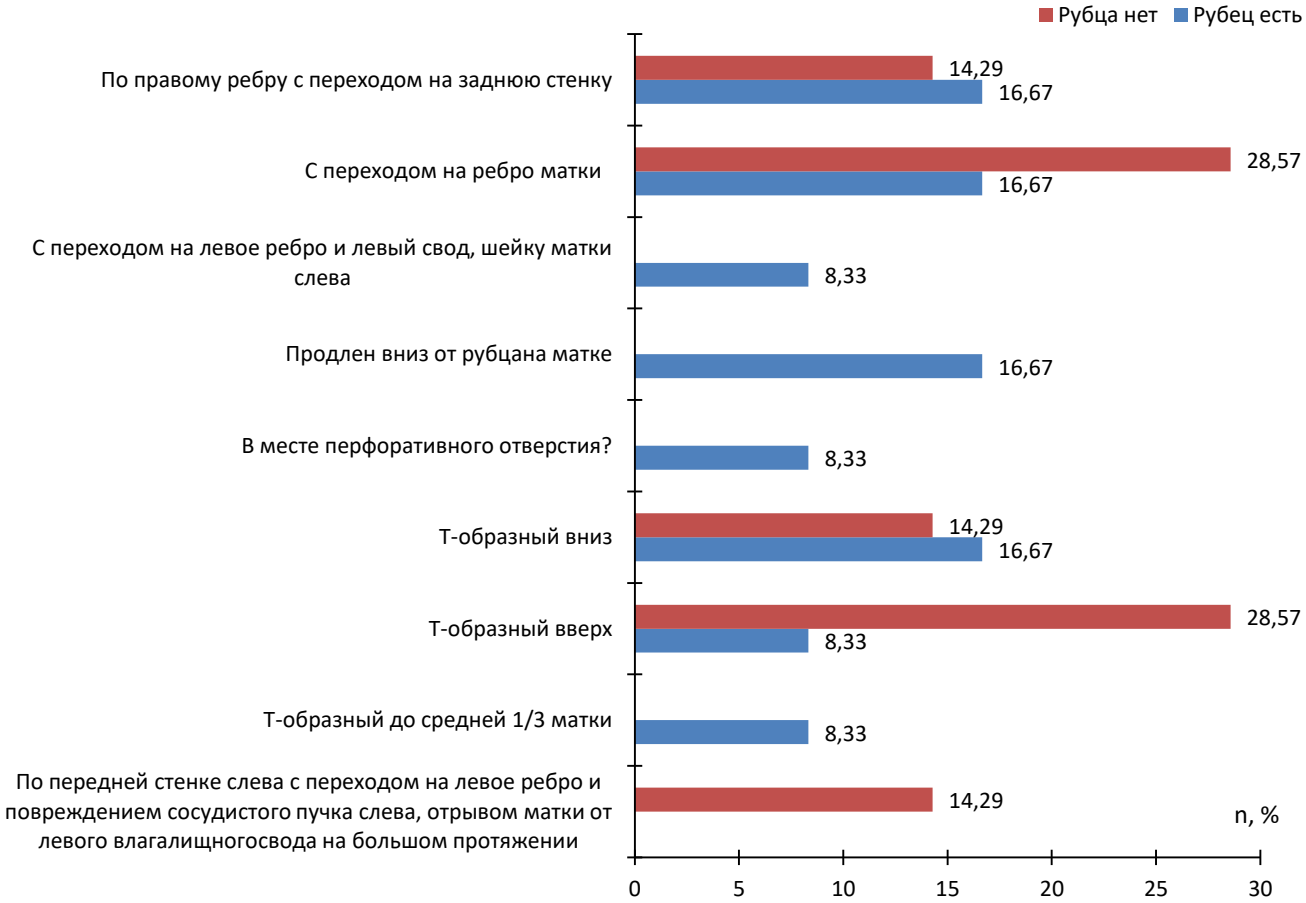

Рисунок 7. Топография разрыва матки

У пациенток с рубцом на матке отмечали большие размеры разрыва матки (Me=7,0 (Q25-Q75=4-10) и Me=3,25 (Q25-Q75=1,5-5), p=0,33), вплоть до 14 см; разрыв матки до родов (во время беременности) (ОШ=27,5, 95%, ДИ 1,2–378,86); меньший диаметр раскрытия шейки матки (ШМ)/маточного зева с началом родов (Me=1,75 (Q25-Q75=0,5-3,0 и Me=5,50, (Q25-Q75=4-7), p=0,25); вес плода менее 3500 г (точность прогноза 100%); родоразрешение путем КС (ОШ=14,67, 95% ДИ 1,16–185,24); разрыв матки Т-образной формы вплоть до средней 1/3 матки или продленный вниз или переходящий на левое ребро и левый свод, ШМ; необходимость дополнительных гемостазиологических мероприятий (перевязка внутренних подвздошных артерий с двух сторон, p<0,05, перевязка внутренних подвздошных артерий с одной или двух сторон, в совокупности с восходящими ветвями маточных артерий); антенатальная гибель плода (15,79%; $\chi 2$=0,62, p=0,04).

Для отсутствия рубца на матке характерны: продолжительность I периода родов менее 3 ч (p=0,01, точность 86,84%); спонтанное начало родов (ОШ=8,25, 95% ДИ 0,65–104,20); разрыв, диагностированный после родов (p=0,02); осложненный разрыв: по передней стенке слева с переходом на левое ребро и повреждением сосудистого пучка, отрывом матки от левого влагалищного свода на большом протяжении; необходимость экстирпация матки.

Результаты апробации и оценка эффективности программы мероприятий дифференцированной диагностики, прогнозирования и предотвращения материнской смертности в условиях Московского мегаполиса.

Полученные результаты обосновали разработку комплексного плана мероприятий (далее – «Программа мероприятий») по дифференцированной диагностике и предотвращению МС в условиях Московского мегаполиса, регламентированного Приказом Департамента здравоохранения г. Москвы от 18.04.2016 № 324:

– внедрены дифференцированные объективные (клинико-лабораторные и инструментальные) прогностические и диагностические предикторы прогресса (критерии «невозврата») УЖС;

– в ЖК г. Москвы адаптирована прегравидарная подготовка пациенток высокого риска по УЖС посредством высококвалифицированного консультирования пациенток смежными профильными специалистами (терапевтом, нефрологом, гастроэнтерологом, кардиологом, эндокринологом и др.) по вопросам диагностики и коррекции нарушений, согласования сроков безопасной фертильности, нормализации массы тела до определенных акушером-гинекологом и эндокринологом целевых значений;

– сформированы профили тяжелой материнской заболеваемости, тяжелых исходов беременности для мегаполисов, региональных, территориальных и федеральных округов в РФ с учетом акушерских и неакушерских (экстрагенитальных) причин; в соответствии с реалиями современной действительности во всех ее ипостасях: социальной, экономической, демографической и т.д.;

– использован ресурс мониторирования и контроля репродуктивного здоровья потенциально фертильных женщин с учетом их возможного социального неблагополучия, совместно с соответствующими службами оптимизированы меры по их эффективной контрацепции, повышению своевременной обращаемости в ЖК;

– в родовспомогательных учреждениях г. Москвы адаптировано оказание акушерско-гинекологической помощи к современным миграционным процессам, рискам социального неблагополучия потенциально фертильных женщин;

– внесены предложения по разработке и внедрению междисциплинарных протоколов ведения беременности, родов и послеродового периода при наличии неакушерской (экстрагенитальной) заболеваемости высокого риска по NM или МС;

– внесены предложения по унификации аудита критических акушерских состояний (созданию единой системы сбора, анализа, систематизации данных) в Московском мегаполисе.

Эффективность апробации внедренной «Программы мероприятий» ознаменовалась радикальной сменой направленности и динамики коэффициента МС в г. Москве. Период 2017–2019 гг. был отмечен снижением коэффициента МС; в РФ – наоборот, его незначительным ростом (рисунок 8).

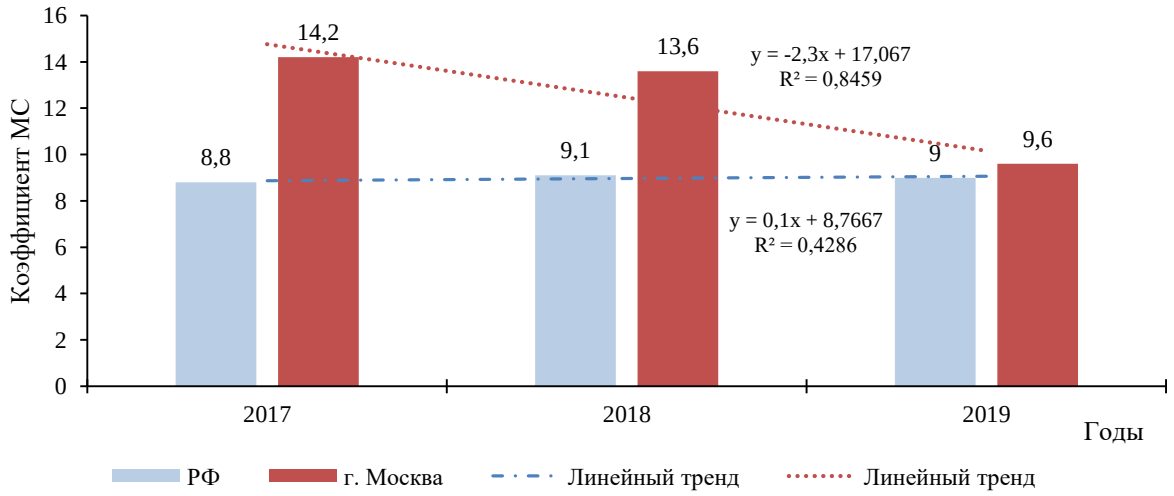

Рисунок 8. Эффективность внедренных мер по предотвращению МС в Московском мегаполисе в 2017-2019 гг.

Сохранилось доминирование возраста периода расцвета (32,45±5,34 года), соответствующего основной доле работоспособного населения страны, но отсутствовали юные первородящие – основной контингент умирающих в большинстве развивающихся стран. Неискоренимым конфаундером МС остались расстройства питания: ожирение (19,36%) и ассоциированный исключительно с ВИЧ-инфицированием (характерным для Московского мегаполиса) дефицит массы тела (6,45%). Предложенные нами меры, организованная и внедренная в ЖК г. Москвы медико-социальная помощь женщинам-мигрантам в период

беременности по профилю «акушерство и гинекология» в рамках ОМС снизили их долю при МС с 17,5% (2013-2017 гг) до 16% (2018-2019 гг), но не искоренили ее. Клинически это проявлялось сопряженностью с потенциально непредотвратимыми тяжелыми осложнениями (очагово-сливной абсцедирующей пневмонией, сепсисом, генерализованной саркомой Капоши, инфекционным эндокардитом, ОНМК по ишемическому типу с тотальным ишемическим инфарктом головного мозга и др.). Срок беременности при МС сохранил более низкие значения при наркомании (20,4±10,85 и 28,86±11,06 недель, p=0,13) и ВИЧ-инфицировании (15,0±11,14 и 28,86±11,06), предельно ограничивая интервал времени для прогнозирования и своевременной диагностики УЖС врачом ЖК или исключая таковые при отсутствии диспансерного наблюдения.

Реализация «Программы мероприятий» привела к смене лидера причин МС в Московском мегаполисе. ЭГЗ переместилась на первое место, подтвердив свою не полную управляемость и преодолимость. С тяжелой ПЭ (O14.1) по частоте конкурировала «Болезнь, вызванная ВИЧ (O98.7), осложняющая беременность, деторождение и послеродовой период». Противореча глобальным тенденциям, в Московском мегаполисе сопряженность ЭГЗ или СОА с ВИЧ-инфекцией представлена потенциально фатальной. Совокупная доля непрямых причин МС составляла около 2/3 от всех причин (рисунок 9).

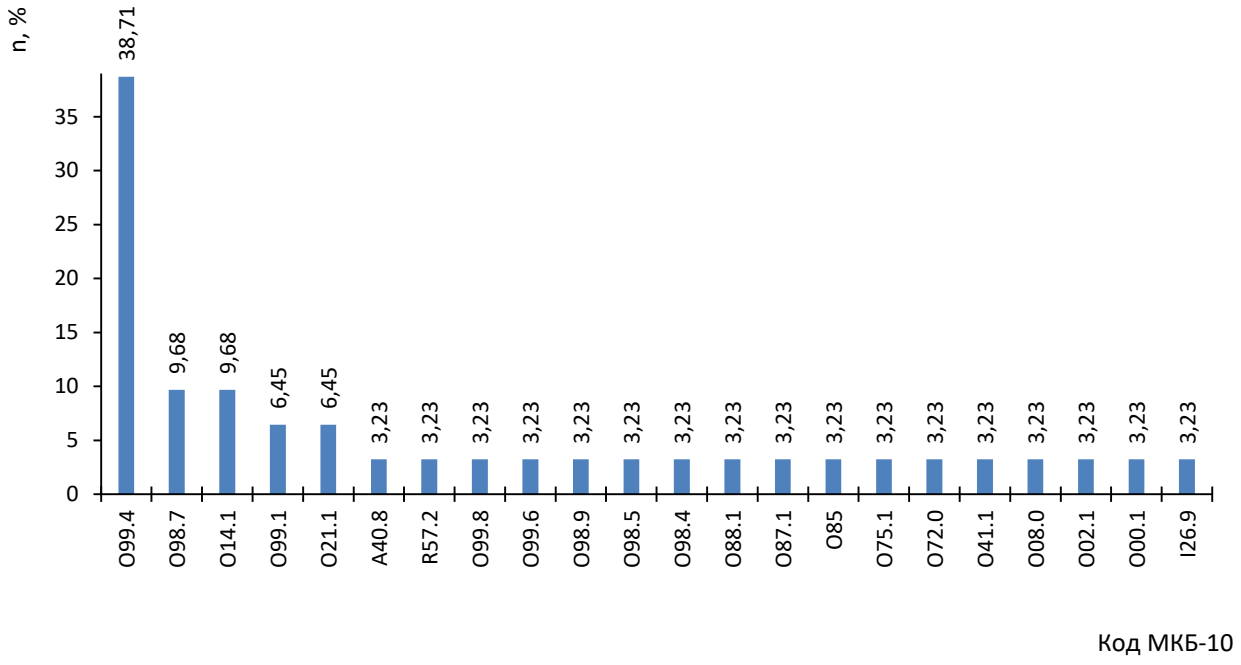

Рисунок 9. Причины МС в г. Москве в 2018-2019 гг.

Показана эффективность предотвращения МС (переход в NM) по четырем основным причинам: разрыв матки, эклампсия/тяжелая ПЭ, сепсис, кровотечение при беременности, в родах и послеродовом периоде (рисунок 10).

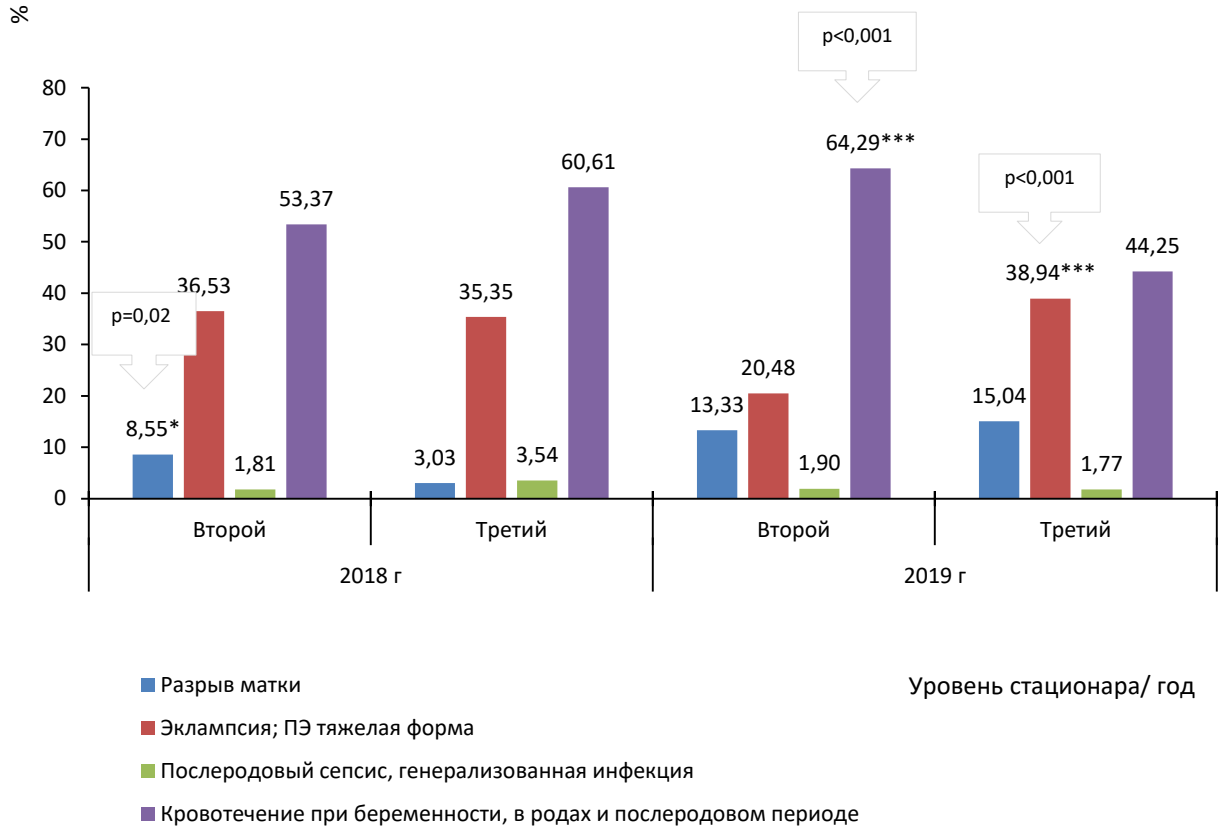

Рисунок 10. Основные причины NM в стационарах второго и третьего уровней.

Если в 2018 г доля NM по причине разрыва матки значительно преобладала в стационарах второго уровня (ОШ=2,99, 95% ДИ 1,23–7,27), то в 2019 г аналогичные различия отсутствовали. 2019 г ознаменовался доминированием NM по причине тяжелой ПЭ и ее осложнениями в ПЦ третьего уровня (ОШ=2,48, 95% ДИ 1,49–4,1). NM по причине акушерского кровотечения сохранило сопряженность со стационаром второго уровня (ОШ=2,67, 95% ДИ 1,42–3,62). Данный результат следует скорее расценивать как предотвращенную МС, а не допущенный прогресс потенциально УЖС в NM. К сожалению, «привязанность» женщины к учреждению родовспоможения в составе конкретного объединения исключает ее маршрутизацию в ПЦ третьего уровня при потенциальных или развившихся УЖС. Вот почему сохранилась сопряженность МС с учреждениями родовспоможения второго уровня – непреодоленного конфаундера МС. В 2018–2019 гг заявил о себе новый тренд фатального исхода УЖС – вне стационара (дома).

Таким образом систематизированы факторы (рисунок 11), препятствующие 100% эффективности разработанной и апробированной программы мероприятий по искоренению МС, несмотря на ресурс Московского мегаполиса.

Рисунок 11. Основные препятствия для искоренения МС в условиях Московского мегаполиса.

Полученные данные уникальны для Московского мегаполиса, так как частично совпадают с общемировыми, но во многом противоречат им. Это необходимо учитывать при планировании работы акушерско-гинекологической службы.

Заключение. Настоящее исследование показало, что ресурс мегаполиса позволяет преодолеть МС женщин с крайне тяжелой заболеваемостью, но он не безграничен. Обратная сторона мегаполиса – наркомания, алкоголизм, ВИЧ-инфицирование, туберкулез, отсутствие постоянного места жительства, непланируемая беременность без последующего диспансерного наблюдения в ЖК, развитие УЖС в сроке беременности 23 недели и менее – исключают профилактику, своевременную диагностику потенциально необратимых органных, функциональных нарушений, ограничивают возможность предотвращения МС. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости интеграции акушерско-гинекологической помощи в деятельность миграционных, наркологических, социальных и инфекционных служб.

ВЫВОДЫ

1. Дифференцирующими клинико-статистическими характеристиками женщин Московского мегаполиса, умерших в связи с беременностью, родами и в послеродовом периоде, являются: более молодой возраст (30,48±5,88 и 32,69±5,79 года, p=0,01), особенно при наркомании (ОШ=2,57); место жительства (иная страна, ОШ=8,39, 95% ДИ 3,24–21,77); незарегистрированный брак (ОШ=7,47, 95% ДИ 2,03–27,48), чаще всего у социально неблагополучных (ОШ=20,8, 95% ДИ 3,45–125,3); поздний срок 1-й явки в ЖК (13,33±7,08 и 10,46±5,56 недель, p=0,02).

2. Факторами риска материнской смертности в условиях Московского мегаполиса, формирующимися до и во время беременности, являются: воспалительные болезни женских половых органов (ОШ=3,4; 95% ДИ 1,49–7,77); ЭГЗ, сопряженные с ВИЧ-инфицированием и наркоманией; наркозависимость (ОШ=3,76, 95% ДИ 0,87–15,39); более низкий ИМТ наркозависимых в сравнении с не потребляющими ПАВ (точка отсечения 25; $\chi2$=10,43, p=0,001); отсутствие диспансеризации в ЖК (ОШ=10,05, 95% ДИ 5,04–20,04); оказание медицинской помощи в стационаре второго уровня (ОШ=2,1, 95% ДИ 1,16–3,82); повышение риска материнской смертности определяют ХАГ (ОШ=9.31, 95% ДИ 0,83–104.58), гестационный пиелонефрит (ОШ=4,71, 95% ДИ 0,83–23,99), нарушение вагинального биотопа (ОШ=1,54, 95% ДИ 0,79–2,84).

3. Социальное неблагополучие не является универсальным конфаундером исхода УЖС; сопровождает ЭГЗ (80,56%), реже − СОА (13,89%), ПЭ (5,56%); у умерших сопряжено с незарегистрированным браком (ОШ=20,8, 95% ДИ 3,45–125,3), значимо − только при ЭГЗ (ОШ=16,5, 95% ДИ 2,51–108,6); наркозависимостью (ОШ= 3,76, 95% ДИ 0,87–15,39), значимо − только при ЭГЗ; полинаркоманией (ОШ=3,11, 95% ДИ 0,47–20,65).

4. Гестационными факторами, ассоциированными с непреодолимостью МС, являются: в связи с ПЭ − отсутствие диспансеризации в ЖК (ОШ=5,59, 95% ДИ 1,46–21,40); 1-я явка позднее 11 недель ($\chi2$=25,4, p<0,001); ЖДА при беременности ($\chi2$=5,13, p=0,02; ОШ=7,19, 95% ДИ 1,48–34,86) и гестационный пиелонефрит ($\chi2$=5,53, p=0,02; ОШ=15,63, 95% ДИ 1,54–158,4); интервал менее одной полной недели от появления АГ во II-III триместре беременности до развития УЖС (p=0,02); оказание медицинской помощи в учреждениях родовспоможения второго уровня (ОШ=7,46, 95% ДИ 2,74–20,32). ЭГЗ: тренд на повышение шанса МС определяют отсутствие диспансеризации в ЖК (ОШ=4,28, 95% ДИ 0,71–25,92). СОА − отсутствие диспансерного наблюдения в ЖК (ОШ=6,14, 95% ДИ 1,41–26,84); острая респираторная вирусная инфекция во II триместре (p=0,002); медицинская помощь в учреждениях второго уровня (ОШ=9,0 95% ДИ 1,92–42,24). Кровотечения − отсутствие диспансеризации в ЖК (ОШ=152,0, 95% ДИ=13,64–1694,07).

5. Непредотвратимость исхода УЖС в связи с ПЭ определяют: судороги (в ПЦ и при транспортировке, p=0,04); преимущественно после родоразрешения − ОРДС ($\chi2$=4,46, p=0,04), отек головного мозга ($\chi2$=8,87, p=0,003); только

после родоразрешения − ОНМК ($\chi2$=13,5, p<0,001), полиорганная недостаточность ($\chi2$=54,96, p<0,001); инструментально-диагностические критерии − УЗ-признаки холестаза ($\chi2$=8,87, p=0,003); спленомегалии ($\chi2$=4,46, p=0,04), свободной жидкости в брюшной полости ($\chi2$=38,38, p<0,001); МРТ − ОНМК по геморрагическому типу с формированием внутримозговой гематомы ($\chi2$=4,46, p=0,04); рентгенологические признаки гидроторакса ($\chi2$=28,13, p<0,001), интерстициального отека легких ($\chi2$=4,46, p=0,04), пневмонии ($\chi2$=18,27, p<0,001), легочной гипертензии ($\chi2$=8,87, p=0,003); офтальмологические критерии − отек зрительного нерва ($\chi2$=8,87, p=0,003); релапаротомия (ОШ=56,57%, 95% ДИ 6,57–487,01), особенно повторная ($\chi2$=4,46, p=0,04), экстирпация матки во время релапаротомии ($\chi2$=4,46, p=0,04); комбинация кардиоваскулярных маркеров (АД диастолическое до госпитализации и АД систолическое при поступлении (точность 92,21%); лабораторные маркеры (при поступлении) − значения гемоглобина, тромбоцитов, креатинина, АЛТ, АСТ, ЛДГ, билирубина, фибриногена крови, протеинурии (точность 100%); кратность изменения значений тромбоцитов, креатинина, АЛТ, АСТ, ЛДГ, билирубина; индивидуальные значения − креатинина выше 190 мкмоль/л, билирубина выше 60 мкмоль/л, АЧТВ выше 75 сек, гемоглобина ниже 85 г/л, лактата выше 2,0 мэкв/л, ph крови менее 7,3.

6. В связи с ЭГЗ шанс МС повышают: срок беременности менее 22 недель (ОШ=5,06, 95% ДИ 0,96–26,67) или 13 суток и менее после родов ($\chi2$=3,82, p=0,05); клинические − тахипноэ (ЧДД более 34 в мин, $\chi2$=6,37, p=0,01); тахикардия (ЧСС более 124 уд/мин, $\chi2$=8,25, p=0,004), АД систолическое_max (более 115 мм.рт.ст., $\chi2$=10,98, p=0,0009), оценка по шкале Глазго (11 баллов и менее, $\chi2$=14,64, p=0,0001), SOFA (9 и более баллов, $\chi2$=14,15, p=0,0002); лабораторные маркеры – АСТ (пик тяжести) (более 200 Ед/л, ОШ=12,86, 95% ДИ 1,29–128,15).

7. Непредотвратимость УЖС в связи с СОА определяют: тромбоэмболия легочной артерии (p=0,03), перитонит (p=0,03), острая почечная недостаточность/«шоковые почки» (p=0,03), нетравматическое внутримозговое кровоизлияние (p=0,03), перипартальная кардиомиопатия и кишечная непроходимость (p=0,03); экстирпация матки (p=0,03); общеклинические критерии (при поступлении) − АД систолическое менее 80 мм.рт.ст. ($\chi2$=30,68, p<0,0001), АД диастолическое менее 45 мм.рт.ст. ($\chi2$=23,98, p<0,0001), ЧДД более 30 в мин ($\chi2$=12,09, p=0,0005), ЧСС более 125 уд/мин ($\chi2$=19,2, p<0,0001); интегральные критерии − более 12 баллов по шкале SOFA ($\chi2$=54,07, p<0,0001); лабораторные гематологические критерии – уровень лейкоцитов менее $5*10^9$/л ($\chi2$=7,82, p=0,005), АЧТВ более 52 с ($\chi2$=3,57, p=0,059), ПТВ более 14,5 с ($\chi2$=6,78, p=0,009), мочевина более 6 ммоль/л ($\chi2$=8,81, p=0,003), лактат более 4,0 ммоль/л ($\chi2$=14,30, p=0,0002), ПКТ более 7,0 нг/мл ($\chi2$=23,6, p<0,0001); кратность увеличения показателей крови на пике тяжести общего состояния относительно исходных значений: тромбоцитов – 0,5 и менее ($\chi2$=20,97, p<0,0001), лейкоцитов – более, чем в 5 раз ($\chi2$=4,65, p=0,04), гемоглобина – менее, чем в 0,6 ($\chi2$=15,55, p=0,00008); гематокрита – менее, чем в 0,7 раз ($\chi2$=15,59,

p=0,00008), АЧТВ – более, чем в 1,5 раз (χ2=16,42, p=0,00005); ПТВ – более, чем в 1,4 раз (χ2=12,03, p=0,0005), АЛТ – более, чем в 5 раз (χ2=8,05, p=0,005), билирубина – более, чем в 4 раз (χ2=4,2, p=0,04), креатинина – более 1,7 раз (χ2=8,47 p=0,004), мочевины – более 2,5 раз (χ2=13,64 p=0,0002); микробиологические критерии – выделение при посеве крови живых культур Staphylococcus saprophyticus и представителей ESKAPE – *Klebsiella pneumoniae* (χ2=15,79, p<0,001), *Enterococcus faecium* (χ2=5,09, p=0,03), *Staphylococcus saprophyticus* (χ2=5,09, p=0,03), *Pseudomonas aeruginosa* (χ2=5,09, p=0,03), *Enterobacter aeruginosa* (χ2=5,09, p=0,03), исключительно при наркозависимости – инфекции группы ESKAPE (*Staphylococcus saprophyticus, Klebsiella pneumoniae*) и *Candida albicans*; более одного (до трех) микроорганизмов (p=0,04); морфометрические критерии – отложение фибриноида (ОШ=24, 95% ДИ 2,14–269,12), гнойный децидуит (ОШ=24, 95% ДИ 2,14–269,12), гнойный хориоамнионит (ОШ=11,75, 95% ДИ 1,26–85,17); исход беременности – КС при доношенном сроке беременности (ОШ = 21,0, 95% ДИ 1,83–240,53), выкидыш (ОШ = 32,67, 95% ДИ 3,12–342,4); следствия СОА – септический шок (ОШ = 216,0, 95% ДИ 17,66–2641,58), ДВС (ОШ = 36,0, 95% ДИ 5,4–240,15) и пневмония (ОШ = 7,67, 95% ДИ 1,51–38,98); релапаротомия (ОШ = 6,71, 95% ДИ 1,13–40,08).

8. Непредотвратимость УЖС в связи с кровотечением определяет ожирение II и III ст. Шанс МС повышают: срок беременности менее 22 недель (ОШ=95, 95% ДИ 8,87–1017,103) и конкретные причины − трубная беременность (χ2=9,10, p=0,003), ятрогенное повреждение подвздошной артерии (χ2=1,69, p=0,19) и разрыв аневризмы селезеночной артерии (χ2=17,62, p<0,001); ИМТ более 25 кг/м^2 при ПОНРП (χ2=6,03, p=0,01); экстренное КС (χ2=5,44, p=0,02); лабораторные гематологические параметры − значения эритроцитов крови менее 1,6*10^{12}/л (χ2=35,58, p<0,0001), гемоглобина − менее 43 г/л (χ2=20,22, p=0,00001), ПТВ − более 23 с (χ2=12,08, p=0,0005), фибриногена − менее 1,6 г/л (χ2=22,08, p<0,0001).

9. Созданный протокол дифференцированного прогнозирования, диагностики и предотвращения МС в условиях Московского мегаполиса, основанный на совокупной оценке прегестационных и гестационных факторов риска, клинических и лабораторных предикторах потенциальной необратимости УЖС в акушерстве, составляет точность прогноза более 80%, позволяет снизить МС в мегаполисе г. Москва на 4,6% (в 1,48 раз).

10. Внедрение протокола дифференцированной диагностики, прогнозирования и предотвращения материнской смертности, обеспеченное ресурсом Московского мегаполиса, позволяет преодолеть материнскую смертность, обусловленную разрывом матки, инфекцией амниотической полости и плодных оболочек; повышает тренд на выживаемость при послеродовом сепсисе, септицемии неуточненной, инфекции хирургической акушерской раны, половых путей и тазовых органов, HELLP-синдроме, острой массивной кровопо-

тере (до 95,24 мл/кг); безрезультативен при синдроме токсического шока, разрыве аневризмы селезёночной артерии, ассоциированных с социальным неблагополучием на фоне крайне тяжелых ЭГЗ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Учитывая сохраняющуюся высокой частоту УЖС, непреодоленную материнскую смертность, в Московском мегаполисе необходимо:

• внедрять критерии дифференцировки объективных прогностических и диагностических критериев «невозврата» УЖС;

• пациенток высокого риска по МС своевременно маршрутизировать для родоразрешения в перинатальный центр соответствующего уровня и профиля, где возможны диагностика тяжелой акушерской и экстрагенитальной дисфункции, родоразрешение с применением кровесберегающих технологий, при необходимости – метропластики, оказание высокотехнологичной неонатологической помощи в случае тяжелых гипоксическо-ишемических повреждений, недоношенности, при травме новорожденного соблюдать этапность оказания медицинской помощи в соответствии с уровнем (ресурсом, профилем) лечебного учреждения (в условиях мегаполиса в том числе);

• адаптировать прегравидарную подготовку пациенток высокого риска по УЖС путем высококвалифицированного консультирования смежными профильными специалистами (терапевтом, нефрологом, гастроэнтерологом, кардиологом, эндокринологом и др.) по вопросам диагностики и коррекции нарушений, согласования сроков безопасной фертильности, нормализации массы тела до определенных акушером-гинекологом и эндокринологом целевых значений;

• на диспансерном этапе обеспечивать и мониторировать эффективность долгосрочной реабилитации репродуктивного и соматического здоровья женщин, перенесших тяжелые осложнения беременности, состояние NM;

• формировать профили тяжелой материнской заболеваемости, тяжелых исходов беременности для мегаполисов, региональных, территориальных и федеральных округов в РФ с учетом акушерских и экстрагенитальных причин; в соответствии с реалиями современной действительности во всех ее ипостасях (социальной, экономической, демографической и т.д.);

• в полной мере использовать ресурс мониторирования и контроля репродуктивного здоровья потенциально фертильных женщин с учетом их возможного социального неблагополучия, оптимизации мер по эффективной контрацепции, повышению своевременной обращаемости в ЖК;

• адаптировать оказание акушерско-гинекологической помощи к современным миграционным процессам, рискам социального неблагополучия потенциально фертильных женщин;

• разработать и внедрить междисциплинарные протоколы ведения беременности, родов и послеродового периода при наличии экстрагенитальной заболеваемости высокого риска по NM или МС;

• унифицировать аудит критических акушерских состояний (создание единой системы сбора, анализа, систематизации данных) для мегаполиса.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным для дальнейшего изучения является сравнительный анализ структуры УЖС в акушерстве, лимитов полиорганной дисфункции и возможности преодоления МС в других Российских и глобальных мегаполисах.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Женская консультация: руководство / В.Е. Радзинский, А.А. Олина, М.Р. Оразов, М.Б. Хамошина, А.В. Соловьева, Г.А. Пенжоян, Н.В. Мингалева, О.К. Доронина, А.М. Савичева, З.Л. Гончаревская, С.А. Князев, Р.Е. Орехов, Н.В. Артымук, В.А. Новикова, А.С. Оленев; под редакцией члена-корреспондента РАН, профессора В.Е. Радзинского. – 4-е издание, перераб. и доп. – Москва, 2021. – 576 с.

2. Руководство для акушерок фельдшерско-акушерского пункта / В.Е. Радзинский, Н.В. Артымук, О.К. Доронина, Н.В. Мингалева, В.А. Новикова, А.А. Олина, Г.А. Пенжоян, А.С. Оленев, И.В. Молчанова, О.Д. Руднева, В.А. Артымук, Р.Е. Орехов. – М.: Российский университет дружбы народов, 2021. – 496 с.

3. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19: методические рекомендации / Л.В. Адамян, Н.В. Артымук, О.Р. Баев, Е.Н. Байбарина, Т.Е. Белокриницкая, В.В. Горев, Ю.В. Горелик, Д.Н. Дегтярев, И.Б. Заболотских, В.В. Зубков, Д.О. Иванов, О.В. Ионов, С.В. Ионушене, Д.С. Крючко, А.В. Куликов, М.А. Курцер, А.А. Ленюшкина, Е.В. Лялина, А.М. Овезов А.С., Оленев и др. – М., 2020. – 60 с.

4. Анализ структуры материнской смертности / А.Г. Коноплянников, Л.М. Михалёва, А.С. Оленев, Я.Ю. Кудрявцева, Е.Н. Сонголова, Н.А. Грачева, А.Е. Бирюков, С.А. Михалёв, Д.И. Крючкова // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. – 2020. – Т. 19. – № 3. – С. 133-138.

5. Оленев, А. С. Нормативно-правовое регулирование дородового скрининга с использованием неинвазивного пренатального теста в Российской Федерации / А. С. Оленев, Е. Е. Баранова, О. В. Сагайдак, А.М. Галактионова, М.С. Беленикин, В.А. Гнетецкая, Г.Ю. Зобкова, Е.В. Косова, М.В. Макарова, Е.Н. Сонголова // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. – 2020. – Т. 19. – № 6. – С. 124-132

6. Оленев, А. С. Септические осложнения в акушерстве: точка невозврата. Оценка и прогноз / А. С. Оленев, А. Г. Коноплянников, Ю. Д. Вученович, А.А. Зиядинов, В.А. Новикова, В.Е. Радзинский // **Доктор.Ру**. – 2020. – Т. 19. – № 6. – С. 7-14.

7. Роль экстрагенитальной инфекционной патологии в структуре материнской смертности г. Москвы / Л. М. Михалева, А. Г. Коноплянников, Я.

Ю. Кудрявцева, Ю.Г. Пархоменко, А.С. Оленев, О.А. Тишкевич, Н.А. Грачева, А.Е. Бирюков, С.А. Михалев, Е.Н. Сонголова // **Клиническая и экспериментальная морфология**. – 2020. – Т. 9. – № 3. – С. 34-42.

8. Оленев, А. С. Социальное неблагополучие беременных: обратная сторона мегаполиса / А. С. Оленев, А. Г. Коноплянников, Ю. Д. Вученович, А.А. Зиядинов, В.А. Новикова, В.Е. Радзинский // **Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение**. – 2020. – Т. 8. – № 3(29). – С. 8-15.

9. Оленев, А. С. Преэклампсия как угрожающее жизни состояние / А. С. Оленев, В. А. Новикова, В. Е. Радзинский // **Акушерство и гинекология**. – 2020. – № 3. – С. 48-57.

10. Разработка современных клинико-фармакологических подходов к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела / С. К. Зырянов, С. И. Жогин, Г. В. Родоман, М.А. Ивжиц, О.А. Бабак, О.И. Милева, А.С. Оленев, А.Н. Круглов, И.Ф. Тищенкова, И.Б Бондарева // Премия города Москвы в области медицины : Сборник тезисов научных работ, представленных на присуждение премии в 2019 году, Москва, 25 апреля 2019 года / под редакцией А.И. Хрипуна. – Москва: Государственное бюджетное учреждение города Москвы "Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы", 2019. – С. 10-11.

11. Рак желудка с метастазами в яичники под маской патологии беременности / П. А. Кузнецов, А. В. Тягунова, А. С. Оленев, Джохадзе Л.С., Селиверстова О.М., Доброхотова Ю.Э. // **Акушерство и гинекология**. – 2019. – № 1. – С. 161-165. – DOI 10.18565/aig.2019.1-161-165.

12. Оценка рисков кровотечения при преждевременных родах исходя из его причин / В. А. Новикова, Г. В. Каменских, А. С. Оленев, Леваков С.А., Лебедева М.Г., Апресян С.В., Гагаев Ч.Г., Духин А.О., Костин И.Н., Союнов М.А., Семятов С.М., Старцева Н.М. // **Акушерство и гинекология**. – 2019. – № 2. – С. 78-84.

13. Сверхранние роды: показатели состояния здоровья женщин, сопряженные с выживаемостью детей / И. Н. Костин, А. С. Оленев, А. А. Гаврилова // **Уральский медицинский журнал**. – 2019. – № 5(173). – С. 73-80.

14. Оленев, А. С. Синдром оперированной матки: что дальше? / А. С. Оленев, Ю. Д. Вученович, В. А. Новикова, В. Е. Радзинский // **Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение**. – 2019. – Т. 7. – № 3(25). – С. 38-46.

15. Оленев, А. С. Разрыв матки и риски near miss / А. С. Оленев, Ю. Д. Вученович, В. А. Новикова, В. Е. Радзинский // **Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение**. – 2019. – Т. 7. – № 3(25). – С. 55-63.

16. Оленев, А. С. Кровотечение как причина несостоявшейся и состоявшейся материнской смертности в условиях мегаполиса / А. С. Оленев, Ю. Д. Вученович, В. А. Новикова, В. Е. Радзинский // **Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение**. – 2019. – Т. 7. – № S. – С. 9-19.

17. Кесарево сечение: границы рисков и безопасности / Ю. Д. Вученович, А. С. Оленев, В. А. Новикова, В. Е. Радзинский // **Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение**. – 2019. – Т. 7. – № 3(25). – С. 93-101.

18. Родоразрешение пациентки с илеостомой после тотальной колопроктэктомии (клиническое наблюдение) / П. А. Кузнецов, А. С. Оленев, А. В. Тягунова, Джохадзе Л.С., Корнев Л.В. // **РМЖ. Мать и дитя**. – 2019. – Т. 2. – № 3. – С. 262-264.

19. Оленев, А. С. Прегестационные и гестационные предпосылки near miss и материнской смертности, обусловленные преэклампсией / А. С. Оленев, В. А. Новикова, И. Н. Костин, В. Е. Радзинский // **Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение**. – 2019. – Т. 7. – № S. – С. 49-55.

20. Правила формулировки патологоанатомического диагноза, выбора и кодирования по МКБ-10 причин смерти класс I. Некоторые инфекционные и паразитарные заболевания: Методические рекомендации № 45 // Зайратьянц О. В., Васильева Е. Ю., Михалева Л. М., Оленев А. С., Черкасов С. Н., Черняев А. Л., Шамалов Н. А., Шпектор А. В., Полянко Н. И. – Москва: Департамент здравоохранения города Москвы, 2019. – 67 с.

21. Правила формулировки патологоанатомического диагноза, выбора и кодирования по МКБ-10 причин смерти класс II. Новообразования: Методические рекомендации №46 // Зайратьянц О. В., Васильева Е. Ю., Михалева Л. М., Оленев А. С., Черкасов С. Н., Черняев А. Л., Шамалов Н. А., Шпектор А. В., Полянко Н. И. – Москва: Департамент здравоохранения города Москвы, 2019. – 45 с.

22. Правила формулировки патологоанатомического диагноза, выбора и кодирования по МКБ-10 причин смерти класс III. Болезни крови, кроветворных органов и Отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм класс IV. болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ класс V. психические расстройства и расстройства поведения: Методические рекомендации №47. – Москва: Департамент здравоохранения города Москвы, 2019. – 61 с.

23. Правила формулировки патологоанатомического диагноза, выбора и кодирования по МКБ-10 причин смерти. Класс IX. болезни системы кровообращения: Методические рекомендации №49 // Зайратьянц О. В., Васильева Е. Ю., Михалева Л. М., Оленев А. С., Черкасов С. Н., Черняев А. Л., Шамалов Н. А., Шпектор А. В., Полянко Н. И. – Москва: Департамент здравоохранения города Москвы, 2019. – 43 с.

24. Правила формулировки патологоанатомического диагноза, выбора и кодирования по МКБ-10 причин смерти. Класс IX. болезни системы кровообращения: Методические рекомендации №50 // Зайратьянц О. В., Васильева Е. Ю., Михалева Л. М., Оленев А. С., Черкасов С. Н., Черняев А. Л., Шамалов Н. А., Шпектор А. В., Полянко Н. И. – Москва: Департамент здравоохранения города Москвы, 2019. – 65 с.

25. Правила формулировки патологоанатомического диагноза, выбора и кодирования по МКБ-10 причин смерти. Класс IX. болезни системы

кровообращения: Методические рекомендации №51 // Зайратьянц О. В., Васильева Е. Ю., Михалева Л. М., Оленев А. С., Черкасов С. Н., Черняев А. Л., Шамалов Н. А., Шпектор А. В., Полянко Н. И. – Москва: Департамент здравоохранения города Москвы, 2019. – 59 с.

26. Правила формулировки патологоанатомического диагноза, выбора и кодирования по МКБ-10 причин смерти. Класс XI. Болезни органов пищеварения: Методические рекомендации №53 // Зайратьянц О. В., Васильева Е. Ю., Михалева Л. М., Оленев А. С., Черкасов С. Н., Черняев А. Л., Шамалов Н. А., Шпектор А. В., Полянко Н. И. – Москва: Департамент здравоохранения города Москвы, 2019. – 63 с.

27. Правила формулировки патологоанатомического диагноза, выбора и кодирования по МКБ-10 причин смерти. Класс XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки. Класс XIII. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани. Класс XIV. Болезни мочеполовой системы : Методические рекомендации №54 // Зайратьянц О. В., Васильева Е. Ю., Михалева Л. М., Оленев А. С., Черкасов С. Н., Черняев А. Л., Шамалов Н. А., Шпектор А. В., Полянко Н. И. – Москва : Государственное бюджетное учреждение города Москвы "Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы", 2019. – 52 с.

28. Правила формулировки патологоанатомического диагноза, выбора и кодирования по МКБ-10 причин смерти. Класс XV. Беременность, роды и послеродовой период: Методические рекомендации №55 // Зайратьянц О. В., Васильева Е. Ю., Михалева Л. М., Оленев А. С., Черкасов С. Н., Черняев А. Л., Шамалов Н. А., Шпектор А. В., Полянко Н. И. – Москва: Департамент здравоохранения города Москвы, 2019. – 42 с.

29. Правила формулировки патологоанатомического диагноза, выбора и кодирования по МКБ-10 причин смерти. Класс XVI. Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде. Класс XVII. Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения КЛАСС XVIII. Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках. Класс XIX. Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин. Класс XX. внешние причины заболеваемости и смертности. ятрогении (ятрогенные патологические процессы, патология диагностики и лечения) : Методические рекомендации №56 // Зайратьянц О. В., Михалева Л. М., Оленев А. С., Черкасов С. Н., Черняев А. Л., Шамалов Н. А., Шпектор А. В., Полянко Н. И.; под редакцией Васильевой Е. Ю. – Москва : Департамент здравоохранения города Москвы, 2019. – 53 с.

30. Правила формулировки патологоанатомического диагноза, выбора и кодирования по МКБ-10 причин смерти класс VI. Болезни нервной системы класс VII. болезни глаза и его придаточного аппарата класс VIII. болезни уха и сосцевидного отростка : Методические рекомендации // Зайратьянц О. В., Васильева Е. Ю., Михалева Л. М., Оленев А. С., Черкасов С. Н.,

Черняев А. Л., Шамалов Н. А., Шпектор А. В., Полянко Н. И. – Москва: Департамент здравоохранения города Москвы, 2019. – 39 с.

31. Правила формулировки патологоанатомического диагноза, выбора и кодирования по МКБ-10 причин смерти. Класс X. Болезни органов дыхания // Зайратьянц О. В., Васильева Е. Ю., Михалева Л. М., Оленев А. С., Черкасов С. Н., Черняев А. Л., Шамалов Н. А., Шпектор А. В., Полянко Н. И. – Москва: Департамент здравоохранения города Москвы, 2019. – 50 с.

32. Лечение острых лимфобластных лейкозов у беременных по протоколу ОЛЛ-2009 / В. В. Троицкая, Е. Н. Паровичникова, А. Н. Соколов, Кохно А.В., Галстян Г.М., Гаврилина О.А., Фидарова З.Т., Лукьянова И.А., Махиня С.А., Латышкевич О.А., Оленев А.С., Кузьмина Л.А., Клясова Г.А., Капорская Т.С., Лапин В.А., Сердюк О.Д., Чабаева Ю.А., Куликов С.М., Савченко В.Г. // **Гематология и трансфузиология**. – 2018. – Т. 63. – № 3. – С. 209-230.

33. Управляемая баллонная тампонада при послеродовых кровотечениях у женщин с многоплодной беременностью / Ю. Э. Доброхотова, П. А. Кузнецов, А. С. Оленев, Л. С. Джохадзе // **Хирург**. – 2018. – № 3-4. – С. 80-85.

34. Оленев, А. С. Профилактика тяжелых акушерских осложнений в условиях мегаполиса / А. С. Оленев, Е. Н. Сонголова, В. А. Новикова, Конопляников А.Г., Радзинский В.Е. // **Российский вестник акушера-гинеколога**. – 2018. – Т. 18. – № 6. – С. 9-16.

35. Оленев, А. С. Предварительное очное лицензирование медицинских организаций, как первый этап деятельности медицинских лицензионно-аккредитационных комиссий в крупных городах / А. С. Оленев // **Социальные аспекты здоровья населения**. – 2018. – № 1(59). – С. 2.

36. Оленев, А. С. Методические подходы к формированию цен на медицинские услуги / А. С. Оленев, Н. Ю. Стасевич // **Социальные аспекты здоровья населения**. – 2018. – № 2(60). – С. 12.

37. Современные тенденции профилактики акушерских кровотечений / Г. В. Каменских, В. А. Новикова, А. С. Оленев // **Практическая медицина**. – 2018. – № 6. – С. 26-33.

38. Современные представления о преэклампсии - патогенез, диагностика, прогнозирование / З. С. Юсупова, В. А. Новикова, А. С. Оленев // **Практическая медицина**. – 2018. – № 6. – С. 45-51.

39. Гестационно обусловленные предпосылки для материнского нарушения мозгового кровообращения / О. А. Шаповалова, В. А. Новикова, А. С. Оленев // **Практическая медицина**. – 2018. – № 6. – С. 77-84.

40. Оленев, А. С. Лицензирование и аккредитация медицинских организаций в современных условиях: история и современность / А. С. Оленев, М. В. Королева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 5-2. – С. 432-436.

41. Оленев, А. С. Клинико-анатомическая конференция Департамента здравоохранения города Москвы. Туберкулез не найден / А. С. Оленев // Московская медицина. – 2018. – № 4(26). – С. 68-81.

42. Оленев, А. С. Оленев, А. С. Мировые концептуальные подходы к снижению материнской смертности / А. С. Оленев, В. А. Новикова, В. Е. Радзинский // **Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение**. – 2018. – № S3. – С. 5-17.

43. Преждевременные роды - нерешенная мировая проблема / В. Е. Радзинский, И. Н. Костин, А. С. Оленев, Гагаев Ч.Г., Парыгина А.Н., Гаврилова А.А., Гагаев Д.Ч., Дамирова К.Ф., Кузнецова О.А., Смирнова Т.В. // **Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обуч**ение. – 2018. – № S3. – С. 55-64.

44. Оленев, А. С. Риски материнской смертности при ожирении / А. С. Оленев, Г. А. Котайш, В. А. Новикова, И.Н. Костин, В.Е. Радзинский // **Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение**. – 2018. – № S3. – С. 79-91.

45. Руководители медицинских организаций как субъект управления системой здравоохранения / В. В. Уйба, Н. Ю. Стасевич, А. С. Оленев, А. К. Алиев // **Социальные аспекты здоровья населения**. – 2017. – № 6(58). – С. 9.

46. Prognostic Impact of Pregnancy on Long-Term Outcome in Acute Leukemias Patients / V. V. Troitskaya, E. N. Parovichnikova, A. N. Sokolov, Kokhno A., Fidarova Z.T., Gavrilina O.A., Sidorova A.A., Galstian G.M., Kuzmina L.A., Drokov M.Y., Makhinya S., Latishkevich O., Zvereva A., Olenev A., Korobitsyna O., Korobkin A., Kirillova E., Kulikov S.M., Savchenko V.G. // Blood. – 2017. – Vol. 130. – No S1. – P. 4665.

47. Pregnancy accumulates unfavorable molecular genetic AML and should be considered as a poor prognostic factor / V. Troitskaya, E. Parovichnikova, A. Sokolov, Kokhno A., Fidarova Z., Sidorova A., Gavrilina O., Galstyan G., Bazhenov A., Kuzmina L., Drokov M., Makhinya S., Latishkevich O., Zvereva A., Olenev A., Korobitsyna O., Korobkin A., Savchenko V// Haematologica. – 2017. – Vol. 102. – No S2. – P. 679-680.

48. Развитие хориоамнионита у пациентки с отсроченным рождением второго плода из двойни / П. А. Кузнецов, А. С. Оленев, Л. С. Джохадзе, Константинова К.И., Доброхотова Ю.Э. // **Лечение и профилактика**. – 2017. – № 2(22). – С. 56-58.

49. Сравнительная оценка состояния рубца после органосохраняющих операций по поводу врастания плаценты / Ю. Э. Доброхотова, П. В. Козлов, И. В. Бахарева, П.А. Кузнецов, Н.Ю. Иванников, А.С. Оленев, Е.А. Зубарева, А.Р. Зубарев, С.А. Залесская, Д.Н. Самочатов, И.А. Апонович Сравнительная оценка состояния рубца после органосохраняющих операций по поводу врастания плаценты // **Акушерство и гинекология**. – 2017. – № 9. – С. 114-120.

50. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / П. Р. Абакарова, А. Н. Абубакиров, А. А. Агаджанова [и др.]. – 3-е издание. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2016. – 1136 с. – ISBN 9785970440049.

51. Анемии у женщин репродуктивного возраста / А. В. Соловьева, А. С. Оленев, В. Гаче, Хорольский В.А., Кузнецова О.А. // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. – 2016. – Т. 15. – № 4. – С. 59-62.

52. Преэклампсия. Выбор акушерской тактики ведения / Ю. Э. Доброхотова, О. В. Макаров, Е. Ю. Лысюк, Оленев А.С., Кузнецов П.А., Джохадзе Л.С., Османова А.П. // **Журнал акушерства и женских болезней**. – 2016. – Т. 65. – № 2. – С. 16-23.

53. Отеки у беременных: заболевание или норма? / В. Е. Радзинский, Т. В. Хапова, А. С. Оленев, А. В. Соловьева // **Гинекология**. – 2014. – Т. 16. – № 3. – С. 72-74.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ESKAPE − аббревиатура от: Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp.
FIGO – Международная федерация акушеров-гинекологов (The International Federation of Gynecology and Obstetrics)
Hb – гемоглобин
HELLP-синдром - аббревиатура: H — hemolysis (гемолиз); EL — elevated liver enzymes (повышение активности ферментов печени); LP — low platelet count (тромбоцитопения)
NM – near miss (англ.) – едва не умершая
qSOFA – quick Sepsis Related Organ Failure Assessment
SOFA - Sepsis-related Organ Failure (англ.) − оценка органной недостаточности
АГ – артериальная гипертензия
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
БОМЖ – без определенного места жительства
БП – безводный промежуток
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
ГАГ – гестационная артериальная гипертензия
ГК – гипотоническое кровотечение
ДБ – доношенная беременность
ДВС – синдром диссемиированного внутрисосудистого свертывания;
ДИ – доверительный интервал
ЖДА – железодефицитная анемия
ЖК – женская консультация
ИАЖ – индекс амниотической жидкости
ИМТ – индекс массы тела

ИН – индекс неопределенности
КС – кесарево сечение
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
МКБ – международная классификация болезней
МО – Московская область
МРТ – магнитно-резонансная томография
МС – материнская смертность
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОПН – острая почечная недостаточность;
ОШ – отношение шансов
ПАВ – психически активные вещества
ПКТ – прокальцитониновый тест
ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПТВ – протромбиновое время
ПЦ – перинатальный центр
ПЭ – преэклампсия
СОА – септические осложнения в акушерстве
СПИД – синдромом приобретенного иммунодефицита
СРБ – С-реактивный белок
УЖС – угрожающие жизни состояния
ХА – хориоамнионит
ХАГ – хроническая артериальная гипертензия
ЦМВИ - цитомегаловирусная инфекция
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
ШМ – шейка матки
ЭГЗ – экстрагенитальные заболевания
ЭНМТ – экстремально низкая масса тела