Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов»

На правах рукописи

ОЛЕНЕВ Антон Сергеевич

РЕЗЕРВЫ СНИЖЕНИЯ МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ В УСЛОВИЯХ МЕГАПОЛИСА

3.1.4. Акушерство и гинекология
(медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
заслуженный деятель науки РФ,
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор,
Радзинский Виктор Евсеевич

Москва — 2022 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ 2
ВВЕДЕНИЕ 5
ГЛАВА 1. МИРОВЫЕ КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К СНИЖЕНИЮ МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 16
1.1 Глобальная стратегия искоренения предотвратимой материнской смертности 16
1.2 Основные причины материнской смертности как векторы направленности мер по ее предотвращению 20
1.3 Тяжелые материнские исходы как непредотвращенные потенциально угрожающие жизни состояния 24
1.4 Аудит критических акушерских состояний в Российской Федерации 26
1.5 Предотвращение критических акушерских состояний «на шаг вперед» 35
1.6 Вклад вредных зависимостей (алкогольной, наркотической), ВИЧ-СПИД, туберкулеза, гепатита С в риски МС 39
1.7 Вклад расы, этнической принадлежности, внешней и внутренней миграции . 40
1.8 Отсутствие постоянного места жительства 42
ГЛАВА 2. ПРОГРАММА, КОНТИНГЕНТ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 46
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН 62
3.1 Возраст 62
3.2 Место жительства 64
3.3 Семейное положение 69
3.4 Социальное благополучие 72
3.5 Гинекологические заболевания 80
3.6 Репродуктивный анамнез 84
3.7 Экстрагенитальная заболеваемость 88
3.8 Прегестационные весовые характеристики 95

ГЛАВА 4. ГЕСТАЦИОННЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ИСХОДА УГРОЖАЮЩИХ ЖИЗНИ СОСТОЯНИЙ В АКУШЕРСТВЕ 106
4.1 Способ наступления беременности 106
4.2 Наблюдение в женской консультации 106
4.3 Особенности течения беременности 110
4.4 Уровень стационара 121
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОБЪЕКТИВНЫХ ПРЕДИКТОРОВ УГРОЖАЮЩИХ ЖИЗНИ СОСТОЯНИЙ В АКУШЕРСТВЕ. 125
5.1 Персонализированное прогнозирование исхода угрожающих жизни состояний а кушерстве 125
5.1.1 Дифференцировка исхода угрожающих жизни состояний по причине преэклампсии 129
5.1.2 Дифференцировка исхода УЖС по причине ЭГЗ 163
5.1.3 Дифференцировка исхода УЖС по причине СОА 178
5.1.4 Дифференцировка исхода УЖС по причине кровотечения 218
5.1.5 Дифференцировка женщин с NM, обусловленным кровотечением вследствие разрыва матки при наличии или отсутствии на ней рубца 231
5.2 Результаты апробации и оценка эффективности программы мероприятий дифференцированной диагностики, прогнозирования и предотвращения материнской смертности в условиях Московского мегаполиса 247
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 269
6.1 Обоснование дизайна исследования в ракурсе глобальных тенденций 269
6.2 Особенности прегестационных риск-факторов исхода УЖС 274
6.3 Особенности гестационных риск-факторах исхода УЖС 279
6.4 Особенности транзита УЖС в исход 298
6.5 Преэклампсия: сценарий необратимости 284
6.6 Экстрагенитальные заболевания: сценарий необратимости 292
6.7 Септические осложнения в акушерстве: сценарий необратимости 298
6.8 Кровотечение: сценарий необратимости 310

6.9 Разрыв матки и угрожающие жизни состояния (near miss), обусловленное кровотечением: значимость рубца на ней 312
6.10 Оправдала ли ожидания программа мероприятий дифференцированной диагностики, прогнозирования и предотвращения материнской смертности в условиях Московского мегаполиса? 317
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 321
Выводы 321
Практические рекомендации 325
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 328
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 331
ПРИЛОЖЕНИЕ 1 331

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Материнская заболеваемость, тяжелые акушерские осложнения не преодолены в мировом масштабе, что определяет риск тяжелых исходов беременности: near miss (NM) и материнской смертности (МС) [96, 148, 161, 196, 318]. Новое тысячелетие ознаменовалось грандиозными успехами во всех сферах жизнедеятельности, но МС на планете не искоренена и ежегодно уносит до 300 000 [80% интервал неопределенности (ИН): 279 000–340 000] жизней во всем мире [174]. Несмотря на то, что 86% всех МС мире происходят в странах Африки к югу от Сахары и Южной Азии, и внушительный коэффициент МС стабильно фиксируется в наименее развитых странах мира – 415 на 100 000 живорожденных (ж.р.) [80% ИН: 396 - 477], Европа характеризуется низким, но стабильным вкладом в этот цивилизационный показатель (коэффициент МС 10 на 100 000 ж.р. [80% ИН: 9- 11]. Глобальный коэффициент МС в 2017 г снизился на 38% в сравнении с 2000 годом (в среднем на 2,9% ежегодно), но сохранил высокий уровень – 211 на 100 000 ж.р. [80% ИН: 199–243] [376]. Обеспечение реализации репродуктивной функции женщины без угрозы ее жизни предстает нерешенной проблемой акушерства, гинекологии и репродуктологии. Фертильность, смертность и миграция народонаселения формируют единый сценарий прогноза «глобального бремени болезни» вплоть до 2100 года, предполагая грандиозные сдвиги популяций: снижение для Российской Федерации (РФ), Китайской Народной Республики, Соединенных Штатов Америки, Республики Индонезии, Федеративной Республики Бразилии (ФРБ) и др., но повышение для Республики Индии, Федеративной Республики Нигерии, Демократической Республики Конго, Федеративной Демократической Республики Эфиопии и др. Для РФ прогнозируется перемещение с 9-го места численности населения на 19-е, снижение популяции со 146 миллионов человек до 106 [205].

Менее чем за полвека МС претерпела эволюцию [212, 244, 262, 264]. 30 лет назад основными причинами МС развитых стран являлись эмболия,

кровотечение, индуцированная беременностью гипертензия, инфекция, кардиомиопатия, анестезия [109]. Видоизменились основные патогены септических осложнений в акушерстве: моно-лидеры (стрептококки в 1930-е гг, стафилококки в 1940–1960-е гг, грамотрицательные аэробы (E. coli) в 1970–1980-е гг) [50] сменили постоянно изменчивые микст-инфекции, 21 век - патогены эпохи антибиотикорезистентности - ESKAPE (Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp.) [з, 96, 139, 194]. Структура глобальной МС сегодня тоже трансформировалась, обусловлена 6 группами основных прямых причин: гипертензивными расстройствами; кровотечением; абортом, выкидышем и внематочной беременностью; затрудненными родами и разрывом матки; сепсисом и другими материнскими инфекциями; другими материнскими причинами [212]. Доля прямых акушерских причин МС остается стабильной, снижается незначительно (87% в 1990 г и 86% — в 2015 г). Однако весомую долю МС обусловливают не акушерские (непрямые причины) МС, унесшие в мире в 2017 г жизни 34,1 (30,0 – 38,7) тысяч женщин, снизившись за декаду всего на 4,1% (8,5% - 16,7%) [165]. МС, усугубленная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) / синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), обособлена с учетом масштаба проблемы: число МС в 2017 г составило 1,6 (1,0 – 2,1) тыс, снизившись за 10-летний интервал на 23,9% (16,0% – 31,0%). Невозможно игнорировать неразрывную связь МС с неакушерскими конфаундерами: социально-экономическим статусом женщины [187, 221, 287, 336, 343, 383], проживанием в городе или селе [303, 361]; уровнем стационара [189, 312], методом родоразрешения [277], задержкой оказания медицинской помощи или ее недоступностью [133, 174, 183, 195, 255] и др. Парадоксом XXI века является сосуществующее «бремя материнского недоедания» [339, 363] и новые парадигмы ожирения [115, 153] 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 и терроризмом, травмами и употреблением алкоголя или наркотиков [213]. Таким образом, материнская заболеваемость,

формируя предпосылку осложненной беременности, зачастую имеет продолжительную ретроспективу, дефекты или отсутствие профилактики и лечения, прегравидарной подготовки [217, 310, 363]. Наравне и в совокупности с потенциально угрожающими жизни состояниями (УЖС) влияет на континуум от нормально протекающей беременности до критических нарушений [338]. Состояние NM, выделяемое в акушерстве более 20 лет [321], как и МС, относится к тяжелым материнским исходам [197]. Критерии NM четко сформулированы и разграничены с потенциально УЖС [197, 202, 240, 247, 369]. Если МС называют «упущенными возможностями» [150, 377], то NM означает один из диаметрально противоположных сценариев: либо допущение прогресса потенциально УЖС, либо предотвращение МС – результат мер, направленных на преодоление критических, необратимых нарушений функций жизненно важных органов. В развитых странах три из пяти МС расцениваются как предотвратимые [377].

Степень разработанности темы. Современное мировое сообщество (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Детский фонд Организации Объединённых Наций (ООН) (ЮНИСЕФ; Фонд ООН в области народонаселения (ЮНФПА) и др.) сфокусировало усилия на разработке и внедрении глобальных стратегий, направленных на ликвидацию предотвратимой МС. В 2000 г. государства – члены ООН сформулировали ряд целей в области развития государств, представленных в Декларации тысячелетия (Millennium Development Goals). Отдельной целью выделено улучшение охраны материнства, сокращение коэффициента МС к 2015 г. на 75% по сравнению с 1990 г. Для повышения эффективности общемировых усилий разработан ряд инициатив: глобальная стратегия Генерального секретаря ООН по охране здоровья женщин и детей, создана Комиссии высокого уровня по информации и подотчетности (High-level Commission on Information and Accountability). Последующей долгосрочной инициативой, направленной на прекращение предотвратимой МС, явилась цель устойчивого развития (Sustainable Development Goals), а ее первоочередной задачей − сокращение к 2030 г. в общемировом масштабе коэффициента МС до уровня <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 2019–2023 гг: укрепление здоровья, поддержание безопасности в мире, охват услугами уязвимых групп [354]. В мире и РФ непрерывно обновляются клинические протоколы и рекомендации, регламентирующие прогнозирование и предотвращение угрожающих жизни состояний в акушерстве. Однако эксперты всего мира осознают невозможность достижения к 2030 г. коэффициента МС, равного нулю. 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 предотвращения МС в каждом из них. Мегаполисы разительно отличаются не только по численности, но и социально-экономическому уровню, формируя структуру основных причин МС. Москва (Россия), Нью-Йорк (США), Сан-Паулу (ФРБ) оказались равнозначными по индексу социального равенства (соответственно 0,502; 0,550; 0,507), весьма отрываясь от Вены (Австрийская Республика) или Токио (Япония) (соответственно 0,883 и 0,828). МС в Читтагонге и Дакке (Народная Республика Бангладеш), Хайдарабае (Республика Индия) и Найроби (Республика Кения) [319] определяются условиями жизни в переполненных трущобах, отсутствием чистой воды и гигиенических возможностей, в Республике Мозамбик - «триплет» причин (ВИЧ-инфекция, малярия и анемия) [349]. 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 [180], в США – кардиоваскулярные заболевания, кровотечение и инфекция [373], в Соединенном Королевстве Великобритании и Северной Ирландии – заболевания сердца, тромбозы, эпилепсия и инсульт, другие физические состояния, сепсис, ментальное здоровье (болезни сердца и неакушерский сепсис и др.). Устойчивый тренд феминизации миграции [214, 319] сопряжен с отсутствием прегравидарного консультирования

или низкой/поздней обращаемостью беременных за медицинской помощью, и как результат - повышением риска развития и прогресса УЖС. Мегаполисы аккумулируют миграционные потоки: доля глобальных мигрантов в 2019 г составила 3,5% от мировой популяции, 48% из них составили женщины, из которых 74%– в возрасте 20–64 лет. Недооценка роли агломераций и мегаполисов в формировании миграционных потоков известна [111], но сохраняет актуальность до сих пор, препятствует адаптации акушерско-гинекологической помощи к масштабам и истинному состоянию репродуктивного и соматического здоровья женщины. При возможно более здоровом исходном состоянии мигранта сложности доступа к медицинской помощи, неблагоприятные жизненные условия повышают частоту гестационных и послеродовых осложнений, психических расстройств, и двукратно бОльший относительный риск МС, связанной с преэклампсией / эклампсией и тромбозом, поздней МС ВИЧ-позитивных женщин [231, 235].

Сегодня практически неизвестны потенциал женского организма противостоять транзиту NM в МС, значимость пре-, гестационных и негестационных факторов риска в исходе. Не определены «пороговые» значения объективных критериев (предикторов) нарушения функции органа «на шаг до» фатального исхода. Имеющийся ресурс мегаполиса предъявляет особые требования к своевременному прогнозированию, диагностике, организации лечебно-диагностических мероприятий с учетом профильности органной дисфункции, представляет максимальную возможность для предотвращения тяжелых материнских осложнений, искоренения предотвратимой МС. В Москве, занимающей 24-е место в списке мегаполисов мира [382], 1-м городе-миллионнике РФ с популяцией 12 678 079 человек (2020), коэффициентом рождаемости 10,5 при общероссийском 10,9 (2018), до настоящего времени сведений нет. Все вышеизложенное определило актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: снизить МС и количество NM при беременности, родах и в 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 учётом междисциплинарных возможностей мегаполиса в предотвращении МС. Впервые установлены критерии необратимости (точки невозврата) УЖС в акушерстве вследствие преэклампсии, септических осложнений в акушерстве и ассоциирован-

ных с социальным неблагополучием (ВИЧ-инфекцией, наркозависимостью, алкоголизмом и др.), экстрагенитальной заболеваемостью. Патогенетически обоснована гестационная детерминированность фатальной дисфункции печени у наркозависимых беременных с тяжелой коморбидностью (ЭГЗ). Дискриминированы материнские маркеры различных звеньев патогенеза тяжелой преэклампсии (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 тяжелой ЭГЗ, сопряженной 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 в 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, адаптации оказания акушерской помощи к современным миграционным процессам. Дифференцированы объективные прогностические и диагностические критерии лидирующих УЖС, определяющих 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 контроля внедрения, выполнения междисциплинарных протоколов ведения беременности, родов и послеродового периода при наличии неакушерской (экстрагенитальной) патологии высокого риска по 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.

Методология исследования. Проведено когортное ретро-проспективное клинико-аналитическое многоцентровое научно-аналитическое исследование с использованием следующих методов: эпидемиологического, клинико-лабораторного, морфологического, экспертных оценок, математико-статистического (дискриминантный и кластерный анализ, бинарная логистическая регрессия (logit model), обучение нейронных сетей и др.), применяемых в медицинских исследованиях [13, 15, 20, 21, 22, 23, 32, 35, 46, 48, 49, 54, 56, 67, 78, 105, 121, 333].

Положения, выносимые на защиту:

1. МС Московского мегаполиса по структуре и предотвратимости отличается от общемировой и общероссийской доминированием непрямых причин, что обусловлено новыми миграционными процессами, индикаторами 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 свое-временном 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 не акушерские

(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, требуют 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 своевременным прогнозированием, ранней диагностикой и соответствующей мультидисциплинарной коррекцией нарушенного гомеостаза

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

Степень достоверности и апробация результатов.

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 Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН РФ.

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. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН РФ, аппликационный № 28.

Автором непосредственно запланированы и выполнены все этапы диссертационного исследования. Рабочая гипотеза разрабатывалась совместно с научным консультантом проф. В.Е. Радзинским; методология, концепция диссертационного 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 докладов на конференциях. По материалам диссертации в России и за рубежом опубликованы 75 работ, из них 37 — в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Индекс Хирша автора равен 6.

Результаты диссертационного исследования использованы при реализации программ последипломного образования медицинских работников со средним специальным и высшим медицинским образованием на кафедре акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН, при составлении методических рекомендаций (с 2019- Клинические протоколы РОАГ) для системы здравоохранения на амбулаторном и стационарном этапах, а также учебников по акушерству, предназначенных для учащихся акушерских отделений средних специальных медицинских учебных заведений (6) и студентов медицинских вузов (3).

Материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на: III и IV Общероссийских семинарах «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. Весенние чтения» (Москва, 2019); городской клинико-анатомической конференции (Москва, 2019); XXIV Всероссийском конгрессе с международным участием 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).

ГЛАВА 1. МИРОВЫЕ КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К СНИЖЕНИЮ МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Глобальная стратегия искоренения предотвратимой материнской смертности

Материнская заболеваемость, тяжелые акушерские осложнения остаются непреодоленной проблемой мирового масштаба, представляя риски тяжелых исходов беременности (NM и МС) [96, 172]. В обозримых горизонтах мировой базы данных перспективы искоренения МС пока не просматриваются. Отмечено, что в новом тысячелетии, при колоссальных достижениях во всех сферах жизнедеятельности человечеству не удалось искоренить МС, уносящей почти 300 000 жизней женщин в год [19, 57].

Единым трендом современного мирового сообщества представлена фокусировка усилий на разработку и внедрение глобальных стратегий, направленных на ликвидацию предотвратимой материнской смертности [126, 250, 296, 308, 332, 362, 376]. Опубликованная в 2000 году «Декларации тысячелетия» (Millennium Development Goals) государств-членов ООН сформулировала актуальные цели в области развития государств. Одна из восьми целей данной декларации (цель 5) - улучшение охраны материнства: цель «5А» – сокращение к 2015 году коэффициента МС на 75% по сравнению с 1990 годом, цель «5В» – достижение всеобщего доступа к репродуктивному здоровью [233, 262, 281, 381]. Повышением эффективности общемировых усилий представлены масштабные инициативы: глобальная стратегия Генерального секретаря ООН по охране здоровья женщин и детей, создана Комиссии высокого уровня по информации и подотчетности (High-level Commission on Information and Accountability). К сожалению, 2015 год не стал торжеством «идеального планирования»: МС удалось снизить только на 44%. Но и это стало достижением: в сравнении с 2000 годом число умерших в связи с МС на 300 тыс. Это даёт надежды на оптимистичное прогнозирование дальнейшего снижения МС в 21 веке. Долгосрочную инициативу, направленную на прекращение предотвратимой МС,

отражает «Цель устойчивого развития» (Sustainable Development Goals), первоочередной задачей которой – в общемировом масштабе сокращение к 2030 году коэффициента МС до уровня менее 70 на 100 000 ж.р.

В представленной в 2015 г. ВОЗ долгосрочной стратегии «Искоренения предотвратимой материнской смертности» (Ending Preventable Maternal Mortality) выделены 11 ключевых разделов. Учитывая чрезвычайное различие структуры МС, ресурса ее профилактики, диагностики и предотвращения, разработка данного документа потребовала привлечения 150 (!) экспертов из более, чем 78 организаций во всем мире. Подобный регламент отражает потребность максимальной консолидации мирового опыта преодоления МС с учетом особенностей различных регионов и отдельных стран [1, 126, 127, 140, 167, 199, 202, 226, 237, 243, 245, 258, 275, 335, 345, 347, 371]. В литературе обозначены два сценария желаемого изменения коэффициента МС к 2030 году [362]. 1-й сценарий предусматривает годовую скорость снижения коэффициента МС на 2,9%, 2-й сценарий – снижение коэффициента МС для всего мира в целом менее 70 при менее 140 на 100 000 ж.р. для каждой страны. Ожидаемое достижение общемирового коэффициента обозначено уровнем МС=64 на 100 000 ж.р. Важно, что при расчете желаемого показателя МС учитывается различие экономического, социального и др. уровня страны: если для стран Карибского бассейна ожидаемым коэффициентом МС рассматривается 4 на 100 000 ж.р., то для стран Восточной Азии - в десятки раз выше: 128 на 100 000 ж.р.

Глобальную стратегию преодоления МС отражает фундаментальный доклад Международного детского фонда ООН (ЮНИСЕФ) «Обратный отсчет до 2015 г.: десятилетие мониторинга прогресса в охране здоровья и выживания матерей, новорожденных и детей» в 75 странах [308]. Сегодня заинтересованному пользователю по ссылке мировой сети https://profiles.countdown2030.org/#/ представляются возможными систематизация, контроль и анализ данных путем создания и обновления соответствующего профиля страны on-line [Countdown to 2030 for Women’s, Children’s and Adolescents’ Health]. Профиль отражает ключевые характеристики населения, коэффициент МС, демонстрирующий

прогресс в достижении Цели 5 развития тысячелетия, интервенционный диапазон, причины смерти.

Резюме. Несмотря на имеющийся общемировой ресурс по искоренению МС, в мировой «библиотеке» единодушно демонстрируется понимание невозможности достижения коэффициента МС, равного «0», ни к 2030 году, ни позднее [271, 272]. Многочисленными авторами акцентируется значимость систематизации, мониторинга, контроля и анализа имеющихся данных для прогнозирования УЖС и оценки реальных возможностей оказания медицинской помощи в конкретных регионах мира [6, 24, 148, 167, 203, 227, 229, 240, 251, 290, 297, 306, 309, 311]. Прогнозирование и ранняя диагностика УЖС позволяют определить стратегию максимального снижения МС [132, 186, 197, 249, 279, 295, 307]. К сожалению, обобщённых сведений о проведенных в начале 21 века исследованиях по эффективности разработанных программ и технологий мы не обнаружили. Разобщённые и несистематизированные именно в последние 3-5 лет исследования, когда впервые в истории человечества достигнут минимум МС [278], не позволяют научно обосновать дифференцированные региональные программы дальнейшего снижения МС.

1.2 Материнская смертность как результат эффективности внедрённых стратегий по ее предотвращению. Достигнуты ли цели?

Анализ мировых трендов МС регулярно представляют ВОЗ, ЮНИСЕФ, Фондом ООН в области народонаселения и Всемирным банком [362, 376]. Оказалось, что в глобальном масштабе за период с 1990 по 2015 гг удалось добиться снижения коэффициента МС в среднем на 44% (37-67%). В сравнении с 1990 годом в 2015 году значительно снизился общий коэффициент МС - с 385 [80% ИН 359-427] до 216 на 100 000 ж.р. [80% ИН 206-249]. Ежегодное число случаев МС уменьшилось с 532 000 [ИН 496 000 - 590 000] до 303 000 на 100 000 ж.р. [ИН 291 0 00 - 349 000]. Примерный глобальный риск МС в течение жизни значительно снизился с 1 к 73 до 1 к 180. В 2015 году глобальная доля – 99% (302

000) – материнских смертей относилась к развивающимся регионам. Регионами с наивысшими показателями МС были страны Африки к югу от Сахары (546, ИН 511 - 652). На долю Федеративной Республики Нигерии и Республики Индии приходилось более трети всех случаев МС в мире: около 58 000 (19%) и 45 000 (15%) случаев МС соответственно. Сьерра-Леоне характеризовалась самым высоким показателем МС — 1360 (ИН 999–1980).

Несмотря на то, что предприняты грандиозные усилия, согласно одним сведениям [376], прогресс в достижении Цели 5А в 2015 году достигли 9 стран (Королевства Бутан и Камбоджа, Республика Кабо-Верде, Исламская Республика Иран, Лаосская Народно-Демократическая Республика, Мальдивская Республика, Монголия, Республика Руанда и Демократическая Республика Восточный Тимор), в которых в 1990 году показатель МС был более 100; 39 стран классифицировались как «достигающие прогресса» (making progress); 21 − отнесены к категории «недостаточный прогресс» (insufficient progress); 26 − к категории «без прогресса» (no progress). Согласно другим данным [363], Цель достигли 10 стран, список которых отличается от предыдущего (Исландия, Иорданское Хашимитское Королевство, Мальдивская Республика, Республика Беларусь, Королевство Марокко, Республика Румыния, Китайская Народная Республика, Турецкая Республика, Республика Польша и Эстонская Республика). РФ, для которой указан коэффициент МС=25 на 100 000 ж.р., не достигла прогресса в достижении Цели [376].

Различие в учете сведений о МС объясняют некоторое несоответствие данных о показателях МС в международных и отечественных источниках. Согласно отечественным официальным сведениям [31, 116, 119, 363, 376], в России в 2015 году коэффициент МС составил 10,1 на 100 000 ж.р. В 20 субъектах Российской Федерации случаи МС не произошли, в 8 регионах РФ показатель МС был менее 5 на 100 000 ж.р., что соответствовало уровню развитых стран [70].

Более того, мировая статистика здравоохранения зачастую представляет не реальные, а прогнозные (основанные на тенденциях предыдущих лет) данные [380], затрудняя составить представление о действительном показателе МС.

Резюме. На основании современных литературных источников крайне сложно в едином ключе проследить количественную и качественную динамику показателей МС, зависимую от уровня развития системы здравоохранения на территории проживания женщины. Систематизированных сведений по РФ, в частности, занимающей 11 часовых поясов, учитывающих географические, социально-экономические, экологические, этнические и др. различия регионов, их дифференцированных подходах к разработке и внедрению стратегий по искоренению МС явно недостаточно. Сопряженность предотвратимой МС от диагностических, лечебно-профилактического ресурса, качества медицинской помощи конкретного субъекта РФ отражена в отдельных немногочисленных источниках [2, 9, 28, 36, 37, 52, 58, 59, 62, 63, 64, 65, 75, 77, 117, 122, 124], что не позволяет даже приблизительно сравнить обеспечение и эффективность мер минимизации, предотвратимости МС, составить представление о специфике «непредотвратимых» её причин.

1.3 Основные причины материнской смертности как векторы направленности мер по ее предотвращению

Общемировая стратегия предотвращения МС неотрывна от учета причин МС [7, 60, 61, 143, 153, 166, 173, 185, 210, 211, 242, 246, 256, 328, 341, 349, 365]. Сегодня ВОЗ выделяет шесть групп прямых материнских причин МС: гипертензивные расстройства; кровотечение; аборт, выкидыш и внематочная беременность; затрудненные роды и разрыв матки; сепсис и другие материнские инфекции; другие материнские расстройства [212]. Действительно, в глобальном (общемировом) масштабе доминирующей причиной материнской смертности представлено акушерское кровотечение, доля которого увеличилась с 68% в 1990 году до более 80% в 2015 году. Прямые акушерские причины в целом в 2015 году обусловили около 86% всех материнских смертей, что незначительно отличалось по сравнению с 1990 годом - 87%. Для разных стран структура причин МС была иной.

Для стран Юго-Восточной Азии, Латинской Америки и Карибского бассейна, Кавказа и Центральной Азии, Восточной, Западной, Южной Азии, стран к Югу от Сахары доминирующей причиной МС было кровотечение (28%, 23-36). Гипертензия, как прямая причина МС, была на втором месте (14,4%, 10-22). Частота абортов варьировала от 1% до 10%, сепсиса – от 3% до 14%. Нельзя не отметить, что второе месте занимали непрямые причины МС (23,4%, 17-29), которые в странах к Югу от Сахары составляли 29% причин МС, что превышает долю кровотечения – 25% [179].

В Японии, одной из стран с самым высоким уровнем развития, за период 2010-2012 основными причинами МС явились акушерское кровотечение (23%), заболевания головного мозга (16%), эмболия околоплодными водами (12%), кардиоваскулярные заболевания (8%), заболевания легких (8%), инфекционные заболевания (7%), болезнь печени (2%), злокачественные заболевания (3%), травма 5%, судороги (1%), другие причины (1%) и необъяснимые причины (14%) [180, 181]. В США основными причинами МС за период 1999-2014 г. были преэклампсия (код МКБ-10: O11, O14), эклампсия (O15), сахарный диабет (O24), заболевания печени (O26.6), другие уточненные состояния, связанные с беременностью (O26.8), антенатальное и послеродовое кровотечение (O44–46, O72), другие болезни матери, классифицированные в других рубриках, но осложняющие беременность, роды и послеродовой период (O99), заболевания системы кровообращения (O99.4) [204]. В Федеративной Республике Нигерия основными причинами МС в 29% гипертензивные расстройства, в 24,4% акушерское кровотечение, в 19,6% неакушерские осложнения, в 14,2% инфекция, в 7% аборты, в 2,5% затрудненные роды и только в 2,4% другие причины. Основными неакушерскими (непрямыми) (non-obstetric (indirect) complications) причинами ВИЧ/СПИД/ синдром ВИЧ-инфицирования, малярия, анемия, заболевания сердца, легких, почек, онкологические заболевания, другие заболевания и состояния [287].

В РФ основными причинами МС в течение 2005-2016 гг непрямые причины акушерской смерти (26,1%), 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 отслойкой и предлежанием плаценты (6,4%), кровотечения в родах и послеродовом периоде (6,4%), аборт, начатый и начавшийся вне лечебного учреждения и неустановленного характера (5,9%), медицинский аборт (3,2%), осложнения анестезии (2,1%), внематочная беременность (1,1%), разрыв матки до начала родов и во время родов (1,1%), смерть матери, наступившая в период, превышающий 42 дня, но менее 1 года после родов (поздняя материнская смерть) (0,5%) [25]. В сравнении с 2005 годом в 2016 году отмечено снижение абсолютного числа случаев МС вследствие внематочной беременности с 21 до 2, аборта медицинского с 16 до 6, начавшихся вне лечебного учреждения и неустановленного характера - с 46 до 11, от отеков, протеинурии и гипертензивных расстройств во время беременности, родов и послеродового периода с 47 до 22, от кровотечения в связи с отслойкой и предлежанием плаценты с 33 до 12, от кровотечения в родах и послеродовом периоде с 30 до 12. Число случаев МС от сепсиса во время родов и в послеродовом периоде осталось сопоставимым (14 в 2005 г. и 13 в 2016 г.). Как и во всем мире, стабильно высокие показатели сохраняют непрямые причины акушерской смерти – 57 в 2005 году и 49 в 2016 [119].

При анализе структуры причин МС в РФ в более узком временном периоде (2016 в сравнении с 2017) отмечается то же доминирование непрямых причин акушерской смерти – 26,1% против 26,7%; уменьшение частоты МС вследствие медицинского аборта (с 3,2% до 1,3%), осложнений анестезии (с 2,1% до 1,3%), кровотечений в родах и послеродовом периоде (с 6,4% до 5,3%), сепсиса во время родов и послеродового периода (с 6,9% до 5,3%). Доля внематочной беременности в структуре причин МС в 2017 году значительно возросла по сравнению с 2016 г (с 1,1% до 8%) [26, 120]. Демонстрируемые изменения структуры МС в кратко- и долгосрочной перспективе [222] отражают эффективность реализации мер по предотвращению и снижению МС,

демонстрируют возможность управления (контроля) теми или иными причинами. Аудит МС, анализ успехов и промахов в преодолении МС единодушно признаны преамбулой разработки персонифицированных стратегий предотвращения МС [144, 155].

Резюме. Взгляд на причины МС в глобальном ракурсе не позволяет экстраполировать сведения на конкретную страну. Демонстрируемое предотвращение МС, преимущественно за счет снижения доли прямых причин, отражает эффективное выполнение современных обновляемых протоколов [18, 42, 43, 73, 94, 107, 108]. Доля непрямых причин МС сохраняет тенденцию к росту [375]. Непрямые причины МС в различных регионах мира радикально отличаются [328, 340]. ЭГЗ в течение многих лет показана одной из лидирующих непрямых причин МС [200] (равно как и долгосрочным «следом» тяжелых гестационных осложнений [158, 164, 211, 223, 225, 259]), профилактика, диагностика и лечение которой должны осуществляться специалистами соответствующего профиля. К сожалению, общепризнанных клинических протоколов по совместной со специалистами соответствующего профиля прегравидарной/преконцепционной подготовке, ведению беременности, родов, послеродового периода, послеродовой реабилитации женщин с ЭГЗ [92], сопряженной с высоким риском МС в открытом доступе не найдено. Сведений о современной структуре ЭГЗ, сопряженной с МС, объективных критериях, прогнозируемых по критическим состояниям в акушерстве (КАС), либо дифференцирующих риски потенциально угрожающих жизни состояний, NM или МС, таоже нет. Неустановленные реальные обстоятельства увеличения непрямых причин в структуре МС и NM, внематочной беременности и социально-экономических детерминант материнских УЖС, особенно на фоне снижения МС от пяти больших акушерских синдромов актуализируют поиски нереализованных возможностей, прежде всего, медицинских, для дальнейшего снижения МС и NM в крупных городских поселениях, прежде всего в мегаполисах с их большими медицинскими ресурсами, но увеличивающимся контингентом неблагополучных, санитарно не

просвещённых, отягощённых порочными пристрастиями и социально опасными заболеваниями женщин.

1.4 Тяжелые материнские исходы как непредотвращенные потенциально угрожающие жизни состояния

Учитывая значительные сложности в предотвращении материнской заболеваемости и смертности, колоссальные усилия прилагаются для выявления потенциально опасных для жизни состояний [149, 265, 313, 322].

ВОЗ дифференцировла тяжелые материнские осложнения и тяжелые материнские исходы. К тяжелым материнским исходам относят состояния «едва не умершие» (near miss) и МС. Термин NM используется в акушерстве около 20 лет [321]. NM – состояние, при котором женщина едва не умерла, но пережила осложнения, произошедшие во время беременности, родов или в течение 42 дней после родов [171, 176, 197]. Хотя многочисленные исследователи [136, 151, 184, 267, 268, 369] подчеркивают вынужденное использование модифицированных критериев NM (не стандартных критериев ВОЗ) в странах с низким (low-resource) уровнем развития по причине отсутствия соответствующих ресурсов. К примеру: в Эфиопии к определению тяжелой материнской заболеваемости относят трансфузию 1 или более единиц препаратов крови в сравнение с 5 или более по ВОЗ.

Если NM определяется как УЖС, то выделяют так же потенциально угрожающие жизни состояния (potentially life-threatening conditions), – обширную категорию клинических состояний, включая болезни, от которых женщина может погибнуть во время беременности, родов и после прекращения беременности. УЖС – это тяжелое состояние здоровья, связанное с органной дисфункцией (кардиоваскулярной, респираторной, почечной, гематологической, печеночной, неврологической, маточной) [197, 240, 265, 369]. К критическим вмешательствам относят пребывание в отделении интенсивной терапии, применение интервенционной радиологии, лапаротомии (включается гистерэктомия, исключается кесарево сечение), использование препаратов крови [197]. Доля

беременностей, осложняющихся потенциально УЖС, составляет 15% [250]. Vandenberghe G. et al. (2017) модифицировали схему континуума от нормально протекающей беременности до МС (Рисунок 1.1).

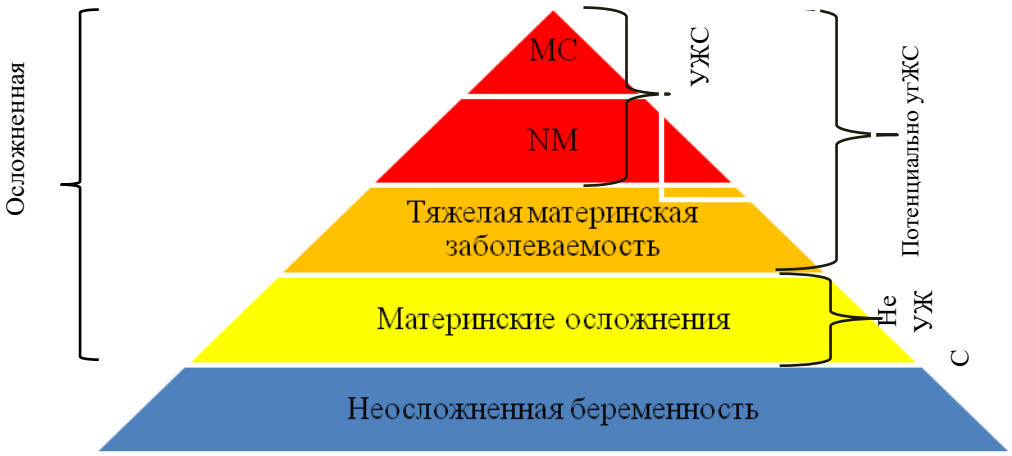


Рисунок 1.1 – Модифицированная схема континуума «нормально протекающая беременность → МС»

Существует мнение, что NM и МС являются двумя стадиями одного явления: ненадлежащего качества медицинской помощи [6]. МС также называют «упущенными возможностями» [150, 377], NM отражает эффективность мер, направленных на предотвращение критического, иногда необратимого нарушения функции жизненно важных органов, демонстрирует использование ресурса по снижению МС [51, 55, 118]. NM может быть как следствием «упущенного» потенциально УЖС или предотвращенной МС (Рисунок 1.2), что следует учитывать при аудите КАС, формулировании организационно-методических выводов.

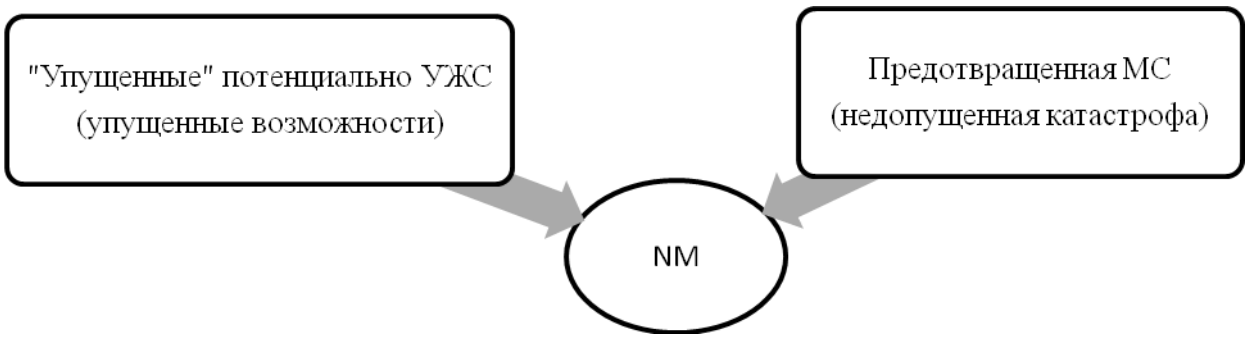


Рисунок 1.2 – Варианты клинической интерпретации исхода беременности в NM

1.5 Аудит критических акушерских состояний в Российской Федерации

Частота и структура масштаб предотвращенных МС (NM) представлены, к сожалению, в разрозненных отечественных исследованиях, и зачастую понятия NM и КАС, приравниваются (!) [2, 24, 28, 37, 51, 77, 106, 117, 118, 122, 124]. С 2016 г. в РФ внедрен и выполняется единый «Аудит критических акушерских состояний». КАС – термин исключительно внутренний, в «Регламенте мониторинга критических акушерских состояний в Российской Федерации» (2021) декларированный как «заболевания, синдромы и симптомы, требующие проведения мероприятий по реанимации и интенсивной терапии женщин в период беременности и в течение 42 дней после ее окончания» [101]. Некоторыми исследователями термином КАС обозначаются NM [36]. Однако дефиниции КАС в отечественных исследованиях полностью соответствует иному принятому в мире понятию – тяжелой материнской заболеваемости (Severe maternal morbidity, SMM) [128, 130, 131, 220, 234, 247, 323, 326]. SMM, действительно, представляется континуумом к МС, включающим УЖС и инвалидизирующие заболевания, дисфункцию органов и / или инвазивную терапию во время беременности или в течение 42 дней после родов [154]. Критерии SMM ВОЗ (2011) намного шире NM: объединяет потенциально УЖС и тяжелые материнские исходы (NM и МС) [197]. Отождествление NM с SMM [36, 66] согласуется с мнением одних исследований [128, 152], но противоречит большинству современных [152, 169, 234, 297, 323]. Несмотря на то, что «автор» дефиниции

NM (Джеральд Д. Мантел) относил данное состояние к острой тяжелой материнской заболеваемости [321], к сожалению, критерии окончательно не SMM идентифицированы, единое определение SMM не сформулировано до настоящего времени [128, 131, 152].

Say L. et. al. (2009) предложили пилотный проект (протокол исследования) оценки материнской заболеваемости [317]. В 2012 г. ВОЗ создала хорошо известную сегодня Рабочую группу по вопросам материнской заболеваемости (Maternal Morbidity Working Group, MMWG). Основная цель Рабочей группы заключалась в изучении части спектра тяжелой заболеваемости, не приводящей к смертности и NM; анализе путей от наступления беременности до МС. Результаты данного проекта опубликованы в 2016 году были [260]. Представлена стандартизация не тяжелой заболеваемости женщин, но в период беременности не менее 28 недель и 6 недель после родов. Исследование носило перекрестный характер (cross-sectional), включало 1490 женщин (750 беременных, 740 после родов), но (!) только из трех стран – Ямайки, Кении и Малави. Необходимо отметить, что оценка социальных характеристик женщин подразумевала не только возраст, семейное положение, паритет, трудоустройство, но и умение читать, перенесенное насилие и т.д.

В 2016 году Chou D. et al. [261] представили макет матрицы (критериев) материнской заболеваемости, основанный на 58 симптомах, 29 объективных признаках, 44 диагностических манипуляциях, включающей 35 лечебных стратегии. При оценке анамнеза жизни учитываются такие факторы, как «увечье» женских половых органов (female genital malutation), распространенное по ряду этнических причин в некоторых странах Африки, Азии и др., злоупотребление алкоголем или наркотиками, насилие. Отдельно выделяется признак - «трудящийся-мигрант». Рубрика «Перенесенные заболевания» подразумевает только 4 опции: первостепенной – ВИЧ-статус, затем – диагностированные ранее заболевания, имеющиеся ранее госпитализация или консультирование у врача, длительный прием препаратов.

В том же 2016 году Американский колледж акушеров-гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) и общество материнско-фетальной медицины (Society for MaternaleFetal Medicine, SMFM) предложили консенсус «Тяжелая материнская заболеваемость: скрининг и обзор». Представлены дифференциальные критерии тяжелой и нетяжелой материнской заболеваемости продемонстрирована в таблице 1.1 [234].

Таблица 1.1 – Дифференциальные критерии тяжелой материнской заболеваемости ACOG и SMFM (2016)

Тяжелая материнская заболеваемость	**Не тяжелая заболеваемость (недостаточно доказательств, если это единственный критерий)**
Кровотечение	
Кровотечение с трансфузией ≥4 единиц эритроцитарной массы	Кровотечение с трансфузией 2-3 единиц только эритроцитарной массы
Кровотечение с трансфузией 2 единиц эритроцитарной массы и 2 единиц СЗП (без иных процедур или осложнений) если не расценивается как чрезмерная трансфузия	Кровотечение с трансфузией 2 единиц эритроцитарной массы и 2 единиц СЗП если расценивается как чрезмерная трансфузия
Акушерское кровотечение с трасфузией <4 единиц препаратов крови, но признаками застойных явлений в легких, требующих > 1 дозы фуросемида	Акушерское кровотечение с трасфузией <4 единиц препаратов крови, но признаками застойных явлений в легких, требующих только 1 дозу фуросемида
Любая экстренная / незапланированная перипартальная гистерэктомия, независимо от количества переливаемых единиц компонентов крови (включая placenta accretas)	Планируемая перипартальная гистерэктомия при раке/неоплазии
Акушерское кровотечение, требующее эмболизацию маточной артерии, независимо от количества переливаемых единиц компонентов крови	
Акушерское кровотечение, требующее внутриматочного введения баллона или наложение маточного компрессионного шва и трансфузия 2-3 единиц препаратов крови	Акушерское кровотечение, требующее внутриматочного введения баллона или наложение маточного компрессионного шва и трансфузия <1 единиц препаратов крови
Акушерское кровотечение, требующее пребывания в отделении интенсивной терапии для инвазивного мониторинга или лечения (либо фармакологического, либо выполнение некой процедуры, т.е. не только наблюдаемая в течение ночи)	Любое акушерское кровотечение, требующее пребывания в отделении интенсивной терапии только для наблюдения без дальнейшего лечения
Гипертония / Неврологические нарушения	
Эклamптический припадок (-ки) или эпистатус	
Непрерывная инфузия (внутривенная) антигипертензивного препарата	
Невосприимчивость или потеря зрения, постоянная или временная (но не кратковременная), задокументированная в медицинской документации	
Инсульт, кома, внутричерепное кровоизлияние	
ПЭ с тяжелой гипертензией (систолическое артериальное давление >160 мм.рт.ст. или диастолическое артериальное давление > 110 мм.рт.ст.), которая требует неоднократного внутривенного введения препарата, или сохраняющаяся ≥ 48 часов после родов или оба признака	Хроническая гипертония, которая колеблется в «тяжелых» диапазонах и требует изменения дозы в послеоперационном периоде: контроль пероральными препаратами артериального давления, обусловленного преэклампсией, через 48 часов после родов

Печеночная или подкапсулярная гематома или тяжелое нарушение функций печени, требующее пребывания в отделение интенсивной терапии (билирубин> 6 или ферменты печени> 600)	Нарушение функции печени, требующее продолжительной послеродового пребывания, но не в отделении интенсивной терапии
Множественные нарушения в системе коагуляции крови или тяжелый гемолиз, повышенные печеночные пробы, низкий уровень тромбоцитов (HELLP-синдром)	Тяжелая тромбоцитопения (менее 50 000), которая не требует трансфузии или пребывания в отделение интенсивной терапии
Функция почек	
Острый тубулярный некроз или применение почечного диализа	Олигурия, лечение ограничилось внутривенными инфузиями (без пребывания в отделении интенсивной терапии)
Олигурия, потребовавшая введения нескольких доз лазикса	Олигурия, потребовавшая введения 1 дозы лазикса (без пребывания в отделении интенсивной терапии) Олигурия, потребовавшая внутривенного введения 1 дозы жидкости
Креатинин ≥ 2.0 у при отсутствии предшествующей болезни почек или удвоение исходного уровня креатинина у при ранее существовавшей болезни почек	
Сепсис	
Инфекция с гипотензией и введением нескольких литров внутривенных жидкостей или введение вазопрессоров (септический шок)	Лихорадка > 38,5°C с повышенным содержанием лактата без гипотонии
Инфекция с легочными осложнениями, такими как отек легких или острый респираторный дистресс-синдром	Лихорадка > 38,5°C с предполагаемым хориометритом/ эндометритом и повышенным пульсом, но без других сердечно-сосудистых нарушений, и с нормальным лактатом
Легочная функция	
Острого респираторный дистресс-синдром, отек легких или послеоперационная пневмония	Введение кислорода без легочных нарушений (without a pulmonary diagnosis)
Вентиляция (с интубацией или неинвазивной техникой)	
Тромбоз глубоких вен или эмболия легких	
Кардиальная функция	
Существующая ранее кардиальная патология (врожденная или приобретенная), требующая пребывания в отделение интенсивной терапии для лечения	Существующая ранее кардиальная патология (врожденная или приобретенная), требующая только наблюдения в отделение интенсивной терапии
Перипартальная кардиомиопатия	Существующее ранее кардиальное заболевание (врожденное или приобретенное), не требующее наблюдения в отделении интенсивной терапии
Аритмия, требующая > 1 дозы внутривенного введения препарата, но не требующая пребывания в отделении интенсивной терапии	Аритмия, требующая 1 дозы внутривенного введения препарата, но не требующая пребывания в отделении интенсивной терапии
Аритмия, требующая интенсивной терапии с последующим лечением	Аритмия, требующая наблюдения в обделении интенсивной

	терапии, но без дополнительного лечения
Интенсивная терапия / Инвазивный мониторинг	
Любое пребывание в отделении интенсивной терапии, включающее лечение, диагностическую или терапевтическую процедуру	Пребывание в отделении интенсивной терапии для наблюдения вследствие гипертензии, которая не требует введения внутривенных препаратов
Использование центрального или легочного катетера для контроля осложнений	Пребывание в отделении интенсивной терапии для наблюдения после общей анестезии
Хирургические осложнения. Осложнения, связанные с мочевым пузырем и кишечником	
Незначительные интраоперационные повреждения серозы (minor serosal tear) кишечника или мочевого пузыря	
Обструкция тонкого кишечника при наличии или без операции во время беременности / послеродового периода	
Длительная непроходимость кишечника (ileus) ≥ 4 дней	Послеоперационная непроходимость кишечника (ileus), которая разрешилась без операции через 3 дня
Анестезиологические осложнения	
Общая спинальная анестезия	Неудавшаяся спинальная анестезия, потребовавшая общей анестезии
Аспирационная пневмония	Спинальна головная боль, купированная путем пломбирования кровью (treated with a blood patch)
Эпидуральная гематома	
Примечание: HELLP - гемолиз, повышенные ферментов печени и низкий уровень тромбоцитов	

Таблица 1.1 убеждает в разительном отличии критериев тяжелой материнской заболеваемости от NM [197], представленных ранее.

В 2018 году Geller S.E. et. al. отметили отличие тяжелой материнской заболеваемости внутри и между стран Европейского Союза, США, Австралии, Новой Зеландии, Исландии, Англии, Шотландии и др. Подчеркнуты принципиальные отличия тяжелой материнской заболеваемости в странах с низким, средним и высоким уровнем развития.

Не идентичность критериев SMM и NM просматривается во многих странах. Национальным Центром Перинатальной Эпидемиологии (National Perinatal Epidemiology Centre, NPEC) Республики Ирландии для SMM относят любое из следующих 16 четко определенных заболеваний (https://www.noca.ie/audits/npec-severe-maternal-morbidity): массивное акушерское кровотечение (≥2,5 литра), разрыв матки, эклампсию, почечную или печеночную дисфункцию, отек легких, острую респираторную дисфункцию, тромбоэмболию легочной артерии, остановку сердца, кому, цереброваскулярное нарушение, эпилептический статус, септический шок, анестезиологические осложнения и перипартальную гистерэктомию, госпитализацию в отделение интенсивной терапии и интервенционную радиологию. Ежегодно обновляемая форма, заполняемая для конфиденциального аудита SMM представлена в открытом доступе:
https://www.ucc.ie/en/media/research/nationalperinatalepidemiologycentre/forms/NPECSMMMOHFINAL.pdf. Дефиниции SMM не идентичны критериям NM ВОЗ. Например, массивное послеродовое кровотечение, разрыв матки, эклампсия отнесены к SMM, а по критериям NM ВОЗ – к потенциально УЖС; маркерами почечной дисфункции обозначены уровни мочевины > 15 ммоль / л, креатинина > 400 ммоль / л, а по критериям NM ВОЗ – креатинина ≥300 мкмоль / мл. и т.д.

Несоответствие критериев SMM критериям NM просматриваются в сведениях Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC). Индикаторы SMM соотносят с кодами диагнозов и процедур по Международной классификации болезней (МКБ):

https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/smm/severe-morbidity-ICD.htm. 9-й версии МКБ соответствовали 25 индикаторов, 10-й – 21, а именно: острый инфаркт миокарда, аневризма (локализация не указана), острая почечная недостаточность, респираторный дистресс-синдром у взрослых, эмболия околоплодными водами, остановка сердца / фибрилляция желудочков, преобразование сердечного ритма, диссеминированная внутрисосудистая коагуляция, эклампсия, сердечная недостаточность / остановка сердца во время операции или процедуры, послеродовые нарушения мозгового кровообращения, отек легких / острая сердечная недостаточность, тяжелые осложнения анестезии, сепсис, шок (не указан, какой), серповидно-клеточная анемия с кризисом, воздушная и тромботическая эмболия, переливание компонентов крови, гистерэктомия, временная трахеостомия, вентиляция легких. Данные индикаторы применимы к роженицам определенного врозрастного диапазона (12-55 лет); редкая распространенность допускает объединения для отчетности: острого инфаркта миокарда и аневризмы; остановки сердца / фибрилляции желудочков и преобразования сердечного ритма; временной трахеостомии и вентиляции.

Канадская система перинатального наблюдения выделяет в исходном проекте 44 идентификатора SMM, в адаптированном некоторыми исследователями – 40 [300], и причисляет к ним, например, разрыв матки – критерий потенциально УЖС по ВОЗ, или острый психоз – не критерий NM.

Интересно, что Ukah et al. (2021), приравнивающие дефиниции SMM и NM, к SMM относят разрыв матки, тяжелую ПЭ и эклампсию, кровотечение, когда по ВОЗ они являются маркерами не NM, а потенциально УЖС.

Единый «Аудит критических акушерских состояний в Российской Федерации в 2016 году» расставил многие, но не все точки над «i» в понимании масштаба, структуры КАС, но не NM. Действительно, представилась возможность оценить эффективность внедренных мер в различных федеральных округах России: Центрального, Северно-западного, Южного, Северо-Кавказского, Приволжского, Уральского, Сибирского и Дальневосточного [7]. Основными причинами КАС в РФ явились кровотечения (до 73%), тяжелая ПЭ (до 42,9%),

ЭГЗ (до 15,3%). Отмечено значительное различие показателей МС не только между федеральными округами, но и внутри них. Например, в 2016 году в Центральном федеральном округе отношение КАС/МС=163,6 на 100 000 ж.р., однако широко варьировало в различных областях (от 5,5 в Костромской области до 347 на 100 000 ж.р. во Владимирской области). Показатели КАС отличались в зависимости от уровня лечебного учреждения, срока беременности (до 22 недель, после 22 недель).

Согласно отечественным источникам, доля ЭГЗ в целом по РФ не превышает 15,3%, хотя не акушерские причины, а экстрагенитальные заболевания на протяжении многих лет сохраняют позиции «неуправляемых» причин МС, характерных для экономически развитых стран [4, 96, 103]. Например, в мегаполисе Санкт-Петербург доля ЭГЗ в структуре МС с 1996 по 2014 гг в среднем составляла 44,8±3,3%, в 2011-2014 гг достигала 50,9±6,9% [103]. Непрерывное изменение структуры МС и NM послужили поводом для разработки ВОЗ руководства с практическими рекомендациями «Проведение циклов рассмотрения случаев NM на госпитальном уровне» для эффективного контроля и индивидуального рассмотрения каждого случая NM [176].

Резюме. Аудит КАС сегодня унифицирован, но не модифицирован для регионов. Отсутствует единообразие в отчетах, результатах аудита, что затрудняет составить полное представление о закономерностях, зависимостях, взаимосвязях причин тяжелых акушерских осложнений с различными исходами. Невозможно составить четкое представление, какова доля NM как «упущенных» потенциально УЖС как предотвращенной МС.

Осознается актуальность проблемы анализа данных и их сортировки. Очевидно, что глобально обобщенные результаты исследования причин МС в мире исключаютвозможность составить представление о структуре каждой из них, что чрезвычайно важно для разработки адаптированных к конкретному региону конкретных мер по предотвращению МС. Не найдено информации о том, какова структура причин кровотечения (гипотония матки, аномалии инвазии плаценты, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

(ПОНРП) или др.). Нет сведений о том, во всех ли случаях УЖС характеризовались клинико-лабораторными и др. параметрами, соответствующими общепринятым клиническим протоколам. Невозможно составить представление, например, дисфункция какого органа/органов обусловила МС при ПЭ (ишемический, геморрагический инсульт, почечная или др. дисфункция и т.д.), что явилось причиной сепсиса, когда развилось тяжелое осложнение (антенатально, интранатально, в раннем или позднем послеродовом периоде) и т.д.

Невозможно не заметить имеющиеся отличия в системе классификаций между исследованием «Глобальное бремя болезней» (ГББ) и Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [212, 351]. Изменения в учете заболеваний согласно МКБ-10 явились причиной «роста» МС в США [204]. К сожалению, в мире сохраняются сложности в систематизации и анализе причины тяжелых исходов беременности обусловлены отчасти разногласиями в классификациях или дефинициях с учетом изменившихся протоколов ведений в течение последних лет [317]. В РФ сложности в систематизации и анализе причины тяжелых исходов беременности (по форме №32) обусловлены отчасти разногласиями в дефинициях, например, преждевременных родов (ПР), ПЭ с учетом вносимых изменений в клинические протоколы [90].

1.6 Предотвращение критических акушерских состояний «на шаг вперед»

Прогнозирование рисков начала и прогрессирования УЖС чрезвычайно важно, так как определяет возможности их предотвращения, недопущения развития тяжелой или, тем более, необратимой дисфункции органов [222, 316, 329, 359]. Прогнозирование и предотвращение МС предполагают систематизацию факторов риска NM (медицинских, организационно-методических, демографических и социальных, экономических) [97]. В РФ используются фундаментальные высокоинформативные отечественные шкалы оценки перинатального риска [34, 44, 47, 50, 52, 53, 77, 117], эффективные меры предотвращения МС, 10-15-летняя давность некоторых из которых не умаляет

значимость. Князевым С.А показаны резервы снижения перинатальной заболеваемости при абдоминальном родоразрешении (2003), Лещанкиной С.Н. – эффективность прогнозирования и профилактики МС на примере Приморского края (2009), Зелениной Е.М. (2010) и Суриной М.Н. с соавт (2013) – на примере Кемеровской области (в промышленном регионе), Кукарской И.И. – Тюменской области (2011), Пестриковой Т.Ю. – Дальневосточного Федерального округа (2015), Лебеденко Е.Ю. (2010), Костиным И.Н. (2012) – интегральные резервы снижения МС в РФ. Однако более современных исследований по данному вопросу, дифференцирующих изменчивость структуры причин МС, слабые звенья мер ее предотвращения, не обнаружено. Составить представление о структуре NM и МС, сравнить ресурс и эффективность мер по диагностике и предотвращению УЖС в различных мегаполисах РФ на основании открытых источников невозможно.

В литературе представлены «инструменты» прогнозирования МС, но не NM [227, 228, 290, 311]. Моделей дифференцированного прогноза УЖС не найдено вообще. Попытки просчитать законы смертности отражены еще в источниках XIX века [302, 353]. Основные модели прогнозирования МС в демографических исследованиях основаны на экстраполяционных, интерполяционных и мультикаузальных подходах [29]. Экстраполяционные подходы базируются на гипотезе о сохраняющейся в прогнозном периоде сформировавшейся ранее (в прошлом) закономерности в динамике, широко используются в мировой статистике здравоохранения, о чем указывалось ранее. Спорны аргументы эволюционной биологии, рассматривающие экстраполяцию прошлого на последующее развитие смертности оправданной математически, но не биологически (эволюционно).

Моделирование МС претерпело прогресс в обозримом периоде: от реляционной модели Brass, разработанной в 1968-1971 гг, до регрессионной модели Age-Period-Cohort, демонстрирующей сопряженность МС с такими факторами, как возраст, исследуемый период и особенности когорты [29].

Современная мировая статистика МС основана на моделях множественной регрессии (Multilevel regression model), Байесовской модели (модель BMat), [376; 379], пошаговом обобщенном оценочном уравнении (Stepwise Generalized Estimating Equation) с отрицательной лог-биномиальной связью (Negative Log-binomial link) [208], искусственных нейронных сетях [290].

В литературной базе данных представлены чрезвычайно интересные, но разобщенные модели прогнозирования МС в Народной Республике Бангладеш [294], в Федеративной Демократической Республике Эфиопия [208], Республике Руанда [284], Объединенной Республике Танзания [227], Республике Зимбабве [290], Китайской Народной Республике [355].

Систематизация основных причин смертности в целом затрудняется периодическим пересмотром международной единой системы классификации причин смерти и болезней, отсутствием единообразия в дефинициях; ориентацией основных моделей прогнозирования на эталонной смертность «продвинутого» населения; недоучетом «конкурирующих рисков» [29]. При МС анализ ковариат признан обязательным [208].

Вклад пола и возраста в общемировые показатели смертности. Вклад гендерной принадлежности и возраста в общемировые показатели смертности изучаются во всем мире. Кровотечения и гипертензивные расстройства как причины МС сопряжены с более молодым возрастом, в котором погибают от всех причин МС более 50% женщин. Если относительный риск МС вследствие гипертензивных расстройств уменьшается с возрастом, то пик кровотечений как причин МС достигал максимума в возрасте 35-39 лет. Отмечена так же тенденция увеличения с возрастом частоты большинства других причин материнской смерти, особенно таких, как другие прямые материнские расстройства и сочетанная категория: аборты, внематочная беременность и выкидыш [212].

При анализе МС с 2006 г. по 2016 г. отмечено снижение ее стандартизованного по возрасту коэффициента (англ. - age–standardised death rate) на 30,5% (24,2%-35,7%), вне зависимости от возраста – на 23,6% (16,7%-29,3%);

снижение показателя потенциально потерянных лет жизни (years of potential life lost), стандартизованных по возрасту – на 31,1% (24,8-36,3%), вне зависимости от возраста – на 24,7% (17,9–30,4%) [211].

Согласно исследованию MacDorman M.F. (2017), охватывающему 27 штатов США и округ Колумбия, самые высокие показатели МС соответствовали женщинам 40 лет и старше. В 2008-2009 гг их коэффициент МС для этого контингента составлял 141,9 на 100 000 ж.р. (в 10 раз больше, чем в 25-29 лет – 14,1), а в 2013-2014 гг он вырос до 269,9 на 100 000 ж.р., что в 18 раз, больше, чем для 25-29-летних – 14,7 на 100 000 ж.р. (p <0,001). Этим впервые было продемонстрировано, как в одной из самых развитых стран за 5-летний промежуток возможно 90%-е увеличение коэффициента МС в возрасте ≥40 лет (p <0,001).

Возрастной аспект МС представляет чрезвычайный интерес в связи с тем, что возраст женщины, у которой наступила беременность, может быть вне границ, определенных для репродуктивного периода. В РФ в 2016 году зафиксировано живорождение у женщин в возрасте от 12 до 60 лет и старше; после 49 лет родило 212 женщин [119].

Резюме. К сожалению, отсутствуют сведения о возрастной структуре МС в мегаполисе. Тем более представляет интерес связи возможностей реализации фертильности при помощи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и КАС в крупных городах, мегаполисе в том числе. Назрела также необходимость дефиниции «условно фертильного» возраста, диапазон которого намного шире дефиниций «репродуктивного возраста» [19, 57].

В Российской Федерации сведений о структуре, частоте, причинах и т.д. потенциально УЖС, NM и МС в зависимости от возраста, и тем более жительниц мегаполиса, нет. Очевидна острая необходимость анализа структуры критических акушерских состояний с различным исходом в зависимости от возраста женщины. Структура КАС у женщин старшей возрастной группы в условиях мегаполиса представляет интерес в связи с ВРТ, которые могут усугубить или обусловить тяжелую материнскую заболеваемость и летальные исходы.

1.7 Вклад вредных зависимостей (алкогольной, наркотической), ВИЧ-СПИД, туберкулеза, гепатита С в риски МС

Эволюция человеческого сообщества, безграничные возможности коммуникации обусловили отчасти риски МС. Не случайно МС отнесена в группу «Инфекционные, материнские, неонатальные заболевания и расстройства питания» (Communicable, maternal, neonatal, and nutritional disorders), и одной из отдельно выделенных указана МС, усугубляемая ВИЧ / СПИД, которая не имеет тенденцию убедительного снижения за период 2006-2016 гг [211] ВИЧ, туберкулез и другие факторы социального неблагополучия женщины играют решающую роль в материнских исходах, что подтверждает тезис о междисциплинарном плановом, а не в экстренном порядке подходе к стратегии преодоления МС в данных категориях пациенток.

В 2018 году вне зависимости от пола коэффициент смертности от психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением наркотических средств и других психоактивных веществ (F11-F19), составил 0,11, что ниже в сравнении с 2017 г (0,16), но значительно выше в сравнении с 2014 г (0,07) [26]. В г. Москве в 2017 г. за наркологической помощью обратились 581,8 /на 100 тыс. населения пациентов с алкогольными расстройствами (по РФ − 55,7) и 260,5 / на 100 тыс. − с психическим и поведенческими расстройствами, связанными с употреблением наркотиков (по РФ − 11,2) [26, 95]. Известно, что в г. Москве соотношение мужчин и женщин с алкогольными расстройствами в 2015 году составило 1:3 и в 2017 году 1:4, но отмечен рост доли женщин, потребляющих наркотики − 1:4 в 2015 году и 1:3 в 2017 году [95]. Точных сведений о коэффициенте МС, обусловленной данными причинами, в РФ нет, как и в общемировом масштабе. Имеются отдельные, разрозненные исследования [129], не позволяющие составить истинное представление о статистике этой патологической зависимости и ее значимости в формировании МС. В то же время интерес акушеров к этому заболеванию возрастает. Особый интерес представляет работа М.А. Репиной (2015) о роли мегаполиса как фактора риска МС, усугубляемой социальным неблагополучием женщины: в танатогенезе МС

имеют значение не только наркомания, гепатит С, ВИЧ-СПИД, алкоголизм в МС, но и колоссальная отрицательная динамика в социальной характеристике беременных и родильниц за указанный период. Если в 1996-2000 гг сведений о ВИЧ-СПИД не было вообще, доля МС вследствие наркомании, алкоголизма и гепатита С составляла 8,8%, то в 2011-2014 годы отмечена иная статистика: доля наркомании и гепатита С достигла 30,2%, ВИЧ-СПИД - 25,9%, алкоголизм - 11,3%. Если доля приезжих в 1996-2000 гг не превышала 4,4%, то в 2011-2014 гг она пятикратно возросла и достигла 20,7% [103]. Однако это единичное исследование выдающегося отечественного акушера не было продолжено, основные тенденции указанных явлений не установлены, пато- и танатогенетические особенности не изучены; поэтому не разработаны научно обоснованные пути преодоления МС в этих когортах беременных и родильниц.

Резюме. Интерес к социальному неблагополучию женщин в структуре не только МС, но и КАС с другим исходом (NM, например) очевиден, в условиях уникального мегаполиса – Москвы – тем более. Имеющиеся аналитические материалы [99, 106] требуют обновления с учетом современных реалий.

1.8 Вклад расы, этнической принадлежности, внешней и внутренней миграции

При оценке рисков КАС в мире значительную роль отводят расовой принадлежности и этничности женщины [209, 304]. Например, в США, отмечено увеличение показателя МС на 28% у нелатиноамериканских белых женщин: с 15,9 на 100 000 ж.р. в 2008-2009 гг до 20,3 на 100 000 ж.р. в 2013-2014 гг ($p < 0,001$). Для нелатиноамериканских чернокожих женщин показатель МС увеличился на 20%: с 46,7 в 2008-2009 гг до 56,3 на 100 000 ж.р. в 2013-2014 гг ($p = 0,02$). Уровень МС латиноамериканских женщин существенно не изменился (на 100 000 ж.р. – 15,1 в 2008-2009 гг и 15,8 в 2013-2014 гг) [246].

В Англии Manisha Nair et al. (2016) [283] в популяционном исследовании, сфокусированном на создании национального реестра показателей материнской заболеваемости (English Maternal Morbidity Outcome Indicator, EMMOI),

указывается необходимость учета этничности женщины. Демонстрацией современной миграции является перечисление для жительниц Англии следующих этнических вариантов: белая, смешанная, индийская, пакистанская, жительница Бангладеш, китайская, другая азиатская, черная Карибская, черная африканская, другая черная.

Современный миграционный прирост населения (в крупных городах) и низкий социальный статус относят к первостепенным демографическим и социальным факторам риска NM [6]. В России, например, в Санкт Петербурге, фактор миграции женщин в структуре причин МС сопоставим с наркоманией, алкоголизмом, гепатитом С, ВИЧ-СПИД. Однако не выявлены значимые особенности отдельно взятых перечисленных состояний , а главное – их различных сочетаний, особенно в миграционных потоках женщин [103].

Несмотря на то, что в РФ в 2017 году внутреннюю миграцию осуществили 4184467 человек, международную – 589033 человек, сведений о взаимосвязанной с ней структурой КАС нет. Отметим, что, помимо стран СНГ, в РФ прибывают люди из стран дальнего зарубежья, включая Исламскую Республику Афганистан, Народную Республику Бангладеш, Арабскую Республику Египет, Республику Замбию, Республику Индию, Йеменскую Республику, Федеративную Республику Нигерию и др. [119]. Доля мигрантов из стран СНГ была несравнимо выше, чем из стран дальнего зарубежья. Ограничение миграционных потоков в 2020-21гг из-за пандемии новой коронавирусной инфекции уже побудило руководство страны разрабатывать программы по правилам восполнения дефицита рабочей силы, в том числе и путем увеличения миграции.

Резюме. Современные сведения о количествах фертильных женщин - мигрантов в различных территориальных образованиях России, а главное – их потребности в медицинской помощи, более всего – акушерско-гпнекологической, отсутствуют. Не вызывают споров риски недооценки мегаполиса как основного фокуса миграционных потоков. К сожалению, сохраняется дефицит сведений об исходном состоянии репродуктивного и общесоматического здоровья женщины,

ее социальной характеристике, эпидемиологическом анамнезе, вредных пристрастиях, сопряженных с УЖС и их исходом.

1.9 Отсутствие постоянного места жительства

В современных международных и отечественных литературных источниках отсутствуют сведения о частоте МС, NM и КАС в целом у женщин БОМЖ (акроним, сокр. от «Без Определённого Места Жительства»). Представляет значительный интерес изучение фактора места и качества проживания женщины в условиях мегаполиса Москвы при различных исходах тяжелых акушерских осложнений. Место жительства является известным фактором, во всем мире определяющим тяжелые материнские исходы [324]. Частота МС при одинаковой причине может значительно отличаться для городского и сельского населения [119]. У жителей города значительно чаще причинами МС являются непрямые причины акушерской смерти, акушерская эмболия, отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде, прочие причины акушерской смерти, внематочная беременность и кровотечение в связи с отслойкой и предлежанием плаценты. МС вследствие аборта или поздней МС была зарегистрирована только у жительниц города, осложнения анестезии – только у жительниц села. Применительно к мегаполисам с их медико-социальными отличиями даже от крупных региональных центров таких сведений практически нет.

Социальный статус женщины в прогнозировании перспектив риска тяжелых осложнений беременности и родов представляет большой интерес [53, 103, 106, 198, 236, 273] интерес. В литературе описывается феномен так называемого «социального акушерства», к которому относят риск рождения детей от «путешествующих матерей» (travelling mothers) [330]. «Путешествующие матери», именуемые также «не местными» (non-local), отличаются более высоким паритетом, большим риском развития гипертензивных расстройств (включая ПЭ), ПР, необходимостью пребывания новорожденного в отделении интенсивной терапии, наличием макросомии новорожденных (весом> 4,0 кг). Отмечено

увеличение случаев NM, связанных с акушерскими осложнениями, обусловленными отсутствием у данного контингента адекватно структурированной и непрерывной антенатальной помощи: родоразрешение в сроке беременности более 42 (вплоть до 44) недели, без надлежащего мониторинга плода, ведущее к перинатальной смертности; placenta praevia/accreta, ПЭ с родоразрешением в недопустимо поздние сроки беременности, тяжелая тромбоцитопения матери, дистресс плода, необходимость немедленного родоразрешения при отсутствии мест в отделении интенсивной терапии новорожденного, двойня с одним маловесным плодом при отсутствии антенатального наблюдения и запланированного родоразрешения, не диагностированный гестационный сахарный диабет [330].

Резюме. Социально-демографический фактор представлен серьезной угрозой для материнского здоровья, требующего учета, анализа, контроля, внедрения соответствующих мер [312, 328, 337]. Мегаполисы показаны фокусом миграционных потоков, не зарегистрированных жительниц, бедных - не имеющих возможности оплачивать медицинские услуги, высокого уровня употребления алкоголя, наркотиков и др., безработицы [111, 231]. Однако «инструменты» точного прогноза рисков тяжелых материнских осложнений и неблагоприятных исходов беременности, позволяющих мониторировать и предотвращать их особым образом, в Московском мегаполисе в том числе, в открытом доступе не представлены.

Заключение.

Несмотря на общемировые усилия и вклад в снижение тяжелых исходов беременности (NM и MC), остается большой пласт нерешенных вопросов, препятствующих искоренению предотвратимых случаев материнских смертей. РФ, несомненно, играет важную роль в реализации общемировых программ, стратегий, «целей» по изучению причин тяжелых материнских осложнений, возможности их мониторирования, аудита, глобального поиска путей преодоления. С учетом различий географических, демографических, экономических, этнических различий населения Российской Федерации,

необходим дифференцированный подход по способам прогнозирования, профилактики осложнений беременности, не допускающий развития состояния NM и МС. Данные подходы должны особо учитываться в условиях мегаполиса, где концентрация неблагоприятных атрибутов МС и КАС многократно превосходит аналогичную в регионах страны.

Доказано, что беременность может быть сопряжена с потенциально УЖС. Имеются четко определенные критерии основных прямых и непрямых причин материнской заболеваемости и смертности, отдельно выделено состояние NM. Систематизированный мировой опыт в анализе основных причин тяжелых исходов беременности представляет возможным дифференцировать основные факторы риска NM и МС, унифицировать клинические, лабораторные и инструментальные критерии данных состояний. Однако до настоящего времени сохраняется дискуссия о возможности/невозможности полноценного, эффективного прогнозирования, профилактики и лечения тяжелых материнских осложнений по стандартам, единым для мегаполиса, областных и райцентров, сельских поселений.

Несмотря на то, что разработаны, систематизированы, апробированы модели профилактики и лечения тяжелых материнских осложнений, доказанную эффективность маршрутизации, МС остается непреодолимой угрозой жизни женщины. Отсутствуют программы по адаптации стандартов, клинических протоколов ведения беременности, родов и родоразрешения, логистики в условиях мегаполиса с учетом миграционного и туристического потока, сексуальной культуры, этнических, экономических, социальных характеристик женщины, ее семейного положения, уровня достатка, наличия гинекологических и экстрагенитальных заболеваний.

На сегодняшний день практически неизвестна роль мегаполиса в реализации УЖС. Не изучены и не определены «пороговые» значения (предикторы) конкретных объективных критериев нарушения функции органа «на шаг до» реализации материнского потенциально УЖС, NM, МС. Отсутствуют сведения о том, как в условиях мегаполиса потенциально угрожающие и УЖС

сопряжены с гестационным сроком, при котором развилось КАС, возрастом женщины, спонтанным наступлением беременности или применением вспомогательных репродуктивных технологий. Дифференциальный анализ NM и МС позволит определить вектор мероприятий по их искоренению, в условиях мегаполиса в том числе. Имеющиеся ресурсы мегаполиса предъявляют особые требования к своевременному прогнозированию, диагностике, выполнению лечебно-диагностических мероприятий с учетом профильности органной дисфункции, представляет максимальную возможность для предотвращения тяжелых материнских осложнений, искоренения предотвратимой МС.

ГЛАВА 2. ПРОГРАММА, КОНТИНГЕНТ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование выполняли в 2013–2019 гг на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии (зав. кафедрой — засл. деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, проф. 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 цели и задач использовали многофакторный комплексный подход, который включал анамнестические, клинико-диагностические (данные анализировались по форме 32, 12, 13 Росстата), бактериоскопические, бактериологические, ультразвуковые, биохимические, молекулярно-биологические, патоморфологические, статистические методы исследования, клинические методы диагностики и лечения по разработанному алгоритму, оценка их эффективности. Достижение поставленных цели и задач выполнялось поэтапно (Рисунок 2.1).

Первый этап исследования основывали на клинико-эпидемиологическом методе, анализировали основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельности службы охраны детства и родовспоможения в РФ (данные Росстата) и Московского мегаполиса (отчеты Департамента здравоохранения г. Москвы) в период 2013-2017 гг Установлено, что лидерство Московского мегаполиса в геополитической, экономической, социальной урбанистике, концентрации основного потока внешней и внутренней миграции определял тренд превосходства МС в сравнение с РФ (Рисунок 2.2).

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, пошагового дискриминантного, бинарного регрессионного (logit) методов 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 дифференциальной диагностики, прогнозирования и предотвращения МС условиях Московского мегаполиса

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

5 этап. Оценка предотвратимости МС с учетом ресурса Московского мегаполиса

Рисунок 2.1 — Этапы выполнения диссертационного исследования

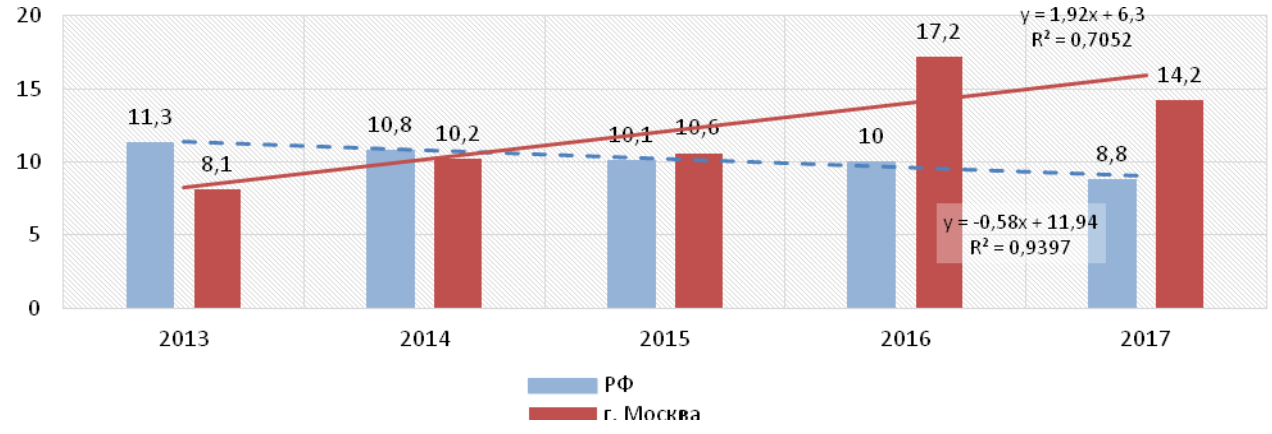


Рисунок 2.2 — Динамика коэффициента МС в РФ и г. Москве в период 2013–2017 гг.

Отмечено, что особенности МС в РФ в декаду 2005–2016 гг в основном определяли непрямые причины акушерской смерти (26,1%), 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 отслойкой и предлежанием плаценты (6,4%), кровотечения в родах и послеродовом периоде (6,4%), аборт, начатый 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]. Согласно аудиту КАС (2016) в различных федеральных округах РФ (Центральном, Северно-Западном, Южном, Северо-Кавказском, Приволжском, Уральском, Сибирском и Дальневосточном), основную их причину определили кровотечение (41,2–73%), которому уступали по частоте тяжелая ПЭ (ПЭ) (12,42%), ЭГЗ (0,7–15,3%). Доля ЭГЗ − характерного для экономически развитых стран лидера неуправляемых причин МС [96] − по России в целом не превышала 15,3% [7].

Существенные отличия от общемировых и общероссийских установлены в Московском мегаполисе. За указанный период 2013 (1 января) - 2017 (31 декабря) гг из общего числа родов (n=648641) доля женщин с тяжелым осложнением беременности составила 4,3%, из которых доля МС составила 0,35%, NM − 2,84%, потенциально угрожающего жизни состояния − 96,81%. Тяжелые осложнения беременности определяли 29 основных причин, 55,17% из которых имели не акушерский генез (Рисунок 2.3).

Рисунок 2.3 — Нормированная линейчатая диаграмма с накоплением, демонстрирующая долю различных исходов при каждой причине тяжелого осложнения беременности в виде плоских столбцов

Лидерство конкурентно разделили 2 основные причины МС: ПЭ – 28,57% (тяжелая ПЭ, эклампсия, ассоциированные с ПЭ острые нарушения мозгового кровообращения) и ЭГЗ (25,51%). Общая частота септических осложнений (сепсис, инфицированный выкидыш, другие гнойно-септические осложнения) составила 12,24%, а кровотечения и акушерский шок (по 2,04%), эмболия околоплодными водами и разрыва матки (по 1,02%) – представляли крайне редкие причины, единичные случаи. Структура NM принципиально отличалась: доминировали акушерские кровотечения (40,15%), разрыв матки, по частоте (26,52%) превосходивший ПЭ (25,76%). Частота септических осложнений составили 4,42%, другие причины (ЭГЗ, анестезиологические, венозные осложнения и др.) – менее 1%.

Таким образом, нами были дифференцированы причины МС Московского мегаполиса от глобальных и общероссийских, обосновывающие необходимость разработки и внедрения соответствующих ресурсу мегаполиса мер по их предотвращению; идентифецированы лидеры УЖС Московского мегаполиса, определившие формирование изучаенной когорты.

На втором этапе выполнено проспективное многоцентровое исследование (27 учреждений здравоохранения г. Москвы), основанное на конфиденциальной экспертизе 27914 историй родов с тяжелыми осложнениями беременности в период 1 января 2014 — 31 декабря 2018 гг. С учетом установленных на первом этапе исследования лидирующих в Московском мегаполисе причин УЖС, из общего числа отобрали истории родов 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.

Критерии включения в исследование: УЖС с различным исходом − NM и МС. Критерии исключения: потенциально УЖС; угрожающие жизни состояния и случаи смерти женщины, наступившие не в период беременности (независимо от ее продолжительности и локализации); в течение более 42 дней после ее

окончания; NM или MC непосредственно или косвенно не связанные с акушерскими причинами.

Критерии NM соответствовали рекомендациям ВОЗ [197]: кардиоваскулярная дисфункция – шок, остановка сердца (отсутствие пульса/ сердечных ударов и потеря сознания), продолжительное использование вазоактивных средств, сердечно-легочная реанимация, тяжелая гипоперфузия (лактат > 5 ммоль/л или > 45 мг/дл), тяжелый ацидоз (pH < 7.1); респираторная дисфункция – острый цианоз, затрудненное дыхание, тяжелое тахипноэ (частота дыхания > 40 вдохов в мин), тяжелое брадипноэ (частота дыханий < 6 вдохов в минуту), интубация и вентиляция не связанная с анестезией, тяжелая гипоксемия (сатурация O2 < 90% за ≥ 60 мин или PAO2/FiO2 < 200); почечная дисфункция – олигурия, не реагирующая на введение жидкости и диуретиков, диализ вследствие острой почечной недостаточности, тяжелая острая азотемия (креатинин ≥ 300 мкмоль/мл или ≥ 3,5 мг/дл); коагуляционная/гематологическая дисфункция – неспособность к тромбобразованию, массивная трансфузия крови или эритроцитарной массы (≥ 5 единиц), тяжелая острая тромбоцитопения (<50 000 тромбоцитов/мл); печеночная дисфункция – желтуха при наличии ПЭ, тяжелая острая гипербилирубинемия (билирубин > 100 мкмоль/л или > 6,0 мг/дл); неврологическая дисфункция - длительное бессознательное состояние (продолжительностью ≥ 12 часов)/кома (включая, метаболическую кому), инсульт, неконтролируемые судороги/эпистатус, тотальный паралич; маточная дисфункция – маточное кровотечение или инфекция, обусловившие гистерэктомию.

Критерии MC [87]:

1. Смерть, непосредственно связанная с акушерскими причинами, т.е. смерть в результате акушерских осложнений состояния беременности (т.е. беременности, родов и послеродового периода), а также в результате вмешательств, упущений, неправильного лечения или цепи событий, последовавших за любой из перечисленных причин.

2. 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.

Данный показатель позволял оценить все потери беременных (от абортов, внематочной беременности, от акушерских осложнений и ЭГЗ в течение всего периода гестации), рожениц, родильниц в течение 42 дней после окончания беременности.

Каждая причина с учетом двух исходов обосновывала принцип формирование групп – «Причина – Исход». Умершим (основная группа) противопоставлялись выжившие (група сравнение).

Группы с ПЭ (n=122) определяла нозология, регламентированная Клиническими рекомендациями (протоколом лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2016) [18]; с ЭГЗ (n=29) – фундаментальными отечественными руководствами по акушерству [100], СОА (n=60) − Клиническими рекомендациями (протоколом лечения) «Септические осложнения в акушерстве» (2017) [108], кровотечения (n=86) − клиническими рекомендациями (протокалами лечения) «Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях» (2014) [94] и «Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях». Клинические рекомендации (2018) [93]; классификацией ВОЗ «Применение ВОЗ МКБ-10 в отношении случаев смерти во время беременности, родов и послеродового периода: МКБ-МС» [351]; фундаментальным отечественным руководством по акушерству [100]. УЖС по причине разрыва матки (n=19) имели единственный исход – NM (критерий: коагуляционная/гематологическая дисфункция), в соответствии с МКБ-МС [351] отнесены к причинам кровотечений. С учетом причин и исходов (МС и NM) были сформированы клинические группы. Дизайн формирования клинических групп представлен на Рисунке 2.4.

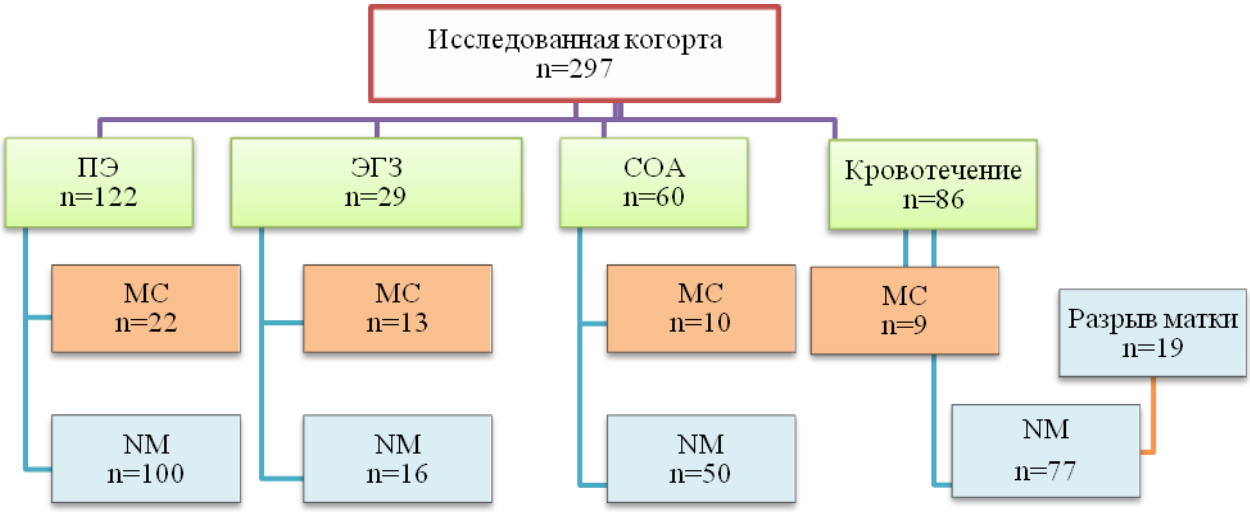


Рисунок 2.4 – Дизайн формирования клинических групп.

Примечание: ПЭ – преэклампсия, СОА – септические осложнения в акушерстве, ЭГЗ – экстрагенитальные заболевания

Второй этап исследования проводили в соответствии с Приказом Минздрава Союза Советских Социалистических Республик (СССР) от 24.10.1989 N 584 "О переходе на расчеты показателя материнской смертности в соответствии с определением ВОЗ" (вместе с методическими указаниями "Методика анализа материнской смертности"); Приказом Минздрава РФ от 27.05.1997 N 170 (ред. от 12.01.1998) "О переходе органов и учреждений здравоохранения РФ на международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра" (вместе с "Планом основных мероприятий по переходу органов и учреждений здравоохранения РФ на МКБ-X на 1997 – 1998 годы", "Программой обучающего центра по внедрению международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра"); Приказом № 500 «О совершенствовании учета и анализа случаев материнской смерти в РФ», Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 июня 2006 года N 500 «О совершенствовании учета и анализа случаев материнской смерти в РФ»; методическим письмом Минздрава РФ от 9 октября 2015 г. N 15-4/10/2-5994 "Материнская смертность в РФ в 2014 году" для использования в работе руководителями органов управления здравоохранением

субъектов РФ, главными врачами перинатальных центров и родильных домов (отделений) при организации медицинской помощи женщинам в период беременности, родов, в послеродовом периоде, а также гинекологическим больным; Приказом Департамента здравоохранения г. Москвы от 18.04.2016 N 324 "Об утверждении Комплексного плана мероприятий по дальнейшему снижению и учету материнской смертности в городе Москве", регламентирующего организацию аудита критических случаев (NM).

Анализировались сведения утвержденных форм первичной медицинской документации: медицинская карта амбулаторного больного ф.№ 025/у, индивидуальная карта беременной и родильницы ф.№ 111/у, история родов ф.№ 096/у, медицинская карта стационарного больного ф.№ 003/у, протокол вскрытия ф.№ 210, заключение ГУЗ МО «Патологоанатомическое бюро» по медицинской документации» формы № 013/у, учетная форма № 003/у-МС «Карта донесения о случае материнской смерти», протоколы Областных комиссий по родовспоможению с разборами случаев МС и тяжелых акушерских осложнений.

Методы статистического анализа. Статистический анализ данных выполняли при помощи программ Statistica 12.0, Microsoft Excel 2007.

Оценивались: n - число женщин; минимальное (Min) и максимальное (Max) значения (модуль программы Statistica 12.0: Descriptive Statistics (Описательная статистика) [54, 56, 105].

Межгрупповое (двух групп) сравненение количественных признаков производили после оценки типа их распределения в каждой группе (модуль программы Statistica 12.0: Distribution Fitting (Подгонка распределений). При выбороке с числом наблюдений 50 и менее (от 8 до 50) использовали критерий Шапиро – Уилка, при более 50 − Колмогорова – Смирнова и Лиллиефорса (его модификацию) (модуль программы Statistica 12.0: в закладке Normality, поле Distribution (Распределение) выбирали опцию Kolmogorov-Smirnov and Lilliefors test for normality (Тест Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса на нормальность) и Shapiro-Wilk’s W test (W-тест Шапиро-Уилка) [21, 67]. Нулевая гипотеза принималась (ототсутствовали отличия изучаемого распределения от

нормального), если значимость (p) проверки гипотезы превышала 0,05; отклонялась (распределение отличалось от нормального) при значимости p менее 0,05.

Количественные данные при наличии нормального распределения представлялись средним арифметическим (M) и стандартным отклоненим (SD) (модуль программы Statistica 12.0: Descriptive Statistics (Описательная статистика); при отсутствии ―медиана (Me) и 25-й (Q1) и 75-й (Q3) процентили, (квартили) (модуль программы Statistica 12.0: Descriptive Statistics (Nonparametric (Непараметрическая статистика) [21].

Значимость различий (p) оценивали при нормальности распределения вариаций и однородности дисперсий по t-критерию Стьюдента (модуль: Descriptive Statistics (Описательная статистика, закладка t-test independent, by group (независимый t-тест, для групп), при ненормальности распределения – U критерию Манна-Уитни (модуль программы Statistica 12.0: Nonparametrics (непараметрические данные), закладка Comparing two independent samples (groups) (сравнение двух независимых значений (групп).

Для оценки статистической взаимосвязи двух параметров между собой применяли корреляционный анализ (модуль программы Statistica 12.0: Descriptive Statistics (Описательная статистика)→Correlation matrices (Корреляцоонные матрицы). Силу взаимосвязи измеряли коэффициентом корреляции (r), показатель вероятности нулевой гипотезы (p). Сила корреляционной взаимосвязи классифицировалась как слабая при $r \leq 0,25$, умеренной (корреляция средней силы) – при $0,25< r< 0,75$; сильной – при $r \geq 0,75$ [213] .

Для оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора рассчитывался критерий хи-квадрат ($\chi 2$), при $n<10$ – $\chi 2$ с поправкой Йейтса (модуль программы Statistica 12.0: Descriptive Statistics (Описательная статистика), Tables and banners (Таблицы и баннеры), закладка Advanced (Дополнительно), Detailed two way tables (Детализированные двусторонние Таблицы), предварительно выбрав в Optins (Опции) критерий хи-квадрат (Pearson Chi-square), критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса (Yates).

Количественную интерпретацию тесноты связи фактора риска с исходом основывали на расчёте отношения шансов (ОШ) – результат деления шанса события в экспонированной фактором части выборки на шансы события в неэкспонированной части [22, 35, 46, 78].

Учитывали, что целевые выборки не отражают истинное состояние популяции с различным исходом (в исследовании случай-контроль, когортных клинических исследованиях невозможно установить отношение рисков и частоту возникновения событий. ОШ расценивали как способ выражения вероятности наступления исхода в группе. Шансы в группе (вероятность наступления исхода)/(вероятность ненаступления исхода) оценивали благодаря расчетам, представленным в Рисунке 2.5 и формуле 2.1.

	Фактор риска (предиктор)		
	Есть	Нет	
Наступление исхода	A	B	A+B
Ненаступление исхода	C	D	C+D
	A+C	B+D	A+C+B+D=N

Рисунок 2.5 – Способ оценки отношения шансов исхода

(2.1)

Интерпретация ОШ: исход вероятен в группе под воздействием фактора, чем при его отсутсвии (группа сравнения), если ОШ >1; при ОШ =1 фактор не ассоциирован с исходом. Значимость оценки ОШ основывалась на рассчете границы 95% доверительного интервала (95% ДИ) по формулам 2.2 и 2.3 для нахождения значения верхней границы 95% CI [20]:

95% ДИ для нижней границы: $e^{\ln(OR)-1,96\cdot\sqrt{\frac{1}{A}+\frac{1}{B}+\frac{1}{C}+\frac{1}{D}}}$ (2.2)

95% ДИ для нижней границы: $e^{\ln(OR)+1,96\cdot\sqrt{\frac{1}{A}+\frac{1}{B}+\frac{1}{C}+\frac{1}{D}}}$ (2.3)

При оценке факторов риска событий предполагали наличие ковариат – переменных, относихся к пациенту (пол, возраст и др.), способных быть как связанными, так и не связанными с изучаемым исходом. В случае связи ковариаты с фактором риска и исходом одновременно, ковариата считалась конфаундером, способным изменять (повысить или понизить) вероятность исхода [15, 22, 49, 145].

При оценке частот двух исходов, сопряженных с изучаемыми факторами (дискретными и непрерывными переменными), применяли метод логистической регрессии для бинарного отклика − логистическую регрессию [23, 32, 48, 54]. С учетом изучаемого предиктора применяли метод бинарной логистической регрессии (logit–модель) (модуль программы Statistica 12.0: Statistics (Статистика)→Advanced Lenear/ Non Linear Models (Усовершенствованные линейные /нелинейные модели)→Nonlinear Estimation (Нелинейное оценивание)→Quick logit regression (быстрая logit-регрессия). В логистической регрессии зависимая переменная (Y) является не непрерывной, а бинарной (т.е. имеет два значения, 0 и 1). Т.о. обозначали преременные отклика (исходы) («0» - один исход (например, NM), «1» - второй исход (например, MC), рассчитывая значения логистической функции (от 0 до 1); коэффициент регрессии β, указывали отношение шансов (ОШ), приводили уровень значимости (p). Значимость модели оценивали по значению уровня построенной модели (p) менее 0,05. Точность прогноза оценивали в процентах (%). Ключевой целью проведения данного анализа является найти коэффициенты (b1, b2, … bn) и константу (b0) уравнения логистической регрессии (формула 2.4):

$$y=exp(b0+b1*x1+...+bn*xn)/[1+exp(b0+b1*x1+...+bn*xn)] \quad (2.4),$$

где y − предсказанное значение,

b_0 – константа,

b_n – регрессионные коэффициенты,

x – значение предиктора.

Графическая демонстрация урованения логистической регрессии – сигмоида – представлена на Рисуне 2.6

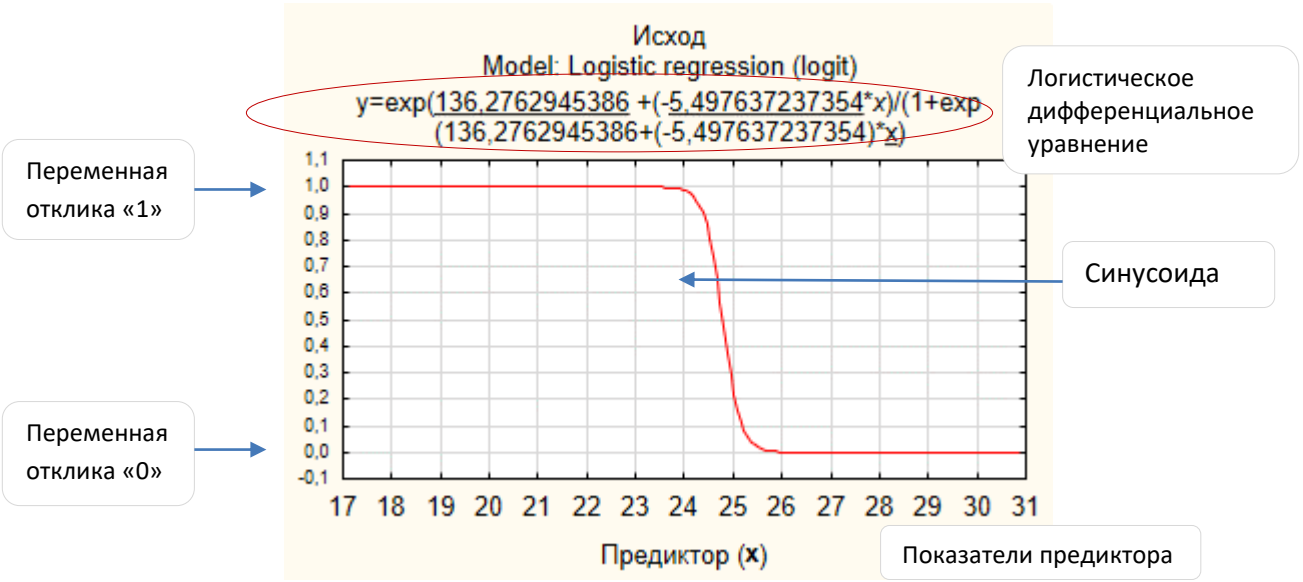


Рисунок 2.6 — Одномерная логистическая кривая. Пример (пояснения в тексте)

На Рисунке 2.6 видно, что значение предиктора «x=25» соответствует y=0,5 и является «пороговым», дифференцирующим два исхода. Значения предиктора более x>25 соответствуют y<0,5 (в данном примере – y=0), т.е. исходу с кодом «0»; значения предиктора более x<25 соответствуют y>0,5 (в данном примере – y=1), т.е. исходу с кодом «1».

При наличии предположений о том, что зависимая переменная является линейной функцией независимой (-ых) переменной (-ых), прибегали к методу линейной регрессии (модуль программы Microsoft Excel 2007): y=a+b1x1+b2 x2 +...+ bn xn, где x1 – значения независимых переменных, b1..n – коэффициенты линейной регрессии, a – константа.

Графическую демострацию динамики данных подкрепляли линеным трендом (модул программы Microsoft Excel 2007) (Рисунок 2.7).

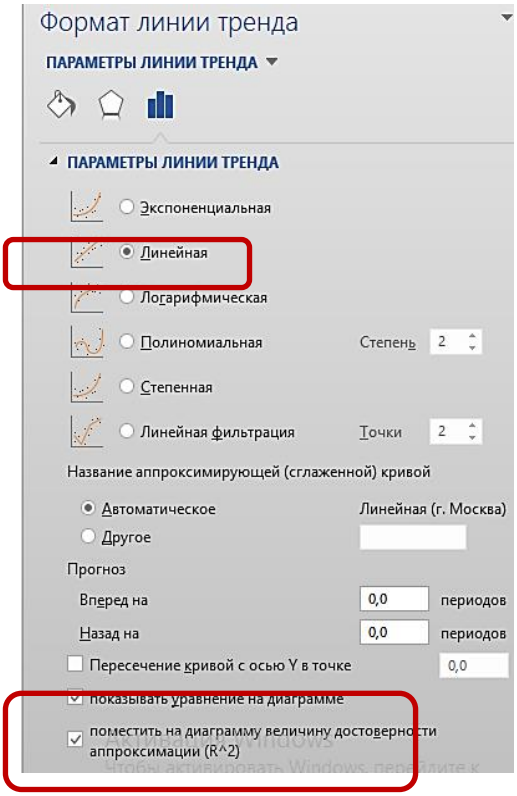


Рисунок 2.7 — Демонстрация выбора линии тренда при графическом отбражении динамики данных

Наклон линии линейной регрессии позволял определить направление тренда. Оценивали коэффициент детерминации (R^2): чем R^2 ближе к 1,0, тем более сильная зависимость между признаками.

Для разбивки множества потенциальных предикторов (признаков) на группы однородности прибегали к методу кластерного анализа − древовидной кластеризации − с предварительной стандартизацией данных (модуль программы Statistica 12.0: Multivariate Exploratory Techniques (многомерные исследовательские методы) → Cluster Analysis (кластерный анализ) → вкладка Quick → Joining tree clustering (древовидная кластеризация). Кластерный анализ – метод классификационного анализа, позволяющий разбить множества исследуемых признаков на однородные кластеры [13, 91]. Если признаки в количестве n гипотетически представить в виде точек в n-мерном пространстве, то сходство между ними определяется расстоянием между точками: чем меньше расстояние между объектами, тем они более схожи. Вычисляли Евклидово

расстояние – геометрическое расстояние в многомерном пространстве, наиболее популярную метрику.

Для объективной оценки различий групп использовали дискриминантный анализ – востребованный во многих сферах [39] способ классификации с применением обучающей выборки. Применяли анализ дискриминантных функций (модуль программы Statistica 12.0: Multivariate Exploratory Techniques (многомерные исследовательские методы) → Discriminant Function Analysis) (Анализ дискриминантной функции) и модели общего дискриминантного анализа (General Discriminant Analysis Models, GDA). При необходимости классификации данных, содержащих и непрерывные, и категориальные переменные, прибегали к GDA.

Получали функцию классификации для каждой сравниваемой группы. Функция классификации имела следующий вид:

$$f_i = \sum_j a_{ij} x_j + a_0$$

где *fi* - *i* -ая функция классификации,

xj - *j* -ый эффект плана,

aij - коэффициент *i* -ой функции классификации при *j* -ом эффекте плана,

a0 - свободный член.

Вероятный прогноз отнесили к группе, для которй функция классификации примала наибольшее значение. Анализируя матрицу классификации (опция «Матрица классификации») оценивали долю правильных ответов (точность прогноза, %).

Значимость дискриминации (различий) определяло значение лямбды Уилкса (чем ближе к 0, тем дискриминация лучше), значимость которого подтверждалась F-критерием и $p<0,05$; квадрат расстояния Махаланобиса и его статистическую значимость (p). Расстояние Махаланобиса определяет размеро эффекта, отражает различие между векторами и не зависит от масштаба; широко используется в задачах классификации. Расстояние Махаланобиса представляет

возможным определить, к какому из известных классов относится точка, для чего из матриц ковариаций всех классов выбирается класс с наименьшим D_M до точки. 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.

Поиск и оценку нелинейных связей между исходом и воздействием фактора (предиктора) основывали на анализе сенситивности (sensitivity analysis) модуля Automated Neural Networks (SANN) [8]. Обучали нейронные сети двух архитектур - радиальной базисной функции (RBF) и многослойного персептрона (MLP). Оценивали долю (%) правильных ответов при обучении, тестировании и валидации полученных нейронных сетей, значимой расценивали точность ответов более 80%.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

Проанализированы клинические и медикосоциальные характеристики женщин исследуемой когорты как потенциальные прегестационные предикторы исхода УЖС в акушерстве.

3.1 Возраст

Возраст пациенток когорты охватывал широкий диапазон (17 – 45 лет), но преобладал период расцвета (32,31±5,86 лет), у 30,3% – не достигал 30 лет (Рисунок 3.1, а). Умерших женщин отличал весьма молодой возраст (30,48±5,88 и 32,69±5,79 года, p=0,01), значимо меньше выживших после перенесенных критических состояний (Рисунок 3.1, б).

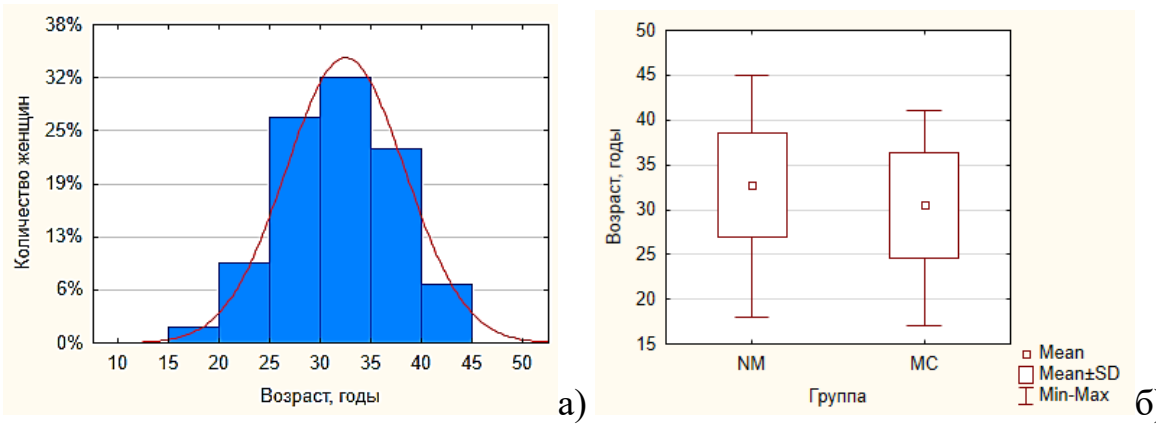
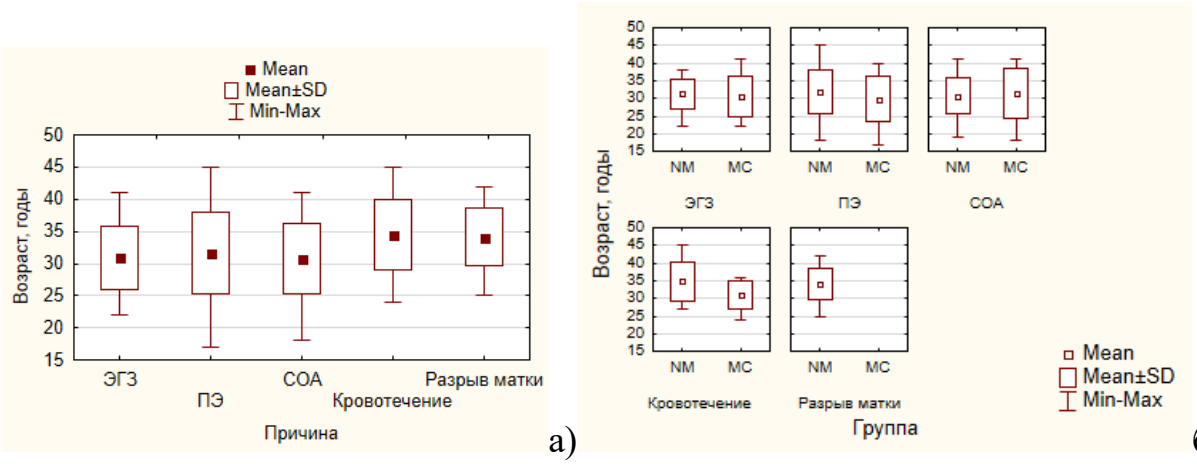


Рисунок 3.1 — Возраст женщин когорты (а) и при различном исходе УЖС (б)

Возраст различался при разных причинах УЖС (Таблица 3.1; Рисунок 3.2, а).



а) б)

Рисунок 3.2 — Возраст женщин при различных причинах (а) и исходе УЖС (б)

Таблица 3.1 - Множественное сравнение средних значений возраста при различных причинах УЖС

Причины M±SD	p				
	ЭГЗ	ПЭ	СОА	Кровотечение	Разрыв матки
ЭГЗ 30,93±6,33 года		0,58	0,9	0,003	0,03
ПЭ 31,62±6,33 года	0,58		0,38	0,001	0,1
СОА 30,78±5,41 года	0,9	0,38		0,0001	0,02
Кровотечение 34,43±5,43 года	0,003	0,001	0,0001		0,8
Разрыв матки 34,11±4,48 года	0,03	0,1	0,02	0,8	

Как видно из представленных данных, в когорте средний возраст 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, $p=0,61$) (Рисунок 3.2, б).

Следует акцентировать внимание на то, что 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) (Рисунок 3.3).

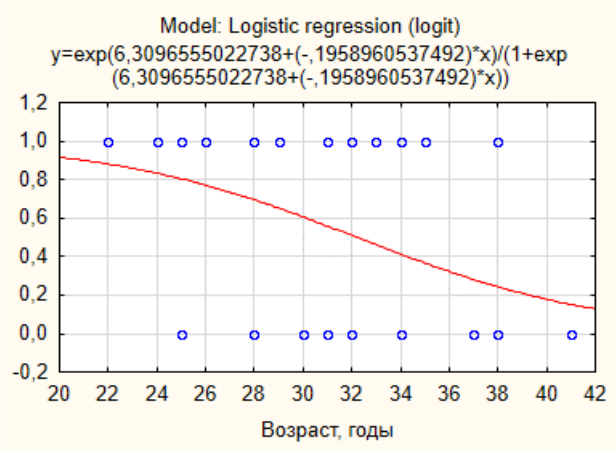


Рисунок 3.3 - Logit-модель дифференцировки наркозависимых; переменные отклика: 1 – наркозависимые; 0 – не наркозависимые; предиктор – возраст

Возраст ВИЧ-инфицированных и не инфицированных был сопоставим (30,26±4,55 и 32,47±5,93 лет, p=0,08).

Таким образом, возраст явился значимым, но не универсальным для всех причин прегестационным предиктором исхода УЖС. Значимо значимым оказался более молодой возраст умерших в сравнении с выжившими (30,48±5,88 и 32,69±5,79 года, p=0,01), более всего у наркозависимых (менее 32 лет, p=0,03, ОШ=2,57).

3.2 Место жительства

Оценена взаимосвязь места проживания с исходом УЖС в акушерстве (Рисунок 3.4).

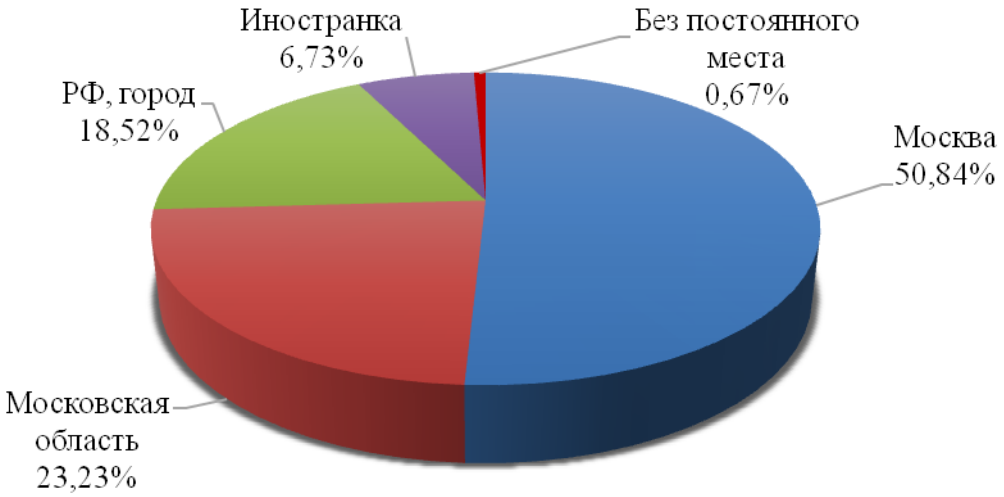


Рисунок 3.4 – Место жительства

Жительницы г. Москвы доминировали в когорте, составляя ½; в противовес иностранки составляли незначительную долю, БОМЖ – минимальную. Тем не менее, доля умерших иностранных гражданок оказалась выше ($\chi2=22,29$, $p<0,001$), а у БОМЖ та же, но статистически не значимая тенденция ($\chi2=1,37$, $p=0,24$) (Рисунок 3.5).

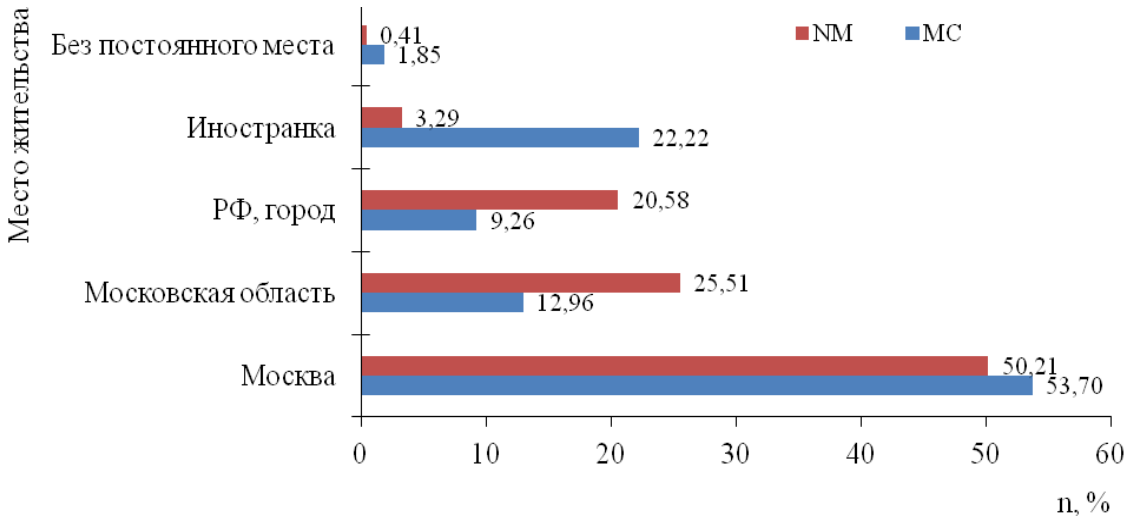


Рисунок 3.5 – Место жительства

Однако и место жительства являлось значимым фактором риска исхода не при всех причинах УЖС (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Место жительства

Исход	Группы	Абс./ %	г. Москва	МО	РФ, город	Иностранка	Без постоянного места
ПЭ							0
МС	I (n=22)	Абс.	11	4	2	5	0
		%	50	18,18	9,09	22,73	0
NM	II (n=100)	Абс.	24	35	39	2	0
		%	24	35	39	2	0
Значимость различий			$\chi2$=5,96, p=0,02	$\chi2$=1,64, p=0,20	$\chi2$=5,95, p=0,02	$\chi2$=10,75, p=0,002	0
Всего (n=122)		Абс.	35	39	41	7	0
		%	28,69	31,97	33,61	5,74	0
ЭГЗ							
МС	III (n=13)	Абс.	8	1	1	2	1
		%	61,64%	7,69	7,69	15,39	7,69
NM	IV (n=16)	Абс.	14	1	1	0	0
		%	87,5	6,25	6,25	0	0
Значимость различий			$\chi2$=1,41, p=0,24	$\chi2$=0,34, p=0,56	$\chi2$=0,34, p=0,56	$\chi2$=0,79, p=0,37	$\chi2$=0,01, p=0,92
Всего (n=29)		Абс.	22	2	2	2	1
		%	75,86	6,89	6,89	6,89	3,46
СОА							
МС	V (n=10)	Абс.	4	0	1	5	0
		%	40	0	10	50	0
NM	VI (n=50)	Абс.	33	6	4	6	1
		%	66	12	8	12	2
Значимость различий			$\chi2$=1,41, p=0,24	$\chi2$=0,33, p=0,57	$\chi2$=0,18, p=0,68	$\chi2$=5,7, p=0,02	$\chi2$=0,81, p=0,37
Всего (n=60)		Абс.	37	6	5	11	1

Исход	Группы	Абс./ %	г. Москва	МО	РФ, город	Иностранка	Без постоянного места
		%	61,67	10,00	8,33	18,33	1,67
Кровотечение							
МС	VII (n=9)	Абс.	6	2	1	0	0
		%	66,67	22,22	11,11	0	0
NM	VIII (n=77)	Абс.	51	20	6	0	0
		%	66,23	25,97	7,79	0	0
Значимость различий			$\chi2$=0,12, p=0,73	$\chi2$=0,03, p=0,87	$\chi2$=0,09, p=0,77	0	0
Всего (n=86)		Абс.	57	22	7	0	0
		%	66,28	25,58	8,14	0	0
Разрыв матки							
NM	XI (n=19)	Абс.	12	3	3	1	0
		%	63,16	15,79	15,79	5,26	0

Из Таблицы 3.2 следует, что по причине ПЭ МС преобладала у жительниц г. Москвы (50% и 24%, $\chi2=5,96$, $p=0,02$) и иностранных гражданок (22,73% и 2%, $\chi2=10,75$, $p=0,002$), в то время как NM – у жительниц городов РФ (39% и 9,09%, $\chi2=5,95$, $p=0,02$).

При ЭГЗ сопоставимая доля умерших и выживших были жительницами г. Москвы (61,64% и 87,5%, $\chi2=1,41$, $p=0,24$), а только при МС – республик Северного Кавказа и иностранными гражданками (15,39%, Киргизская Республика); 7,69% не имели определенного места жительства.

При СОА доля умерших и выживших жительниц г. Москвы была сопоставимой (40% и 66%, $\chi2=1,41$, $p=0,24$). Различие определяли жительницы иных стран (Украины, Республики Беларусь, Киргизиской Республики, Республики Узбекистан, Республики Армения), их количество также значимо преобладало при МС (50% и 12%, $\chi2=5,7$, $p=0,02$).

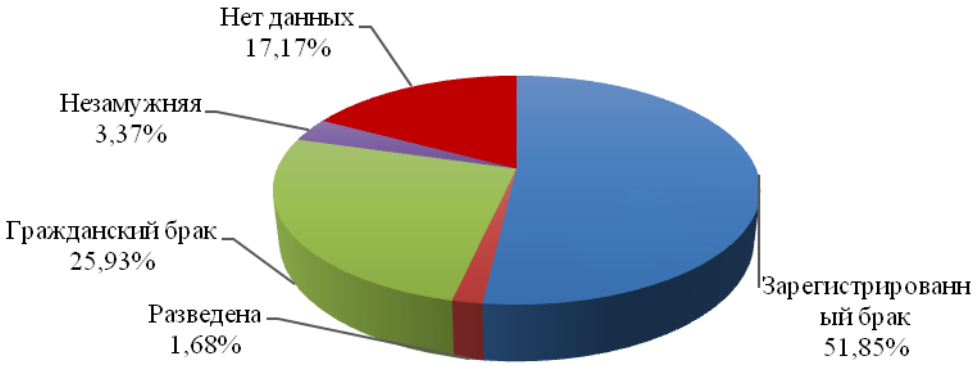
При кровотечении места жительства пациенток при обоих исходах не различались: доли жительниц г. Москвы ($\chi2=0,12$, $p=0,73$), МО ($\chi2=0,03$, $p=0,87$) и городов РФ ($\chi2=0,09$, $p=0,77$) были сопоставимы; иностранок и не имеющих определенного места жительства не было вообще.

В случаях разрыва матки доля жительниц г. Москвы была наибольшей - 63,16%, равно как в группах с ЭГЗ (75,86%), СОА (61,67%) и кровотечении (66,28%), но не ПЭ, при которой доля была минимальной (28,69%).

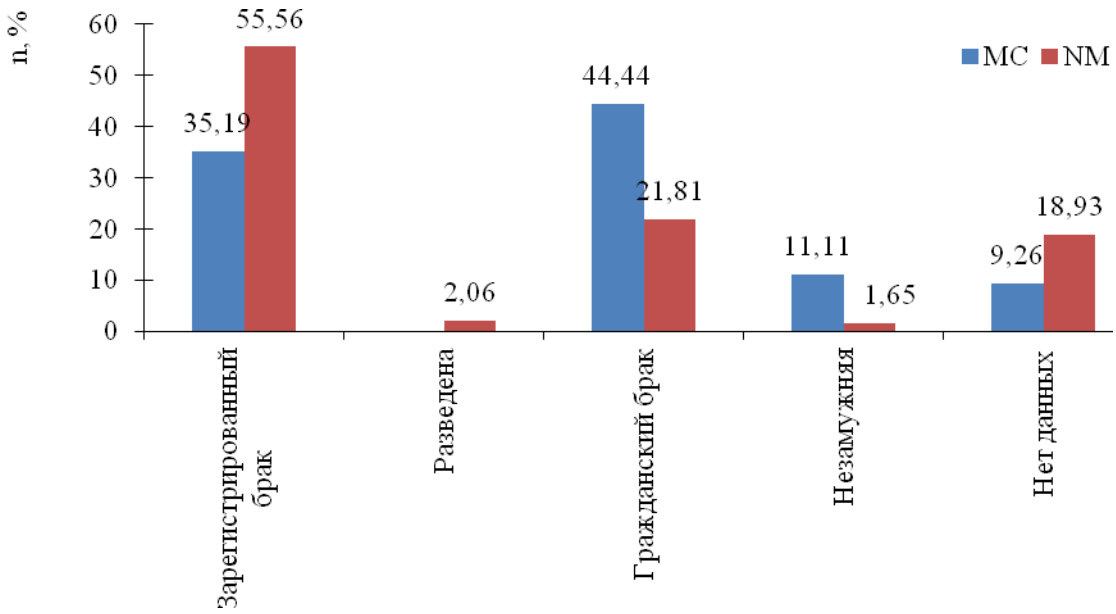
Таким образом, место жительства показано конфаундером МС в целом и с учетом их причин. Значимым отличием умерших явилось проживание в иной стране (ОШ=8,39, 95% ДИ=3,24-21,77), БОМЖ (тренд на повышение шанса МС (ОШ=4,57, 95% ДИ=0,28-74,17). Шанс МС повышает проживание в г. Москве при ПЭ (ОШ=3,17 (95%ДИ 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 в городах РФ (ОШ=6,39 (95%ДИ 1,42-28,89).

3.3 Семейное положение

Анализ семейного положения показал отсутствие зарегистрированного брака у ≈ ½ когорты, значимое преобладание умерших незамужних женщин (1,64% и 11,11%, $\chi 2=9,43$, $p=0,003$) (Рисунок 3.6).



а)



б)

Рисунок 3.6 – Семейное положение женщин когорты (а) и при различном исходе УЖС (б)

Сопряженность семейного положения с исходом во всей когорте и при каждой причине УЖС не отождествлялись (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Семейное положение

Исход	Группы	Абс./ %	Зарегистрированный брак	Разведена	Гражданский брак	Незамужняя	Нет данных
ПЭ							
МС	I (n=22)	Абс.	11	0	3	5	3
		%	50	0	13,67	22,72	13,64
NM	II (n=100)	Абс.	74	1	7	2	16
		%	74	1	7	2	16
Значимость различий			$\chi2$=4,92, p=0,03	$\chi2$=0,7, p=0,4	$\chi2$=0,358, p=0,55	$\chi2$=10,75, p=0,002	$\chi2$=0,002, p=0,96
Всего (n=122)		Абс.	85	1	10	7	19
		%	69,67	0,82	8,20	5,74	15,57
ЭГЗ							
МС	III (n=13)	Абс.	2	0	11	0	0
		%	15,38	0	84,62	0	0
NM	IV (n=16)	Абс.	2	0	0	00	14
		%	12,5	0	0		87,5
Значимость различий			$\chi2$=0,1, p=0,75		$\chi2$=18,37, p<0,001		$\chi2$=18,63, p<0,001
Всего (n=29)		Абс.	4	0	11	0	14
		%	13,79	0	37,93	0	48,28
СОА							
МС	V (n=10)	Абс.	1	0	6	1	2
		%	10	0	60	10	20
NM	VI (n=50)	Абс.	27	0	16	2	5

Исход	Группы	Абс./ %	Зарегистрированный брак	Разведена	Гражданский брак	Незамужняя	Нет данных
		%	54	0	32	4	10
Значимость различий			$\chi2$=4,84, p=0,03		$\chi2$=1,74, p=0,19	$\chi2$=0,0, p=1,0	$\chi2$=0,13, p=0,72
Всего (n=60)		Абс.	28	0	22	3	7
		%	46,67	0	36,67	5,00	11,67
Кровотечение							
МС	VII (n=9)	Абс.	5	0	4	0	0
		%	55,56	0	44,44	0	0
NM	VIII (n=77)	Абс.	32	4	30	0	11
		%	41,56	5,19	38,96	0	14,29
Значимость различий			$\chi2$=0,2, p=0,66	$\chi2$=0,02, p=0,89	$\chi2$=0,002, p=0,97		$\chi2$=0,47, p=0,49
Всего (n=86)		Абс.	37	4	34	0	11
		%	43,02	4,65	39,53	0	12,79
Разрыв матки							
NM	XI (n=19)	Абс.	10	2	4	2	1
		%	52,53	10,53	21,05	10,53	5,26

Из Таблицы 3.3 следует, что среди умерших по причине ПЭ доля незамужних женщин была значительно выше (22,72% и 2%, $\chi2$=10,75, p=0,002); зарегистрированный брак, как и во всей когорте, чаще отмечен при NM (50% и 74%, $\chi2$=4,92, p=0,03).

У большинства женщин с ЭГЗ сведения о семейном положении отсутствовали. Зарегистрированный брак при МС и NM был крайне малочисленным и сопоставимым по частоте (15,38% и 12,5%, $\chi2$=0,04, p=0,85); но гражданский брак отмечен только при МС (84,62% и 0%, $\chi2$=18,37, p<0,001).

СОА характеризовалась сопоставимой долей умерших и выживших, состоявших в гражданском браке (60% и 32%, $\chi2$=1,74, p=0,19) и незамужних (10% и 4%, $\chi2$=0,0, p=1,0); зарегистрированный брак, как во всей когорте, был существенно выше при NM (10% и 54%, $\chi2$=4,84, p=0,03).

Все умершие от кровотечения женщины состояли в браке, и доля умерших и выживших была сопоставима: при зарегистрированном – 55,56% и 41,56, ($\chi2$=0,2, p=0,66), при гражданском – 44,44% и 38,96%, ($\chi2$=0,002, p=0,97).

При разрыве матки наибольшая доля женщин (52,53%), как и при ПЭ (69,67%), приходилась на состоящих в зарегистрированном браке, отличаясь от СОА (46,67%) и кровотечений (41,56%) и особенно с ЭГЗ (12,5%).

Таким образом, семейное положение показано конфаундером исхода УЖС в акушерстве в целом и с учетом их причин. Значимо 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).

3.4 Социальное благополучие

Оценены социально обусловленные детерминанты заболеваемости и смертности населения, признанные мировым сообществом индикаторы социального неблагополучия, – ВИЧ-инфицирование, туберкулез, алкоголизм.

Социально неблагополучные женщины составили лишь 9,07% когорты, доля умерших превышала выживших несущественно (Рисунок 3.7, а).

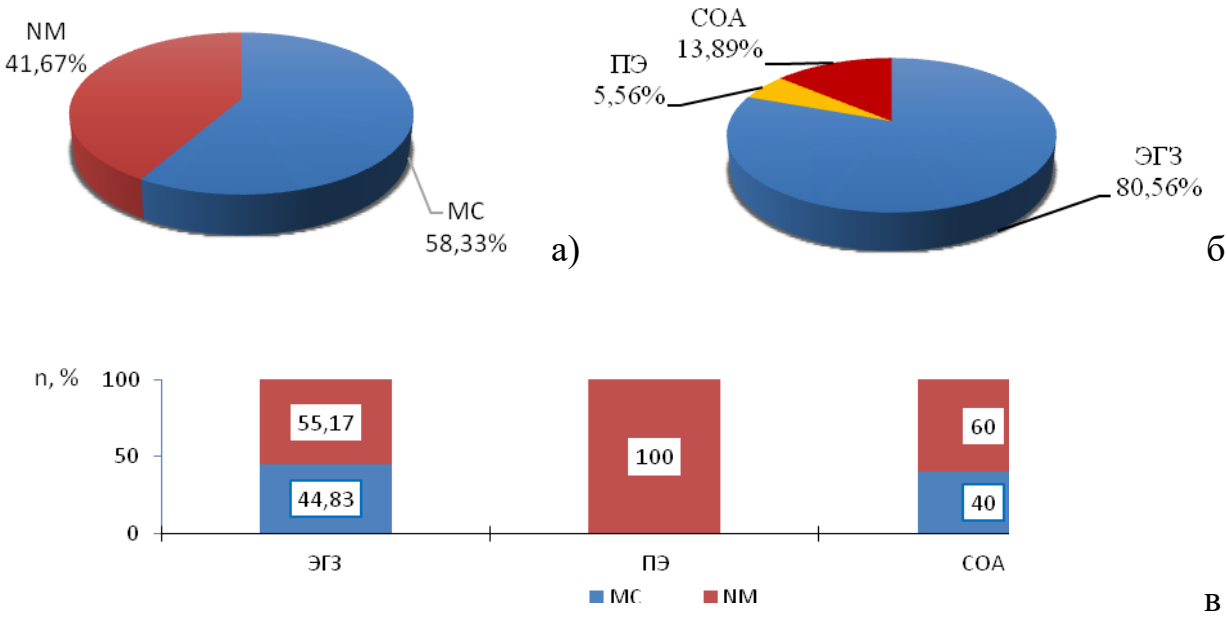
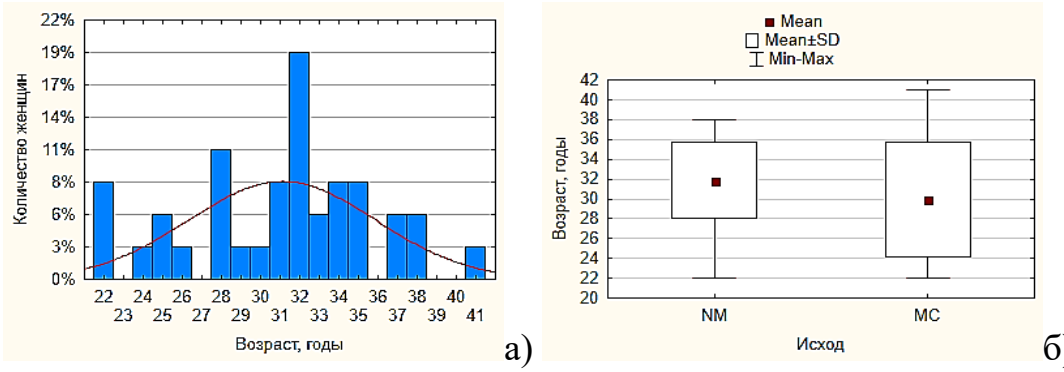


Рисунок 3.7 – Частота исходов (а) и причин (б) исходов при различных причинах УЖС (в) социально неблагополучных

Согласно Рисунку 3.7, только три причины превалировали у социально неблагополучных женщин при УЖС, среди которых доминировали ЭГЗ (80,56%), реже – СОА (13,89%) и крайне малочисленная ПЭ (5,56%) (Рисунок 3.7, б). Оба исхода с сопоставимой ($p>0,05$) частотой отмечены при ЭГЗ и СОА (Рисунок 3.7, в), МС преобладала несущественно. ПЭ при социальном неблагополучии отличал единственный исход УЖС – NM.

Представляла интерес роль возраста социально неблагополучных в дифференцировке исхода. Он, как во всей когорте, охватывал широкий диапазон (22–41 лет), и, в среднем, соответствовал периоду расцвета (31,06±4,75 года) (Рисунок 3.8, а).



а) б)

Рисунок 3.8 – Возрастной диапазон социально неблагополучных в когорте (а) и при различном исходе (б)

Рисунок 3.8 (б) наглядно демонстрирует отличие социально неблагополучных от когорты: сопоставимость возраста умерших с выжившими (29,93±5,76 и 31,86±3,83, p=0,23); при МС средний показатель не достигал 30-летнего рубежа. При различных причинах УЖС возраст был так же сопоставим (Таблица 3.4), но СОА (30,6±4,98 лет) и ПЭ (34,0±1,41 лет) разделяла наибольшая средняя возрастная дистанция.

Таблица 3.4 - Множественное сравнение различий средних значений возраста социально неблагополучных женщин при различных причинах

Причины M±SD	p		
	ЭГЗ	ПЭ	СОА
ЭГЗ 30,93±6,33 лет		0,39	0,89
ПЭ 34,0±1,41 лет	0,39		0,41
СОА 30,6±4,98 лет	0,89	0,41	

Анализ места жительства социально неблагополучных показал доминирование жительниц г. Москвы (77,78%) (Рисунок 3.9).

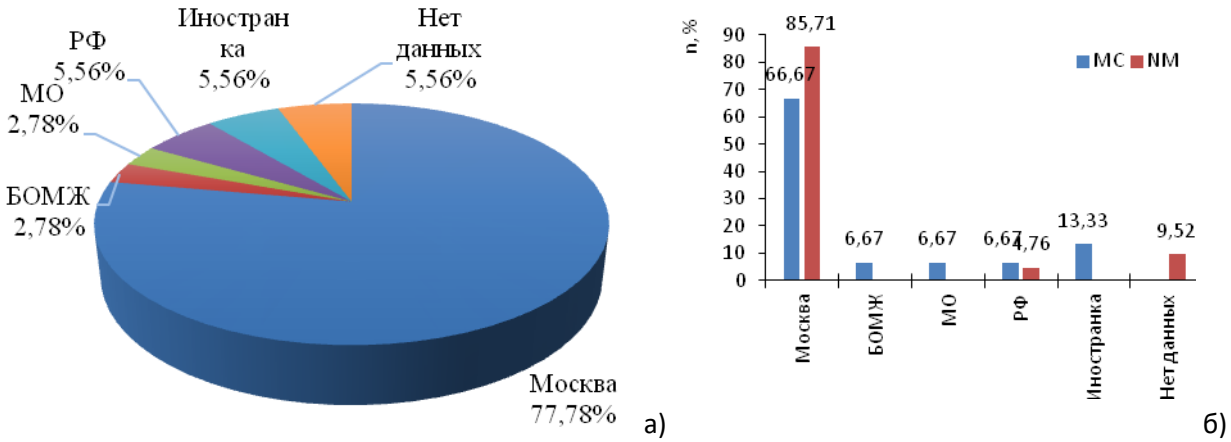


Рисунок 3.9 – Место жительства социально неблагополучных в когорте (а); при различном исходе УЖС (б)

Рисунок 3.9 демонстрирует отсутствие выживших социально неблагополучных женщин среди иностранок, жительниц МО и БОМЖ, в то время как у жительниц г. Москвы, РФ, при полном отсутствии сведений отмечены оба исхода – МС и NM. Нельзя не отметить отличие женщин с ПЭ и СОА – это исключительно жительницы г. Москвы, но при ЭГЗ – все варианты (г. Москва, МО, РФ, иная страна, БОМЖ, полное отсутствие данных).

Анализ семейного положения социально неблагополучных показал крайне низкую частоту (5,56%) зарегистрированного брака (Рисунок 3.10), отсутствие сведений о нем у ≈ ½ женщин - разительный контраст по когорте в целом.

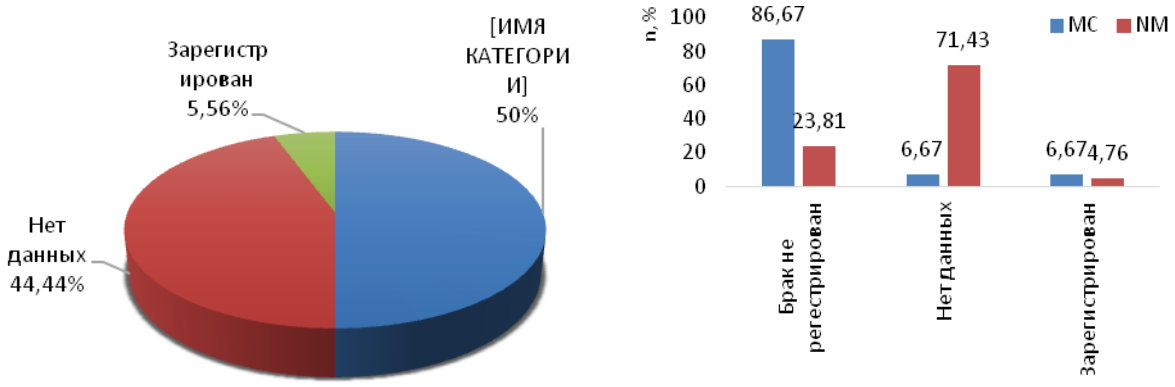


Рисунок 3.10 – Семейное положение социально неблагополучных в когорте (а) при различном исходе УЖС (б)

Очевидно, что при МС у социально неблагополучных женщин, как и во всей когорте, доминировал незарегистрированный брак (86,67% и 23,81%, $\chi2=11.429$, $p<0,001$), который был сопряжен с МС только при двух причинах: преобладал при ЭГЗ (84,62% и 25%, $\chi2=7,96$, $p=0,005$), отмечен чаще при СОА (100% и 33,33%, $\chi2=0,31$, $p=0,58$). При ПЭ ½ женщин состояла в зарегистрированном браке, у ½ – сведения отсутствовали.

ВИЧ-инфицирование, действительно, явилось «визитной карточкой» социально неблагополучных женщин, инфицированы были более 2/3 женщин, значительно реже - умершие (60% и 90,48%, $\chi2=4,70$, $p=0,03$ (Рисунок 3.11).

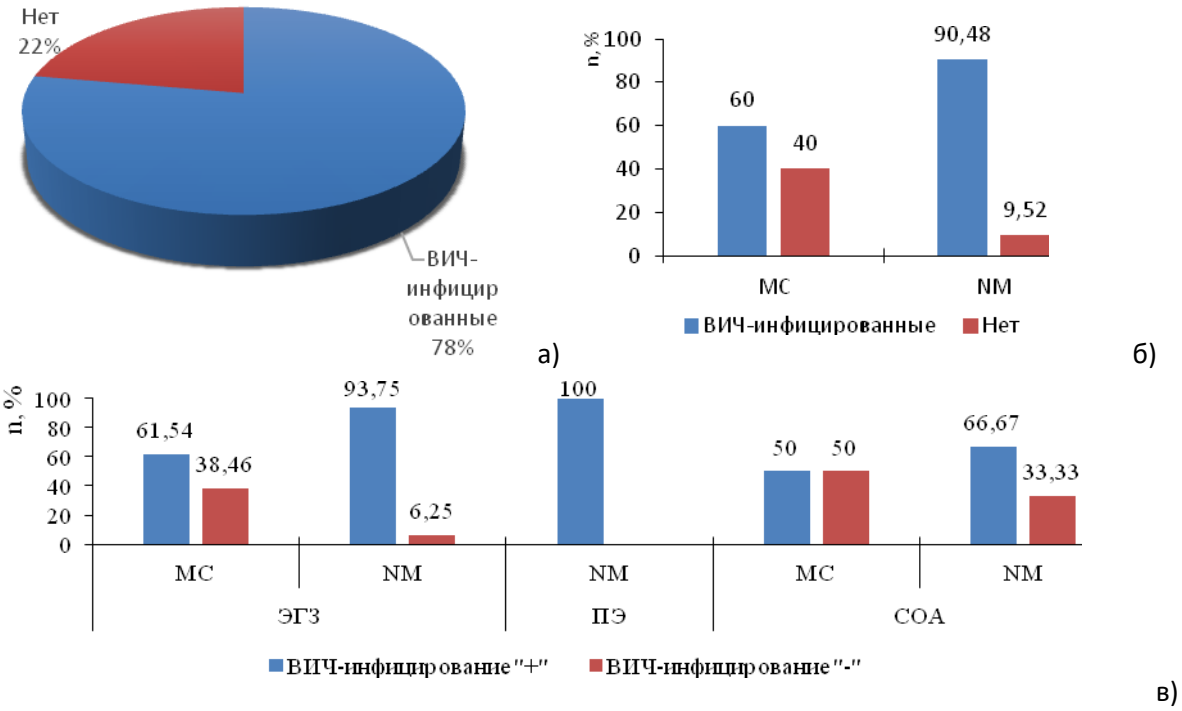


Рисунок 3.21 — ВИЧ-инфицирование социально неблагополучных в когорте (а); при различном исходе (б) и причинах (в) УЖС

Рисунок 3.21 графически демонстрирует доминирование ВИЧ-инфицирования у выживших, независимо от причин УЖС: абсолютное при ПЭ (с единственным исходом NM у данного контингента), но наименьшее - при СОА.

Наркозависимость оказалась вторым по частоте индикатором социального неблагополучия (44,44%), но первым – по сопряженности с исходом УЖС.

Наркозависимость, в отличие от ВИЧ-инфицирования, значительно чаще отличала МС (73,33% и 42,86%, χ2=3,29, p=0,07) (Рисунок 3.12).

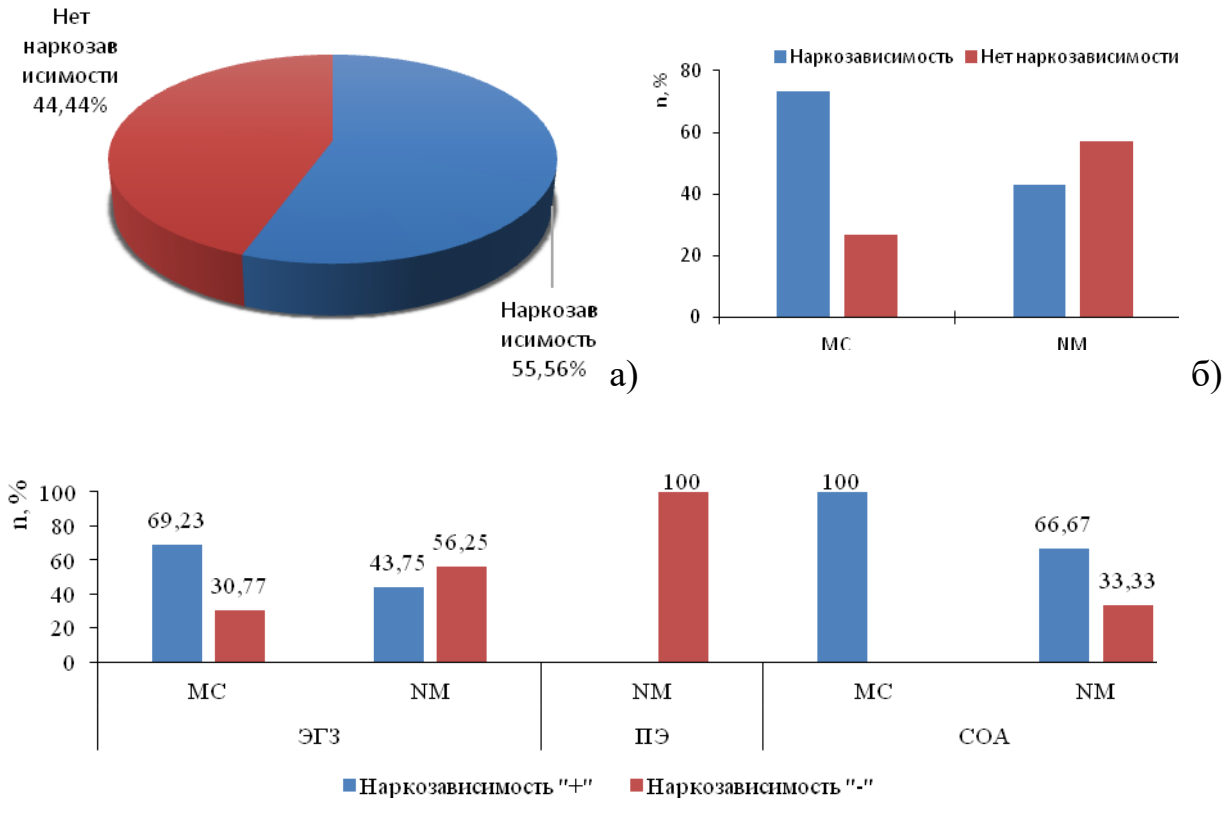


Рисунок 3.12 – Частота наркомании социально неблагополучных в когорте (а); при различном исходе (б) и причинах (в) УЖС

На Рисунке 3.12 отражена сопряженность наркомании с МС по разным причинам: доля умерших превышала таковую выживших при ЭГЗ (69,23% и 43,75%, χ2=0,99, p=0,32) и СОА (100% и 66,67%, χ2=0,05, p=0,82); при ПЭ наркозависимые отсутствовали.

Следует подчеркнуть, что 16,67% женщин данного контингента страдали полинаркоманией, но исключительно в группе с ЭГЗ, чаще - умерших (30,77% и 12,5%, χ2=1,30, p=0,25); алкоголизмом – 11,11%, также только при ЭГЗ, но чаще при NM (7,69% и 18,75%, χ2=0,13, p=0,75).

Обобщенные сведения, позволяющие сопоставить основные индикаторы социального неблагополучия с исходом УЖС при каждой причине, представлены на Рисунке 3.13, в Таблице 3.5.

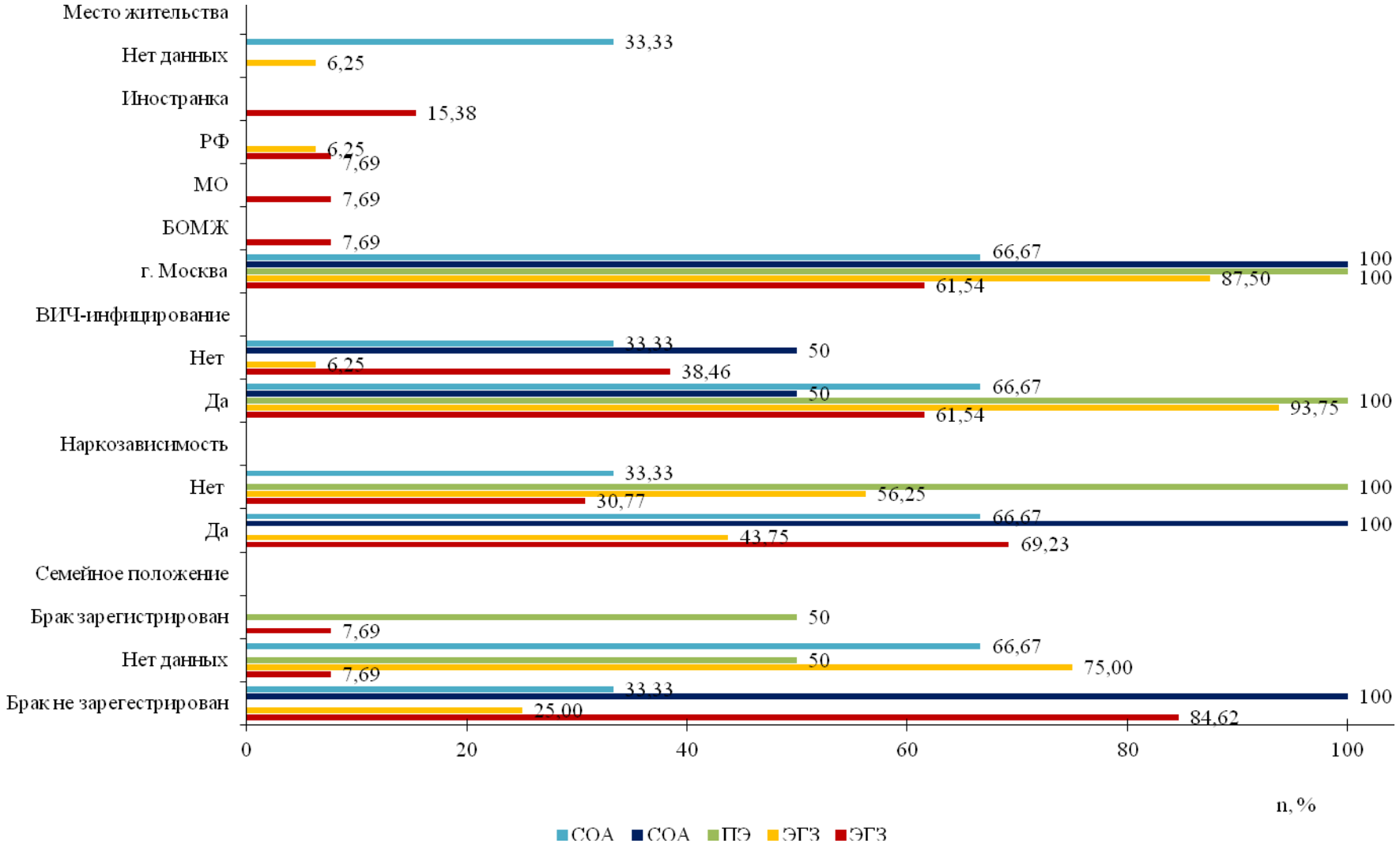


Рисунок 3.13 – Индикаторы социально неблагополучия

Таблица 3.5 – Исход УЖС при различной комбинации индикаторов социального неблагополучия

Причина	Место жительства	Семейное положение	Наркозависимость	ВИЧ	Исход				Всего	
					NM		MC			
					n	%	n	%	n	%
ЭГЗ	г. Москва	Брак не регистрирован	+	+	4	19,05	4	26,67	8	22,22
				–	0	0,00	2	13,33	2	5,56
			–	+	0	0,00	0	0,00	0	0,00
				–	0	0,00	1	6,67	1	2,78
		Нет данных	+	+	2	9,52	1	6,67	3	8,33
				–	1	4,76	0	0,00	1	2,78
			–	+	7	33,33	0	0,00	7	19,44
	БОМЖ	Брак не регистрирован	+	+	0	0,00	1	6,67	1	2,78
	МО	Брак не регистрирован	+	+	0	0,00	1	6,67	1	2,78
	РФ	Нет данных	–	+	1	4,76	0	0,00	1	2,78
		Зарегистрирован	–	+	0	0,00	1	6,67	1	2,78
	Иностранка	Брак не регистрирован	–	-	0	0,00	2	13,33	2	5,56
	Нет данных	Нет данных	–	+	1	4,76	0	0,00	1	2,78
				–	0	0,00	0	0,00	0	0,00
ПЭ	г. Москва	Нет данных	–	+	1	4,76	0	0,00	1	2,78
		Зарегистрирован	–	+	1	4,76	0	0,00	1	2,78
СОА	г. Москва	Брак не регистрирован	+	+	1	4,76	1	6,67	2	5,56
				–	0	0,00	1	6,67	1	2,78
		Нет данных	+	–	1	4,76	0	0,00	1	2,78
	Нет данных	Нет данных	–	+	1	4,76	0	0,00	1	2,78
Всего (абс.)					21	100,00	15	100,00	36	100,00

Таким образом, 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%). Значимую связь с МС определяет не регистрированный 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).

3.5 Гинекологические заболевания

Гинекологические заболевания в когорте выявлены у 55,56% женщин, не исключая дефект сбора информации первичной документации. С МС были значимо сопряжены только воспалительные болезни женских тазовых органов (20,37% и 7%, $\chi 2=0,21$, $p=0,65$) (Рисунок 3.14).

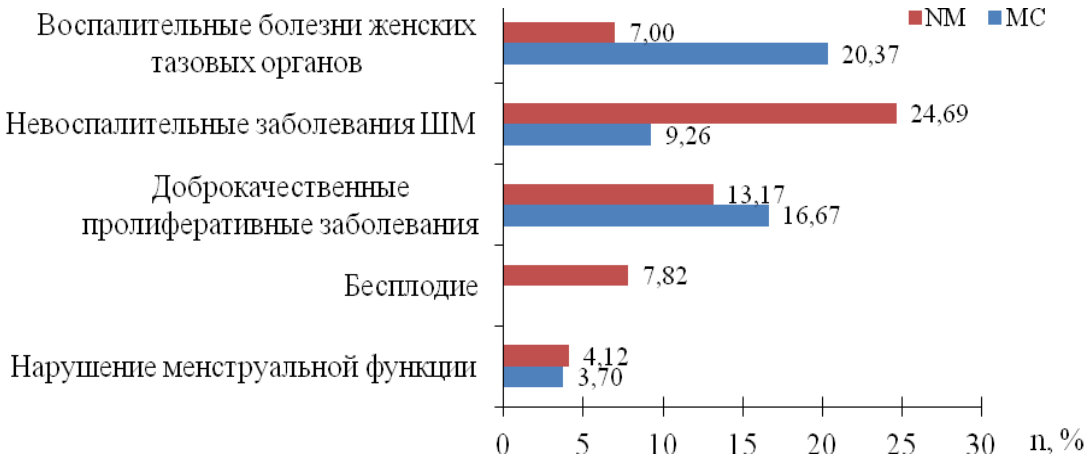


Рисунок 3.14 – Гинекологические заболевания

Сопряженность гинекологических заболеваний с исходом и причиной УЖС отсутствовала (Таблица 3.6), за исключением СОА, при которых хронические воспалительные болезни органов малого таза чаще сопровождали МС (9,09% и 4%, $\chi 2=0,21$, $p=0,65$).

Таблица 3.6 – Частота и структура гинекологических заболеваний

Исход	Группы	Абс./ %	Нарушение МФ	Бесплодие	Доброкачественные пролиферативные заболевания	Невоспалительные заболевания ШМ	Воспалительные болезни женских тазовых органов
ПЭ							
МС	I (n=22)	Абс.	0	0	3	1	2
		%	0	0	13,64	4,55	9,09
NM	II (n=100)	Абс.	3	4	2	13	4
		%	3	4	2	13	4
Значимость различий			$\chi2$=0,004, p=0,95	$\chi2$=0,09, p=0,77	$\chi2$=3,61, p=0,06	$\chi2$=0,57, p=0,45	$\chi2$=0,21, p=0,65
Всего (n=122)		Абс.	3	4	5	14	6
		%	2,46	3,28	4,10	11,48	4,92
ЭГЗ							
МС	III (n=13)	Абс.	1	0	1	1	5
		%	7,69	0	7,69	7,69	38,46
NM	IV (n=16)	Абс.	0	0	1	3	3
		%	0	0	6,25	18,75	18,75
Значимость различий			$\chi2$=0,01, p=0,92	0	$\chi2$=34, p=0,56	$\chi2$=10, p=0,75	$\chi2$=0,58, p=0,45
Всего (n=29)		Абс.	1	0	2	4	8
		%	3,45	0	6,90	13,79	27,59
СОА							
МС	V (n=10)	Абс.	0	0	1	1	2
		%	0	0	10	10	20
NM	VI (n=50)	Абс.	2	3	6	9	4
		%	4	6	12	18	8
Значимость различий			$\chi2$=0,1,	$\chi2$=0,0,	$\chi2$=0,13, p=0,72	$\chi2$=0,02, p=0,88	$\chi2$=0,33, p=0,56

			p=0,75	p=1,0			
Всего (n=60)		Абс.	2	3	7	10	6
		%	3,33	5,00	11,67	16,67	10,00
Кровотечение							
МС	VII (n=9)	Абс.	1	0	4	2	2
		%	11,11	0,00	44,44	22,22	22,22
NM	VIII (n=77)	Абс.	5	12	23	35	6
		%	6,49	15,58	29,87	45,45	7,79
Значимость различий			$\chi2$=0,03, p=0,86	$\chi2$=0,59, p=0,44	$\chi2$=0,26, p=0,61	$\chi2$=0,1, p=0,75	$\chi2$=0,65, p=0,42
Всего (n=86)		Абс.	6	12	27	37	8
		%	6,98	13,95	31,40	43,02	9,30
Разрыв матки							
NM	XI (n=19)	Абс.	0	0	4	5	6
		%	0	0	21,05	26,32	31,58

Примечание: МФ – менструальная функция; ШМ – шейка матки

Следует подчеркнуть значимость гинекологического анамнеза при разрыве матки. Нами было установлено, что лишь у 63,16% женщин данной группы имелись сведения о рубце на матке (после кесарева сечения, миомэктомии или их сочетания). У 36,84% соответственно, отсутствовали, но в анамнезе отмечены внутриматочные хирургические вмешательства (выскабливание стенок матки - раздельное диагностическое или после самопроизвольного выкидыша, артифициального аборта) (Рисунок 3.15).

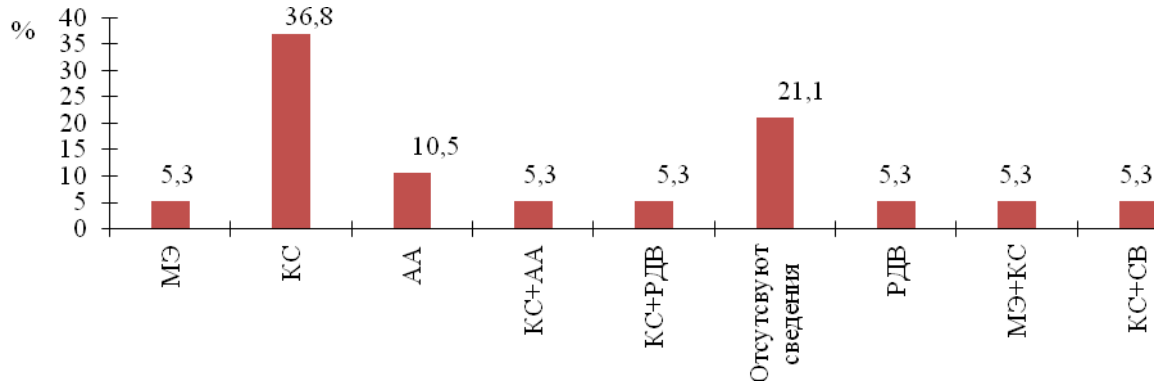


Рисунок 3.15 – Частота и структура перенесенных в анамнезе операций на матке.
Примечание: АА – артифициальный аборт, КС – кесарево сечение, МЭ – миомэктомия, РДВ – раздельное диагностическое выскабливание матки, СВ – выскабливание матки после самопроизвольного выкидыша

При отсутствии рубца на матке частота внутриматочных вмешательств (Рисунок 3.16) (артифициальных абортов ($\chi2=0,27$ $p=0,61$), выскабливания матки - раздельного диагностического ($\chi2=0,14$, $p=0,71$) или по причине самопроизвольного выкидыша ($\chi2=0,08$, $p=0,78$) была выше, но статистически незначимо.

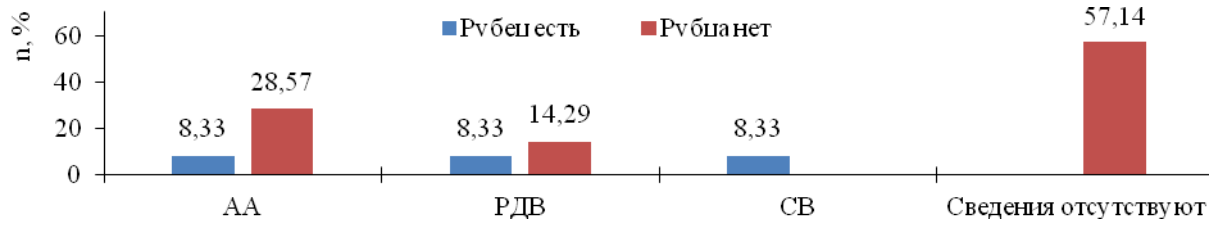


Рисунок 3.16 — Внутриматочные операции при наличии и отсутствии сведений о рубце на матке

Рисунок 3.16 демонстрирует отличие женщин без и с рубцом на матке – крайний дефицит сведений о ранее перенесенных внутриматочных вмешательствах (возможный дефект сбора или отсутствие информации в первичной документации, женщина затрудняется вспомнить и т.д.) (57,14% и 0%, $\chi2=5,59$, $p=0,02$).

Таким образом, гинекологический анамнез не показан универсальным конфаундером исхода УЖС в акушерстве. Значимую сопряженность с МС определяют воспалительные болезни женских тазовых 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).

3.6 Репродуктивный анамнез

Оценка репродуктивного анамнеза весомой сопряженности частоты первобеременных и первородящих (Таблица 3.7), числе репродуктивных событий (беременностей, родов, самопроизвольных выкидышей, артифициальных абортов) (Таблица 3.8) с исходом УЖС не показала, независимо от причин. Тем не менее, отмечена высокая доля первобеременных при МС и NM при ПЭ (27,7% и 49%, $\chi2=2,62$, $p=0,11$) и СОА (по 40%, $\chi2=0,13$, $p=0,72$). Первая беременность при разрыве матки отмечена у 15,79% женщин. КС в анамнезе с наибольшей частотой выявлено при кровотечении (53,49%) и разрыве матке (57,9%), контрастируя с таковой при ЭГЗ (20,69%) и особенно ПЭ (6,56%) и СОА (5%). Значимой сопряженности КС с исходом не выявлено при всех причинах, но при кровотечении его частота у выживших была в два раза выше (22,22% и 57,14%, $\chi2=2,67$, $p=0,10$).

Таблица 3.7 – Репродуктивный анамнез

Исход	Группы	Абс./%	Первобеременные	Первородящие	КС в анамнезе
ПЭ					
МС	I (n=22)	Абс.	6	9	2
		%	27,27	40,91	9,09
NМ	II (n=100)	Абс.	49	51	6
		%	49	51	6
Значимость различий			$\chi2$=2,62, p=0,11	$\chi2$=0,74, p=0,39	$\chi2$=0,003, p=0,96
ЭГЗ					
МС	III (n=13)	Абс.	3	7	3
		%	23,08	53,85	23,08
NМ	IV (n=16)	Абс.	3	8	3
		%	18,75	50	18,75
Значимость различий			$\chi2$=0,03, p=0,86	$\chi2$=0,03, p=0,87	$\chi2$=0,03, p=0,86
СОА					
МС	V (n=10)	Абс.	4	4	1
		%	40	40	10
NМ	VI (n=50)	Абс.	20	28	2
		%	40	56	4
Значимость различий			$\chi2$=0,13, p=0,72	$\chi2$=0,34, p=0,56	$\chi2$=0,0, p=1,0
Кровотечение					
МС	VII (n=9)	Абс.	2	3	2
		%	22,22	33,33	22,22
NМ	VIII (n=77)	Абс.	6	21	44
		%	7,79	27,27	57,14
Значимость различий			$\chi2$=0,65, p=0,42	$\chi2$=0,0, p=0,99	$\chi2$=2,67, p=0,10
Разрыв матки					
N	XI (n=19)	Абс.	3	2	11

M		%	15,79	10,53	57,9	

Таблица 3.8 – Частота и структура исходов предыдущих беременностей

Исход	Группы	Количество	Число беременностей	Число родов	Число самопроизвольных выкидышей	Число артифициальных абортов
ПЭ						
МС	I (n=22)	M±m	2,86±4,91	2,31±1,25	2,25±2,5	3,33±0,97
		Min-max	0-23	0-4	0-6	0-11
NM	II (n=100)	M±m	2,11±1,39	1,71±0,83	1,0±0,82	1,35±0,97
		Min-max	0-6	0-4	0-3	0-4
Значимость различий			p=0,19	p=0,06	p=0,12	p=0,06
ЭГЗ						
МС	III (n=13)	M±m	3,5±2,39	2,5±1,52	1,5±0,75	1,86±1,07
		Min-max	0-9	1-5	1-2	1-4
NM	IV (n=16)	M±m	3,14±2,11	2,5±2,0	1,0	2,25±2,5
		Min-max	0-8	1-6	1-1	1-6
Значимость различий			p=0,69	p=1,0	p=0,18	p=0,72
СОА						
МС	V (n=10)	M±m	2,6±2,5	2,2±1,64	1,0	2,0±1,73
		Min-max	1-9	1-5	1-1	1-4
NM	VI (n=50)	M±m	2,36±1,74	1,55±0,95	1,75±1,06	1,33±0,52
		Min-max	1-8	1-4	1-4	1-2
Значимость различий			p=0,71	p=0,25	p=0,51	p=0,39
Кровотечение						
МС	VII (n=9)	M±m	3,25±1,91	2,4±1,95	1,0	1,33±0,58
		Min-max	1-6	1-5	1-1	1-2
NM	VIII (n=77)	M±m	4,46±2,24	1,60±0,67	1,5±0,52	1,8±1,11
		Min-max	1-8	1-3	1-2	1-4
Значимость различий			p=0,15	p=0,054	p=0,37	p=0,48
Разрыв матки						
NM	XI (n=19)	M±m	3,06±2,79	2,26±2,6	1	0,19±0,54

		Min-max	0-12	0-12	1-1	0-2

Репродуктивный анамнез не сопряжен с исходом УЖС, независимо от причины, хотя: частота первобеременных с ПЭ и СОА в Московском мегаполисе достигала 40%; первая беременность 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).

3.7 Экстрагенитальная заболеваемость

ЭГЗ у женщин с одноименной группой причин УЖС в акушерстве, характеризовались не только спектром, но и исключительной тяжестью (Рисунок 3.17).

Рисунок 3.17 – Частота и структура ЭГЗ у женщин с одноименной причиной УЖС

При других причинах УЖС выявлена не акушерская/ экстрагенитальная заболеваемость (сердечно-сосудистой, эндокринной, мочевыделительной, гастроинтестинальной нервной и пр. систем): у доминирующего числа женщин с ПЭ и абсолютного – с СОА, но только ≈ у 1/2 – с кровотечением и разрывом матки (Рисунок 3.18).

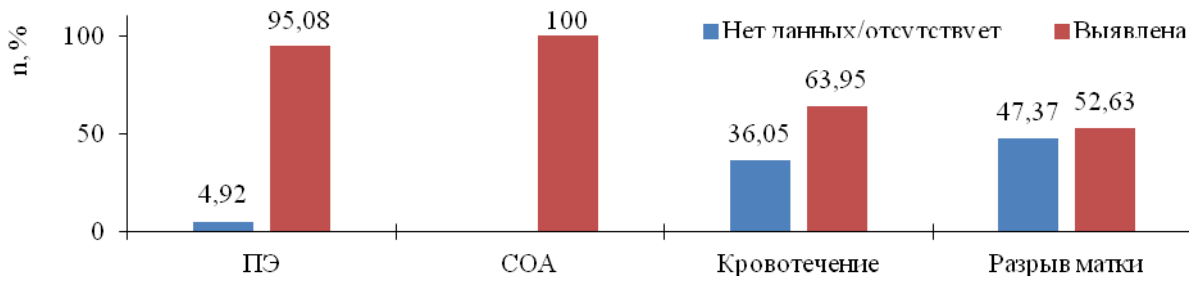


Рисунок 3.18 – Частота выявления ЭГЗ при различных причинах УЖС

Проанализирована сопряженность ЭГЗ с исходом УЖС по различным причинам.

Женщины с ПЭ характеризовались не только крайне низкой частотой ЭГЗ (Таблица 3.9), но ее сопоставимостью ($p>0,05$) у умерших и выживших при наличии болезней органов дыхания ($p=0,6$), эндокринной системы ($p=0,81$), нервной системы ($p=0,81$), инфекционных болезней ($p=0,77$). Эссенциальная (первичная) гипертензия, равно как и иные болезни системы кровообращения, выявлялись при МС и NM с сопоставимой частотой (13,64% и 17%, $p=0,95$). Умерших при ПЭ отличала значительно бОльшая частота болезней мочевой системы (хронический пиелонефрит, интерстициальный нефрит, мочекаменная болезнь, поликистоз почки (40,91% и 16%, $p=0,02$) и органов пищеварения (хронический панкреатит, гастрит, гастродуоденит (соответственно 22,72% и 6%, $p=0,04$).

ЭГЗ женщин с социальным неблагополучием отличалась не только тяжестью, но и специфичностью (Таблица 3.10). Обращает внимание преобладание в условиях мегаполиса выживших с ВИЧ-инфицированием, даже приа 4 ст. заболевания, прогрессирование СПИД на фоне антиретровирусной терапии, (93,75% и 61,54%, $\chi2=2,79$, $p=0,096$).

Таблица 3.10 отражает спектр исключительно тяжелых ЭГЗ, ассоциированных с социальным неблагополучием в Московском мегаполисе, но сопоставимое число умерших и выживших ($p>0,05$).

СОА сопровождались малочисленной, но разнообразной ЭГЗ, сопоставимой по частоте ($p>0,05$) при МС и NM (Таблица 3.11). При СОА значимая сопряженность с исходом УЖС отсутствовала.

Таблица 3.9 - ЭГЗ при ПЭ

Нозологическая формулировка диагноза заболевания (состояния) (код МКБ)	МС (n=22)		NM (n=100)		p
	n	%	n	%	
Нет данных	1	4,55	5	5	$\chi2$=0,21, p=0,65
Отсутствует	5	22,72	24	24	$\chi2$=0,2, p=0,88
Болезни органов дыхания (хр. тонзиллит (J35), гайморит (J34), БА (J45), Хр. бронхит (J40), ОРВИ (J11)	1	4,55	11	11	$\chi2$=0,28, p=0,6
Болезни глаза (миопия) (H52.1)	3	13,64	12	12	$\chi2$=0,02, p=0,88
Болезни системы кровообращения (всего)	4	18,18	27	27	$\chi2$=0,35, p=0,56
Болезни системы кровообращения (Эссенциальная [первичная] гипертензия (I10),	3	13,64	17	17	$\chi2$=0,005, p=0,95
Болезни системы кровообращения другие (пролапс митрального клапана (I34.1), варикозное расширение вен нижних конечностей без язвы или воспаления (I83.9), аневризма внутренней сонной артерии (I72)	1	4,55	10	10	$\chi2$=0,16, p=0,69
Болезни эндокринной системы (узловой эутиреоидный зоб (E04.9), инсулинзависимый сахарный диабет (E10)	1	4,55	6	6	$\chi2$=0,06, p=0,81
Болезни мочевой системы (хр. пиелонефрит, интерстициальный нефрит (N11), МКБ (N20-N23), кистозная болезнь почек (Q61)	9	40,91	16	16	$\chi2$=5,42, p=0,02
Инфекционные и паразитарные болезни (туберкулез, Lues, ВИЧ (A00-B99), гепатит (A, C) (B15, B18)	нет	нет	4	4	$\chi2$=0,09, p=0,77
Болезни органов пищеварения (хронический панкреатит (K86.1), хронический гастрит, гастродуоденит (K29)	5	22,72	6	6	$\chi2$=4,28, p=0,04
Болезни нервной системы (расстройства вегетативной [автономной] нервной системы (G90), эпилеписи (G40), киста головного мозга (G93.0), ЧМ травма (сотрясение ГМ) (S06.0)	1	4,55	6	6	$\chi2$=0,06, p=0,81

Таблица 3.10 – Частота и структура ЭГЗ при социальном неблагополучии

Осложнения	МС (n=13)		NM (n=16)		Всего (n=29)		p
	n	%	n	%	n	%	
ВИЧ-инфекция	8	61,54	15	93,75	23	79,31	$\chi2=2,79$, $p=0,096$
Хронический вирусный гепатит С	5	38,46	9	56,25	16	55,17	$\chi2=0,34$, $p=0,56$
Саркома Капоши генерализованная	1	7,69	1	6,25	2	6,9	$\chi2=0,34$, $p=0,56$
Гигантская напряженная киста левого легкого	1	7,69	0	0	1	3,45	$\chi2=0,01$, $p=0,92$
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	0	0	1	6,25	1	3,45	$\chi2=0,01$, $p=0,92$
Кандидоз (орофарингеальный, эзофагиальный)	0	0	2	12,5	2	6,9	$\chi2=0,34$, $p=0,56$
Распространенная герпетическая инфекция	0	0	1	6,25	1	3,45	$\chi2=0,01$, $p=0,92$
Опоясывающий лишай	0	0	1	6,25	1	3,45	$\chi2=0,01$, $p=0,92$
ЦМВИ	0	0	2	12,5	2	6,9	$\chi2=0,34$, $p=0,56$
Микобактериоз	0	0	1	6,25	1	3,45	$\chi2=0,01$, $p=0,92$
Полиартрит с болевым синдромом	0	0	1	6,25	1	3,45	$\chi2=0,01$, $p=0,92$
Инфекционный эндокардит	0	0	1	6,25	1	3,45	$\chi2=0,01$, $p=0,92$
Сахарный диабет 1 типа, впервые выявленный, тяжелое течение	0	0	1	6,25	1	3,45	$\chi2=0,01$, $p=0,92$
Рак шейки матки T1бN1M0	0	0	1	6,25	1	3,45	$\chi2=0,01$, $p=0,92$
Гнойный гестационный пиелонефрит с формированием апостематоза	0	0	1	6,25	1	3,45	$\chi2=0,01$, $p=0,92$

Примечание: ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция

Таблица 3.11 – Частота и структура ЭГЗ при СОА

Код МКБ	Нозологическая формулировка диагнозов заболевания (состояния)	МС		NM		p
		n	%	n	%	
Болезни органов дыхания						
J35	Хронический тонзиллит	1	10	5	10	$\chi2$=0,33, p=0,56
J34	Хронический гайморит	0	0	1	2	$\chi2$=0,81, p=0,37
J40	Хронический бронхит	0	0	2	4	$\chi2$=0,1, p=0,75
J11	ОРВИ	7	70	43	86	$\chi2$=0,6, p=0,44
S21.1	Травма грудной клетки (ранение)	1	10	0	0	$\chi2$=0,81, p=0,37
Болезни системы кровообращения						
I10	Эссенциальная [первичная] гипертензия	0	0	3	6	$\chi2$=0,0, p=1,0
I34.1	Пролапс митрального клапана	1	10	0	0	$\chi2$=0,81, p=0,37
I83.9	Варикозное расширение вен нижних конечностей без язвы или воспаления	0	0	2	4	$\chi2$=0,1, p=0,75
I05-I09	Комбинированный порок сердца ревматического генеза: стеноз и недостаточность митрального клапана III степени, недостаточность трикуспидального клапана III ст.	1	10	0	0	$\chi2$=0,81, p=0,37
Болезни эндокринной системы						
E04.9	Узловой эутиреоидный зоб	1	10	0	0	$\chi2$=0,81, p=0,37
E02	Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности	0	0	1	2	$\chi2$=0,81, p=0,37
Болезни мочевой системы						
N11.1	Хр. пиелонефрит	1	10	5	10	$\chi2$=0,33, p=0,56
N10	Острый пиелонефрит	0	0	2	4	$\chi2$=0,1, p=0,75
N20.9	Мочекаменная болезнь	0	0	2	4	$\chi2$=0,1, p=0,75
N30.0	Острый цистит	0	0	7	14	$\chi2$=0,52, p=0,47

Код МКБ	Нозологическая формулировка диагнозов заболевания (состояния)	МС		NM		p
		n	%	n	%	
Инфекционные и паразитарные болезни						
B20	ВИЧ	1	10	2	4	$\chi2$=0,0, p=1,0
B16, B18.2	Гепатит (B, C)	2	20	5	10	$\chi2$=0,13, p=0,72
Болезни органов пищеварения						
K86.1	Хронический панкреатит	0	0	3	6	$\chi2$=0,0, p=1,0
K29.5	Хронический гастрит	1	10	7	14	$\chi2$=0,03, p=0,87
K29	Хронический гастродуоденит	0	0	2	4	$\chi2$=0,1, p=0,75
K80	Желчекаменная болезнь	0	0	1	2	$\chi2$=0,81, p=0,37
K25	Язва желудка	0	0	1	2	$\chi2$=0,81, p=0,37
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм						
D50	Анемия	1	10	0	0	$\chi2$=0,81, p=0,37
Болезни нервной системы						
G51	Неврит лицевого нерва	0	0	1	2	$\chi2$=0,81, p=0,37
G80	Церебральный паралич	0	0	1	2	$\chi2$=0,81, p=0,37
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани						
M13.0	Полиартрит неуточненный	1	10	0	0	$\chi2$=0,81, p=0,37
M41	Сколиоз	0	0	2	4	$\chi2$=0,1, p=0,75
Болезни глаза						
H52.1	Миопия	0	0	7	14	$\chi2$=0,52, p=0,47

При кровотечении, как и при СОА, частота ЭГЗ была низкой, сопряженности с исходом так же не установлено (p>0,05) (Таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Частота и структура ЭГЗ при кровотечении

Нозологическая формулировка диагнозов заболевания (состояния) (код МКБ-Х)	МС (n=9)		NM (n=77)		p
	n	%	n	%	
Нет данных/отсутствует	3	33,33	29	37,66	$\chi2$=0,01, p=0,91
Болезни органов дыхания (хр. тонзиллит (J35), гайморит (J34), БА (J45), Хр. бронхит (J40)	1	11,11	5	6,49	$\chi2$=0,03, p=0,86
Болезни глаза (миопия) (H52.1)	1	11,11	10	12,99	$\chi2$=01,4, p=0,71
Болезни системы кровообращения (пролапс митрального клапана) (I34.1)	1	11,11	9	11,69	$\chi2$=0,25, p=0,62
Болезни эндокринной системы (узловой эутиреоидный зоб) (E04.9)	1	11,11	7	9,09	$\chi2$=0,17, p=0,68
Болезни мочевой системы (хр. пиелонефрит, интерстициальный нефрит (N11), МКБ (N20-N23), кистозная болезнь почек (Q61)	1	11,11	11	14,29	$\chi2$=0,06, p=0,8
Болезни органов пищеварения (хронический панкреатит (K86.1), хронический гастрит, гастродуоденит (K29)	2	22,22	10	12,99	$\chi2$=0,06, p=0,08
Расстройства вегетативной [автономной] нервной системы (G90)	1	11,11	7	9,09	$\chi2$=0,17, p=0,68

Разрыв матки демонстрировал наименьшее разнообразие ЭГЗ, крайне низкую частоту, ее полное отсутствие почти у ½ (Таблица 3.13).

Таблица 3.13 - Частота и структура ЭГЗ при разрыве матки

Нозологическая формулировка диагнозов заболевания (состояния)	NM (n=19)	
	n	%
Отсутствует	9	47,37
Болезни органов дыхания (хр. тонзиллит (J35), гайморит (J34), БА (J45), Хр. бронхит (J40)	2	10,53
Болезни глаза (миопия) (H52.1)	1	5,26
Болезни системы кровообращения (пролапс митрального клапана) (I34.1)	1	5,26
Болезни мочевой системы (хр. пиелонефрит, интерстициальный нефрит (N11), МКБ (N20-N23), Кистозная болезнь почек (Q61)	2	10,53
Болезни органов пищеварения (хронический панкреатит (K86.1), хронический гастрит, гастродуоденит (K29)	2	10,53
Расстройства вегетативной [автономной] нервной системы (G90)	2	10,53

Таким образом, ЭГЗ не представлена облигатным прегестационным конфаундером исхода УЖС, несмотря на значимую сопряженность с индикаторами социального неблагополучия, указанными ранее (наркоманией, алкоголизмом, ВИЧ-инфицированием). Значимую 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).

3.8 Прегестационные весовые характеристики

Индекс массы тела (ИМТ) в когорте характеризовался широким диапазоном (16,14 – 45), в среднем составлял 26,45±5,38, у более ½ женщин не достигал 25 (Рисунок 3.19, а).

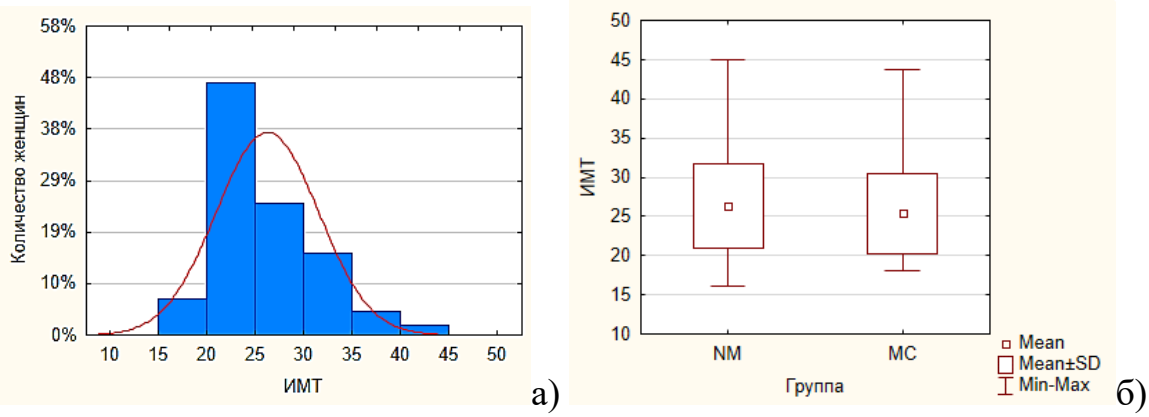


Рисунок 3.19 – ИМТ когорты (а) и при различном исходе ЖС (б)

Рисунок 3.19 (б) демонстрирует сопоставимость ИМТ умерших и выживших (25,37±5,04 и 26,32±5,33, p=0,28), Рисунок 3.20 - его различие в зависимости от причины УЖС.

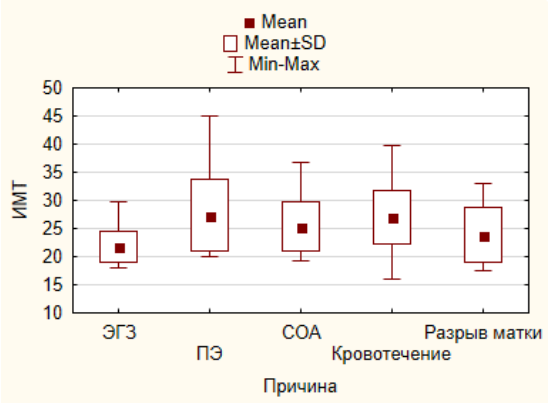


Рисунок 3.20 –ИМТ при различных причинах УЖС

Основной контраст значений ИМТ отмечен между ЭГЗ и ПЭ. Проанализирована множественность различий (p<0,05, p<0,01, p<0,001) ИМТ при различных причинах УЖС, независимо от исхода (Таблица 3.14).

Таблица 3.14 - Множественное сравнение различий средних значений ИМТ при различных причинах УЖС

ИМТ M±SD	p				
	ЭГЗ	ПЭ	СОА	Кровотечение	Разрыв матки
ЭГЗ 21,70±2,78		0,0003	0,001	0,00001	0,16
ПЭ 27,40±6,38	0,0003		0,06	0,68	0,14
СОА 25,35±4,36	0,001	0,06		0,055	0, 39
Кровотечение 26,99±4,80	0,00001	0,68	0,055		0,81
Разрыв матки 23,88±4,96	0,16	0,14	0,39	0,81	

Из Таблицы 3.14 следует, что ЭГЗ оказалась единственной причиной УЖС с множественностью различий ИМТ: у женщин с ПЭ, кровотечением и СОА, но не разрывом матки. ИМТ при разрыве матки, наоборот, занял «нейтральную» позицию в линейке значений, был сопоставимым (p>0,05) со всеми другими причинами.

ИМТ не дифференцировал исход УЖС (МС и NM) при всех причинах (при ЭГЗ 21,93±3,57 и 21,37±1,19, p=0,68; при ПЭ 27,45±5,35 и 27,36±7,08, p=0,96; при СОА 24,89±4,74 и 25,44±4,34, p=0,75; при кровотечении 24,57±2,63 и 27,16±4,88, p=0,25) (Рисунок 3.21).

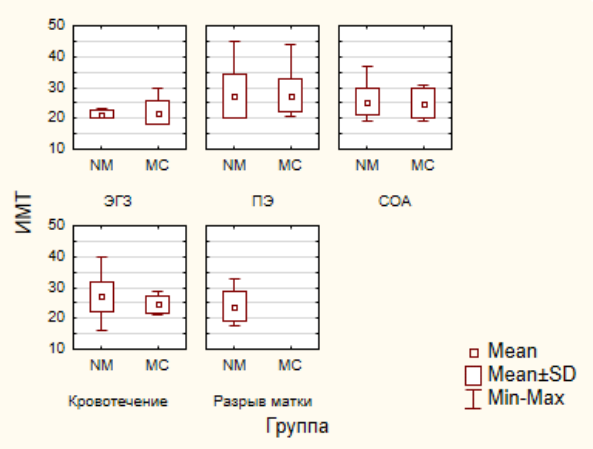


Рисунок 3.21 – ИМТ при различных причинах и исходе УЖС

Однако при СОА отмечена вариабельность ИМТ, обусловленная исходом конкретного заболевания/ состояния (кодом МКБ-10) (Рисунок 3.22).

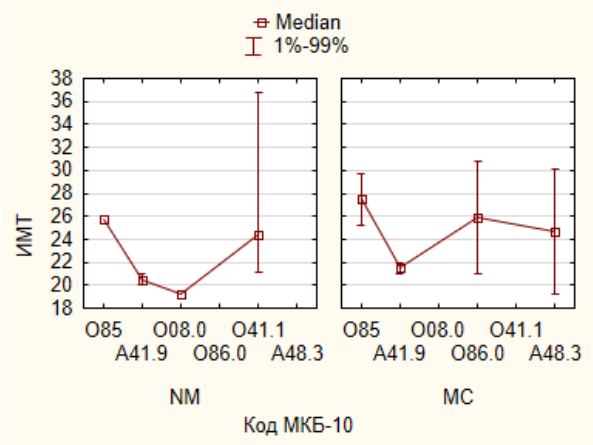


Рисунок 3.22 – ИМТ женщин с СОА с различным исходом и кодом МКБ-10 основного заболевания/состояния

ИМТ наркозависимых в сравнении с не потреблявшими ПАВ, независимо от причин, был более низкий (20,68±1,51 и 24,53±3,68, p=0,004 (точка отсечения 23; $\chi 2$=8,04, p=0,005) (Рисунок 3.23), особенно значимо у умерших (20,51±1,7 и 28,34±1,99, p=0,0003; точка отсечения 25; $\chi 2$=10,43, p=0,001).

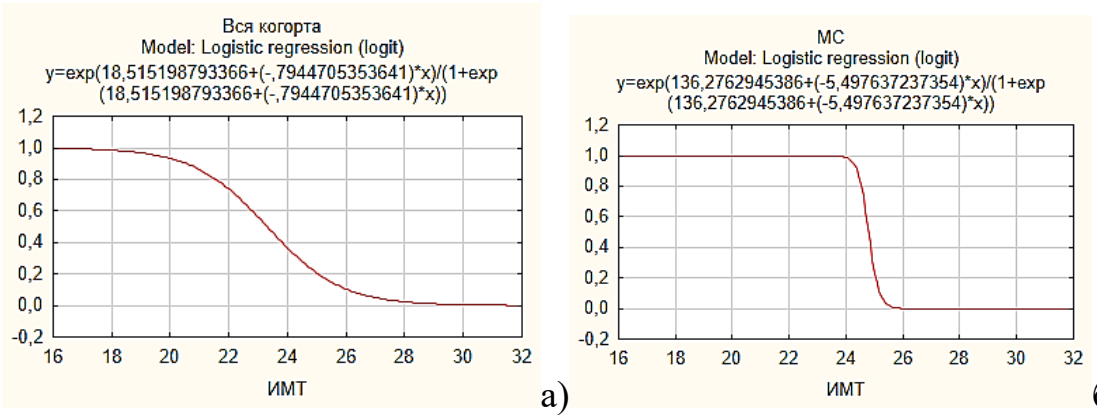


Рисунок 3.23 - Logit-модель дифференцировки наркозависимых всей когорты (а) и умерших (б); переменные отклика: 1 – наркозависимые; 0 – не принимающие ПАВ; предиктор – ИМТ

Весовые характеристики женщин всей когорты преимущественно соответствовали норме (65,66%), крайне редко – дефициту веса (1,68%) и ожирению III ст. (1,68%), (Рисунок 3.24).

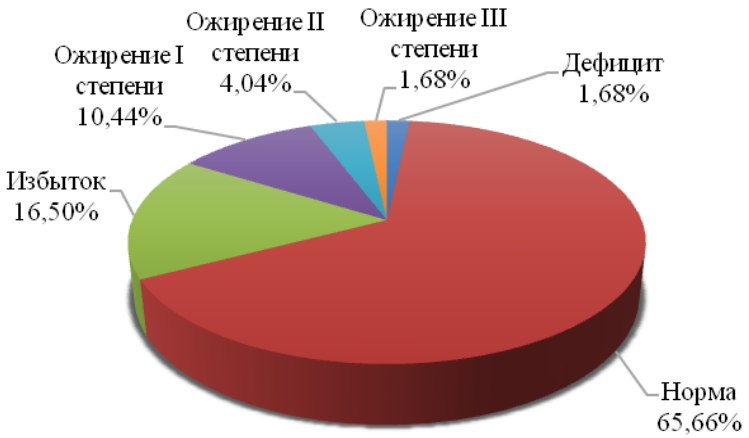


Рисунок 3.24 – Весовые характеристики когорты

Тем не менее, МС была сопряжена с дефицитом веса (5,56% и 0,82%, $\chi 2=5,98$, $p=0,02$) (Рисунок 3.34).

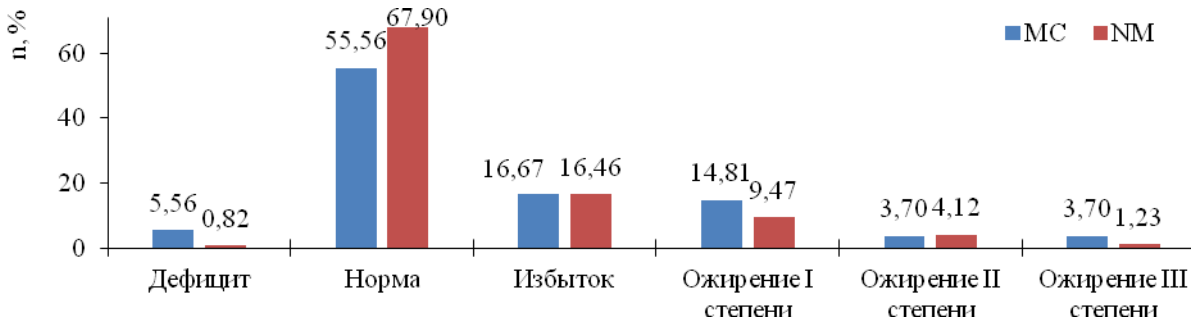


Рисунок 3.25 – Весовые характеристики при различном исходе УЖС

Рисунок 3.25 графически демонстрирует некоторое преобладание ожирения III степени у умерших в сравнение с выжившими (3,7% и 1,23%, $\chi 2=1,63$, $p=0,2$). При иных весовых характеристиках сопряженность с исходом отсутствовала. Взаимосвязь весовых характеристик женщин с МС обосновывала единственная причина – ПЭ: МС была сопряжена с избытком веса ($\chi 2=5,36$, $p=0,02$) и ожирением I степени ($\chi 2=14,9$, $p<0,001$) (Таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Весовые характеристики

Исход	Группы	Абс./ %	Дефицит	Норма	Избыток	Ожирение I степени	Ожирение II степени	Ожирение III степени
ПЭ								
МС	I (n=22)	Абс.	0	10	5	6	0	1
		%	0	45,5	22,73	27,27	0	4,55
NM	II (n=100)	Абс.	0	87	5	2	3	3
		%	0	87	5	2	3	3
Значимость различий				$\chi2$=19,1, p<0,001	$\chi2$=5,36, p=0,02	$\chi2$=14,9, p<0,001	$\chi2$=0,004, p=0,95	0,09, p=0,77
Всего (n=122)		Абс.	0	97	10	8	3	4
		%	0	79,51	8,20	6,56	2,46	3,28
ЭГЗ								
МС	III (n=13)	Абс.	3	10	0	0	0	0
		%	23,08	76,93	0	0	0	0
NM	IV (n=16)	Абс.	0	15	1	0	0	0
		%	0	93,75	6,25	0	0	0
Значимость различий			$\chi2$=2,01, p=0,16	$\chi2$=0,59, p=0,44	$\chi2$=0,01, p=0,92	0		0
Всего (n=29)		Абс.	3	25	1	0	0	0
		%	10,34	86,21	3,45	0	0	0
СОА								
МС	V (n=10)	Абс.	0	6	2	2	0	0
		%	0	60	20	20	0	0
NM	VI (n=50)	Абс.	0	32	12	4	2	0
		%	0	64	24	8	4	0
Значимость различий				$\chi2$=0,01, p=0,91	$\chi2$=0,02,	$\chi2$=0,33,	$\chi2$=0,1, p=0,75	0

					p=0,89	p=0,56		
Всего (n=60)		Абс.	0	38	14	6	2	0
		%	0	63,33	23,33	10	3,33	0
Кровотечение								
МС	VII (n=9)	Абс.	0	4	2	0	2	1
		%	0	44,44	22,22	0	22,22	11,11
NM	VIII (n=77)	Абс.	2	31	22	17	5	0
		%	2,6	40,29	28,57	22,08	6,49	0
Значимость различий			$\chi2$=0,46, p=0,5	$\chi2$=0,01, p=0,91	$\chi2$=0,0, p=0,99	$\chi2$=1,28, p=0,26	$\chi2$=0,98, p=0,32	$\chi2$=0,46, p=0,5
Всего (n=86)		Абс.	2	34	24	17	7	1
		%	2,33	39,55	27,91	19,77	8,14	1,16
Разрыв матки								
NM	XI (n=19)	Абс.	2	9	4	2	0	2
		%	10,53	47,37	21,05	10,53	0,00	10,53

Только при ПЭ умерших пациенток отличали избыток веса (22,73% и 5%, $\chi2=5,36$, $p=0,02$) и ожирение I ст. (27,27% и 2%, $\chi2=14,9$, $p<0,001$) (Рисунок 3.26).

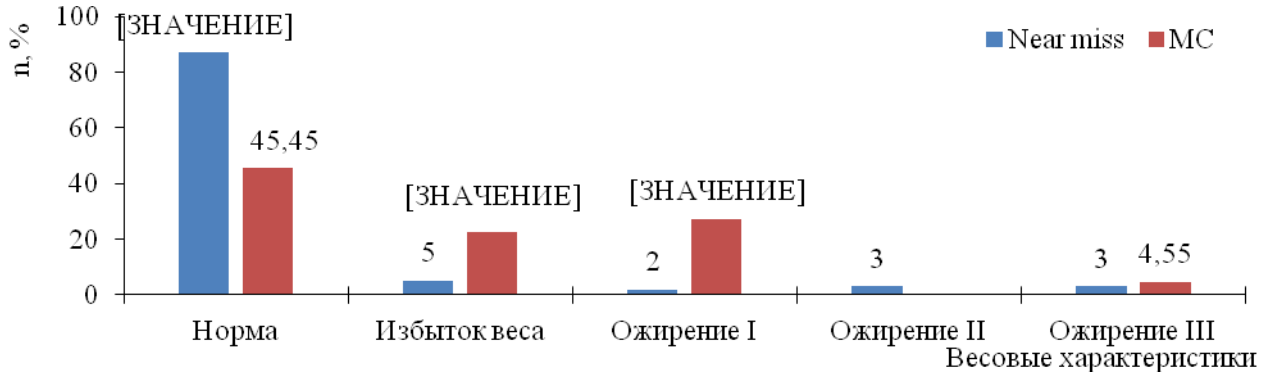


Рисунок 3.26 – Весовые характеристики женщин с ПЭ

Несмотря на отсутствие значимых различий, следует подчеркнуть преобладание у умерших с СОА ожирения 1 ст. (20% и 8%, $p=0,56$), но исключительно у выживших – ожирения II ст. (4%, $p=0,75$). Ожирение III ст. при ЭГЗ и СОА отсутствовало.

Представлял особый интерес анализ весовых характеристик социально неблагополучных женщин, у которых в целом доминировал нормальный вес, дефицит и избыток присутствовал крайне редко (Рисунок 3.27, а), ожирение отсутствовало.

Рисунок 3.27 подтверждает отсутствие сопряженности весовых характеристик социально неблагополучных с исходом УЖС (Рисунок 3.27, б), однако дефицит веса или его избыток выявлены исключительно при ЭГЗ (Рисунок 3.27, в).

Таким образом, весовые характеристики женщин не являются 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). Значимо значимым оказался более низкий ИМТ наркозависимых в сравнении с не потреблявшими ПАВ, независимо от причин (точка отсечения 23; ОШ=8,67), особенно значимо – у умерших (точка отсечения 25; $p<0,001$).

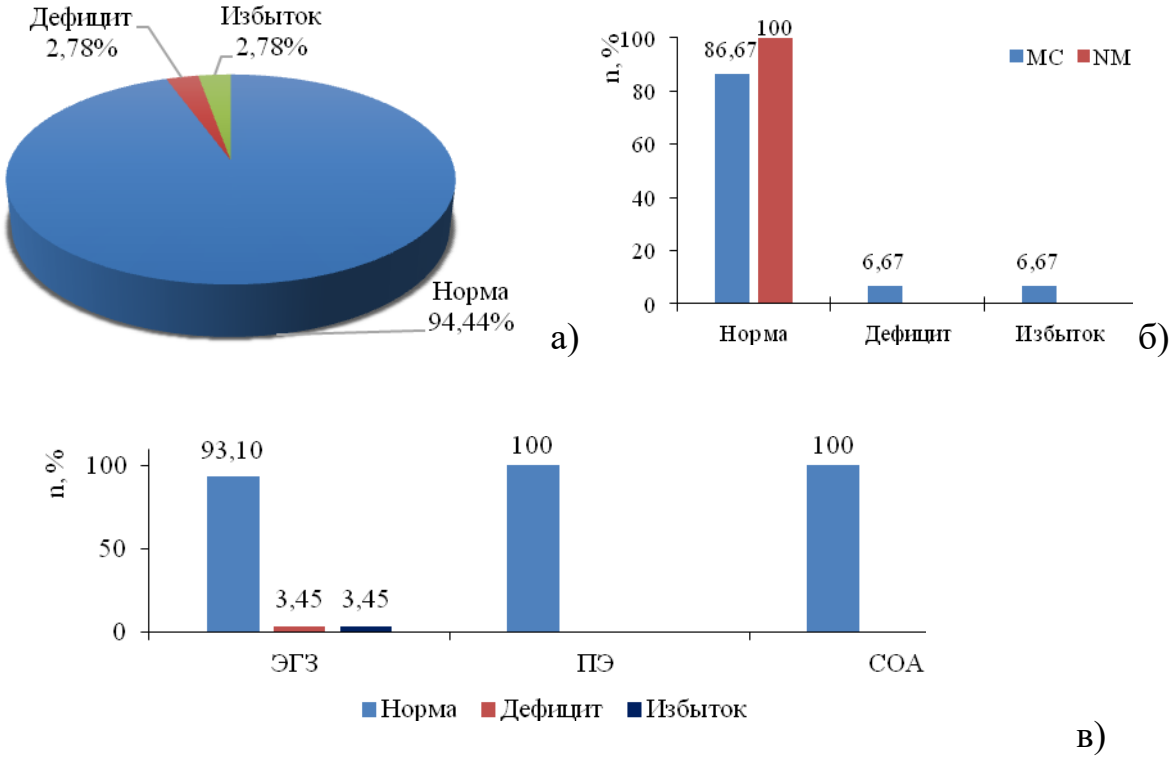


Рисунок 3.27 - Весовые характеристики социально неблагополучных (а) при различном исходе (б) и причинах (в) УЖС

Резюме. Анализ общеклинических характеристик женщин групп исследования выделил потенциальные прегестационные предикторы исхода УЖС в акушерстве, по многим факторам отличающиеся от постулированных как доказанно значимые и вошедшие в нормативные и учебные документы ранее.

Характерными особенностями женщин Московского мегаполиса с УЖС в акушерстве явились: доминирование возраста периода расцвета; наиболее старший возраст при кровотечении, значительно превышающий таковой при ПЭ ($p=0,001$), ЭГЗ ($p<0,05$) и СОА ($p<0,05$); проживание в г. Москве, не зарегистрированный брак; наличие индикаторов социального неблагополучия (более всего - ВИЧ-инфицирование и наркомания); дефицит сведений о гинекологическом и репродуктивном анамнезе; превышение доли первобеременных при ПЭ и СОА; сопряженность ЭГЗ с наркоманией и ВИЧ-инфицированием; дефицит веса наркозависимых женщин.

Значимыми различиями умерших от выживших являются: более молодой возраст ($p<0,05$), особенно при наркомании (ОШ=2,57); место

жительства (иная страна (ОШ=8,39, 95% ДИ=3,24-21,77), тренд на повышение шанса МС – БОМЖ (ОШ=4,57, 95% ДИ=0,28-74,17); не зарегистрированный брак (ОШ=7,47, 95% ДИ=2,03-27,48), более всего у социально неблагополучных (ОШ=20,8, 95% ДИ 3,45-125,3); воспалительные болезни женских тазовых органов (ОШ=3,4; 95% ДИ 1,49-7,77); ЭГЗ, сопряженная с ВИЧ-инфицированием и наркоманией; наркозависимость (ОШ=3,76, 95% ДИ 0,87-15,39); более низкий ИМТ наркозависимых в сравнение от не принимающих ПАВ (точка отсечения 25; $\chi 2=10,43$, $p=0,001$).

По причине **ПЭ** умерших от выживших отличают: проживание в г. Москве (ОШ=3,17 (95%ДИ 1,22-8,22), иной стране (ОШ =14,41 (95%ДИ 2,58-80,39), но не в других городах РФ, когда шанс NM выше (ОШ=6,39 (95%ДИ 1,42-28,89); незамужний статус (ОШ=14,41, 95% ДИ 2,58-80,39), в отличие от зарегистрированного брака, при котором шанс NM выше (ОШ=2,85, 95% ДИ 1,0-7,34); ЭГЗ – болезни мочевой системы (хронический пиелонефрит, интерстициальный нефрит и др. (ОШ=3,64, 95% ДИ 1,33-9,92) и органов пищеварения (хронический панкреатит, гастродуоденит и др. (ОШ=4,61, 95% ДИ 1,26-16,81); избыток веса (ОШ=5,59; ДИ 1,46-21,4) и ожирение I ст. (ОШ=18,38; ДИ 3, 41-99,12).

По причине **ЭГЗ** умерших от выживших различают: гражданский брак ($p<0,001$) и не зарегистрированный – у социально неблагополучных (ОШ=16,5, 95% ДИ 2,51-108,6); полинаркомания (ОШ= 3,11, 95% ДИ 0,47-20,65) в отличие от алкоголизма, при котором имеется тренд на повышение шанса NM (ОШ= 1,22, 95% ДИ 0,25-30,39); уникальность ЭГЗ, ассоциированной с социальным неблагополучием женщины (ВИЧ-инфицирование, генерализованная саркома Капоши, туберкулез, системный кандидоз (орофарингеальный, эзофагиальный), распространенная герпетическая инфекция, опоясывающий лишай, цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), гнойный гестационный пиелонефрит с формированием апостематоза и др.), ее сопряженность с наркоманией (тренд на повышение шанса МС (ОШ=2,89, 95% ДИ 0,62-13,46), но не с ВИЧ-инфицированием (тренд на повышение шанса NM (ОШ=9,38, 95% ДИ 0,93-94,66).

По причине **СОА** умерших и выживших отличают: проживание в иной стране (ОШ=7,33, 95%ДИ 1,63-33,02); сопряженность с воспалительными болезнями женских тазовых органов (ОШ=12,25; 95% ДИ 0,99-151,36). Значимое повышение шанса NM сопряжено с зарегистрированным браком (ОШ=10,57, 95%ДИ 1,24-89,76).

По причине **кровотечения** умерших от выживших дифференцирует только более молодой возраст ($p<0,05$). В условиях мегаполиса КС в анамнезе не сопряжено с МС: установлен тренд на повышение шанса NM (ОШ=4,67, 95% ДИ 0,91-23,94).

Разрыв матки, несмотря на единственный исход – NM, взаимосвязан с гинекологическим анамнезом: отсутствием сведений о рубце на матке более чем у 1/3; у женщин без рубца на матке в сравнении с его наличием – трендом более высокой частоты артифициальных абортов (ОШ=4,4; 95% ДИ 0,32-60,62), полным отсутствием сведений перенесенных ранее внутриматочных вмешательствах ($p=0,02$). Первая беременность не исключает разрыв матки, обуславливающий NM (15,79%).

Полученные данные позволяют выделить прегестационные клинические и медикосоциальные 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) определяют необходимость дифференцированного поиска гестационных патогенетических детерминант, формирующих единую цепь исхода УЖС в акушерстве в условиях Московского мегаполиса. Данному вопросу будет посвящена следующая глава.

ГЛАВА 4. ГЕСТАЦИОННЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ИСХОДА УГРОЖАЮЩИХ ЖИЗНИ СОСТОЯНИЙ В АКУШЕРСТВЕ

Проанализированы особенности всего периода гестации, предшествующие УЖС, потенциально сопряженные с их исходом.

4.1 Способ наступления беременности

Беременность во всей когорте наступила преимущественно (96,63%) спонтанно в естественном менструальном цикле. ВРТ (ЭКО) применялось исключительно у выживших женщин и только при трех причинах УЖС – ПЭ, СОА и кровотечении (Рисунок 4.1, а).

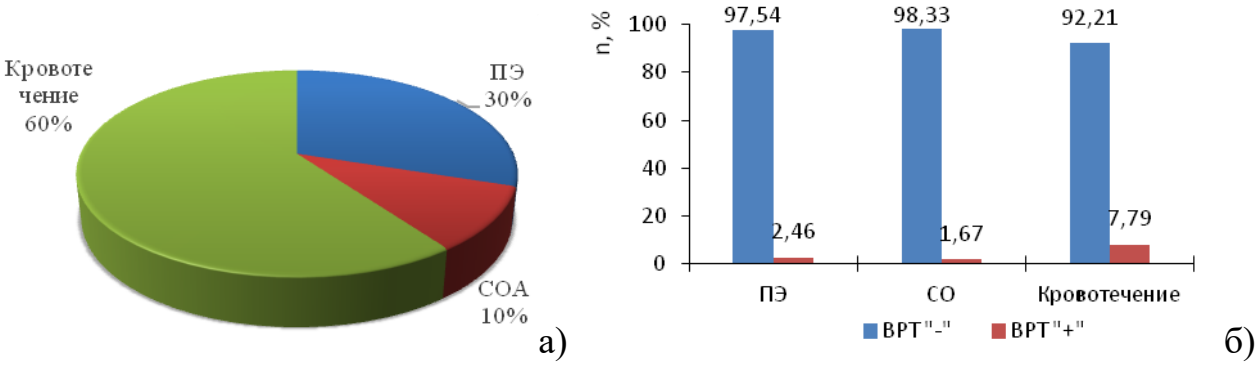


Рисунок 4.1 – Применение ВРТ при различных причинах (а) и исходах УЖС

Из Рисунка 4.1. (б) следует, что при кровотечении частота ВРТ была наибольшей в когорте; но значимая связь с исходом УЖС отсутствовала при всех причинах: кровотечении ($\chi2=0,03$, $p=0,86$), СОА ($\chi2=0,81$, $p=0,37$), ПЭ ($\chi2=0,004$, $p=0,95$).

Таким образом, ВРТ не показаны значимым предиктором исхода УЖС: значимо не были сопряжены ($p>0,05$) с кровотечением, а при СОА и ПЭ, при ЭГЗ и разрыве матки не применялись вообще.

4.2 Наблюдение в женской консультации

Проанализирована не востребованность женщиной потенциала диспансерного наблюдения в ЖК как упущенная возможность прогнозирования и

предотвращения грядущей катастрофы. 1-я явка в ЖК в когорте не ограничивалась первым триместром (4 - 35 недель) (Рисунок 4.2, а), в среднем составляла 10,89±5,89 недель, у умерших была значительно более поздней (13,33±7,08 и 10,46±5,56 недель, p=0,02) (Рисунок 4.2, б).

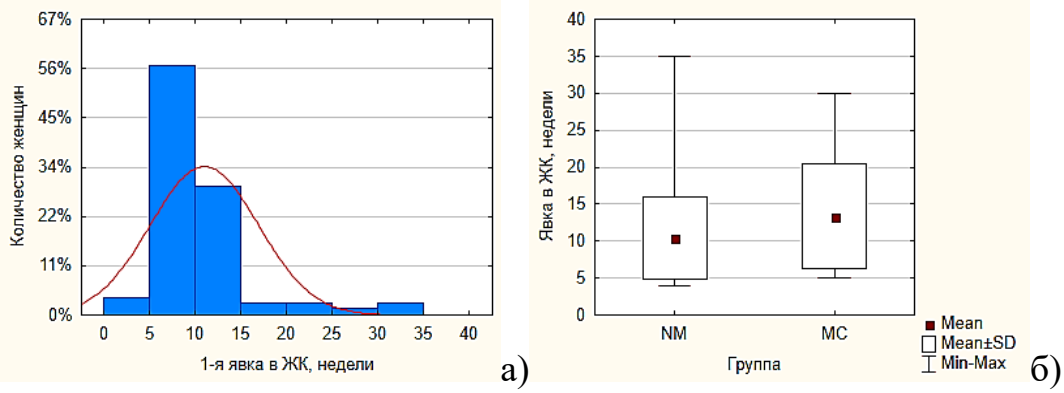
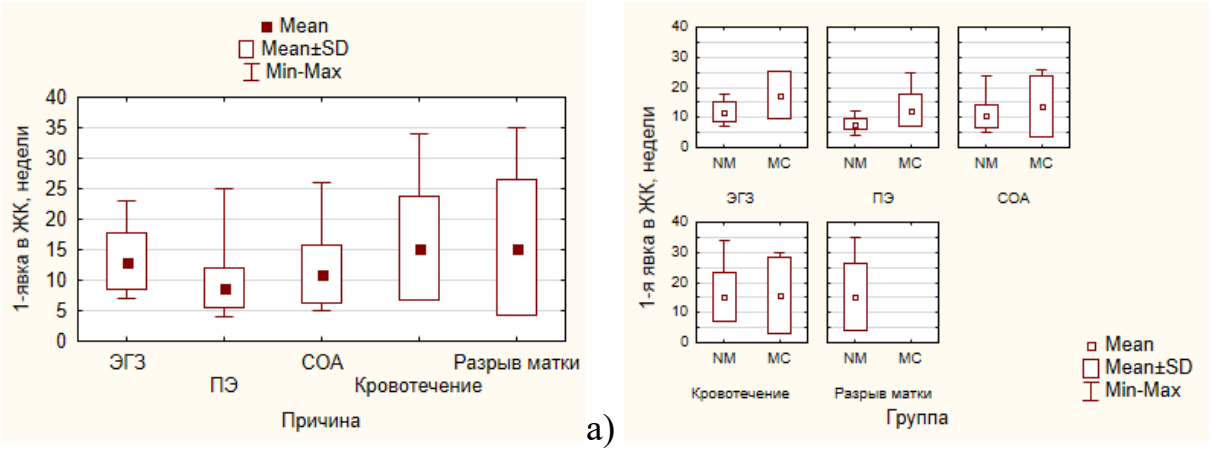


Рисунок 4.2. – Сроки 1-й явкй в ЖК в когорте (а) и при различных исходах (б) УЖС

Срок 1-й явки отличался при различных причинах УЖС (F=9,84, p<0,001) (Рисунок 4.3, а; Таблица 4.1) и исходах (Рисунок 4.3, б); у умерших доминировала более поздняя явка, независимо от причин.

Таблица 4.1 — Множественное сравнение средних значений возраста женщин когорты при различных причинах УЖС

Недели M±SD	p				
	ЭГЗ	ПЭ	СОА	Кровотечение	Разрыв матки
ЭГЗ 13,11±4,68		0,0005	0,22	0,48	
ПЭ 8,76±3,33	0,0005		0,002	<0,0001	0,0001
СОА 10,96±4,75	0,22	0,002		0,007	0,06
Кровотечение 15,21±8,45	0,48	<0,0001	0,007		
Разрыв матки 15,38±11,16	0,59	0,0001	0,06		



а) б)

Рисунок 4.3 – Сроки 1-й явкй 1-й явки в ЖК при различных причинах (а) и исходах (б) УЖС

В Таблице 4.1 показано, что беременных с ПЭ в сравнении с другими причинами УЖС отличала наиболее ранняя явка. Принципиально важно подчеркнуть, что среди женщин с ПЭ срок 1-й явки был более поздний у умерших (12,35±5,35 недель и 7,78±1,69 недель, p<0,001), имел «пороговое» значение 11 недель ($\chi 2$=25,4, p<0,001) (Рисунок 4.4).

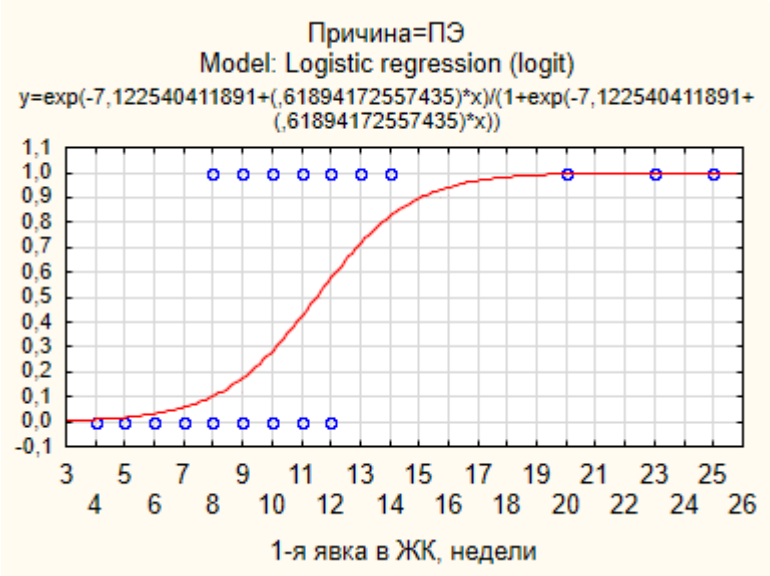


Рисунок 4.4 - Logit-модель дифференцировки исхода УЖС при ПЭ; переменные отклика: 1 – MC; 0 – NM; предиктор – 1-я явка в ЖК

ЭГЗ выделяла наиболее поздняя в когорте 1-я явка умерших, но оказавшаяся сопоставимая с выжившими (17,5±7,78 и 11,85±3,29 недель, p=0,14).

При СОА (13,6±10,07 и 10,63±3,77 недель, p=0,19) и кровотечении (15,67±12,5 недель и 15,15±8,21 недель, p=0,92) данный критерий был сопоставим при МС и NM, при кровотечении – почти равнозначен.

Принципиально важным показано полное отсутствие диспансерного наблюдения в ЖК у 16,5% женщин когорты (более всего при ЭГЗ (68,97%), тесно сопряженное с МС (50% и 9,05%, $\chi2$=53,77, p<0,001) (Рисунок 4.5, а).

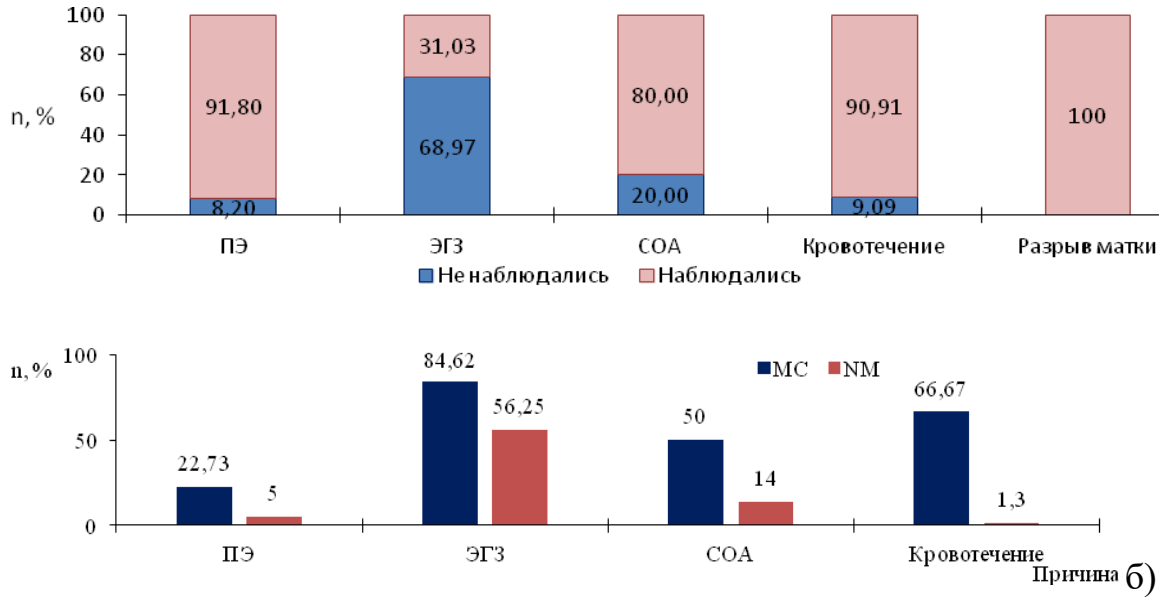


Рисунок 4.5 – Частота и структура УЖС у не наблюдавшихся в ЖК с различным исходом

Из Рисунка 4.5 (б) видно, что кровотечение лидировало во взаимосвязи МС с отсутствием диспансерного наблюдения в ЖК ($\chi2$=37,72, p<0,001). Другие причины - уступали, но сохраняли значимость различий (СОА ($\chi2$=4,69, p=0,03) и ПЭ ($\chi2$=5,36; p=0,02) или демонстрировали тренд повышение частоты МС (ЭГЗ ($\chi2$=0,03, p=0,86).

Таким образом, диспансерное наблюдение в ЖК явилось конфаундером исхода УЖС. Значимо значимым оказался более поздний срок 1-й явки в ЖК умерших в сравнении с выжившими (13,33±7,08 и 10,46±5,56 недель, p=0,02), более всего при ПЭ (более 11 недель, $\chi2$=25,4, p<0,001). Универсальным предиктором МС явилось отсутствие диспансерного наблюдения в ЖК (ОШ=10,05, 95% ДИ=5,04-20,04), более всего повышающее шанс фатального

исхода по причине кровотечения (ОШ=152,0, 95% ДИ=13,64-1694,07), но так же – СОА (ОШ=6,14, 95% ДИ 1,41-26,84) и ПЭ (ОШ=5,59, 95% ДИ=1,46-21,40). Уникальность ЭГЗ обеспечивало преобладание (68,97%) отсутствия диспансерного наблюдения в ЖК, но лишь с тенденцией повышения шанса МС (ОШ=4,28, 95% ДИ 0,71-25,92).

4.3 Особенности течения беременности

Проанализирована взаимосвязь особенностей течения беременности с исходом УЖС. Данная беременность характеризовалась разнообразием осложнений, для некоторых – общих для различных причин УЖС (Рисунок 4.6).

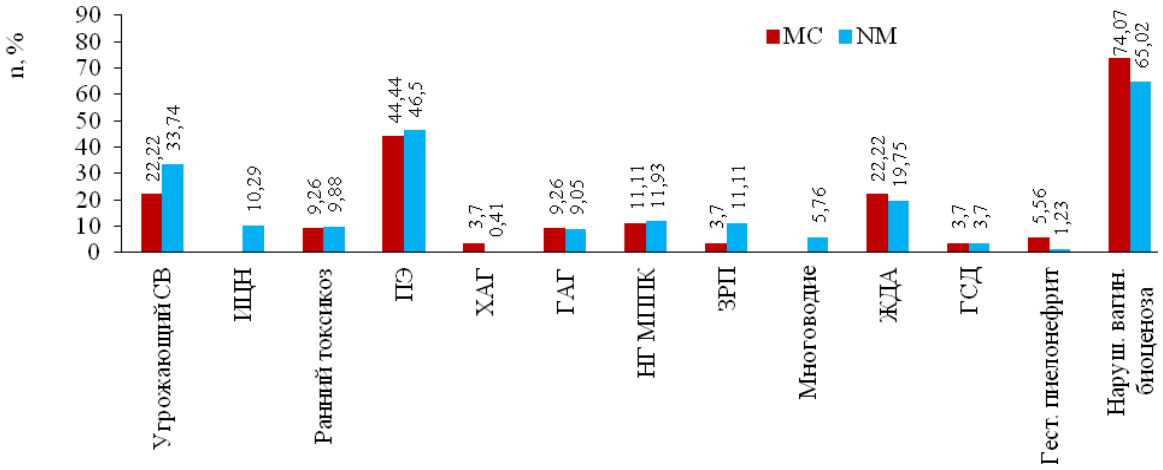


Рисунок 4.6 – Частота и структура гестационных осложнений, общих для двух и более причин УЖС

Осложнения, характерные для нескольких причин, представлены в Таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Осложнения гестации

Исход	Группы	Абс./%	Угроза невынашивания		Р/токсикоз	Гипертензивные расстройства			ХПН		Многоводие	Гестационно обусловленные ЭГЗ			Наруш. вагин. биоценоза
			У/СВ	ИЦН		ПЭ	ХАГ	ГАГ	НГ МППК	ЗРП		ЖДА	ГСД	Гест. пиелонефрит	
ПЭ															
МС	I (n=22)	Абс.	5	0	2	22	2	5	6	2	0	4	2	3	13
		%	22,73	0	9,09	100	9,09	22,73	27,27	9,09	0	18,18	9,09	13,64	59,09%
NM	II (n=100)	Абс.	25	0	15	100	1	29	21	26	5	3	2	1	78
		%	25	0	15	100	1	29	21	26	5	3	2	1	78
Значимость различий			$\chi2$=0,002, p=0,96	нет	$\chi2$=0,15, p=0,7	122	$\chi2$=2,13, p=0,15	$\chi2$=0,03, p=0,87	$\chi2$=0,13, p=0,72	$\chi2$=2,04, p=0,15	$\chi2$=0,23, p=0,63	$\chi2$=5,13, p=0,02*	$\chi2$=1,06, p=0,3	$\chi2$=5,53, p=0,02*	$\chi2$=3,4, p=0,07
Всего (n=122)		Абс.	30	0	17	122	3	19	27	28	5	7	4	4	91
		%	24,59	0	13,93	100	2,46	15,57	22,13	22,95	4,1	5,74	3,28	3,28	74,59
ЭГЗ															
МС	III (n=13)	Абс.									0	2	0	0	13
		%									0	15,38	0	0	100
NM	IV (n=16)	Абс.									1	5	3	1	16
		%									6,25	31,25	18,75	6,25	100
Значимость различий											$\chi2$=0,01, p=0,92	$\chi2$=0,03, p=0,58	$\chi2$=1,07, p=0,3	$\chi2$=0,01, p=0,92	$\chi2$=0,0, p=1,0
Всего (n=29)		Абс.									1	7	3	1	29
		%									3,45	24,14	10,35	3,45	100

Исход	Группы	Абс./%	Угроза невынашивания		Р/токсикоз	Гипертензивные расстройства			ХПН		Многоводие	Гестационно обусловленные ЭГЗ			Наруш. вагин. биоценоза
			У/СВ	ИЦН		ПЭ	ХАГ	ГАГ	НГ МППК	ЗРП		ЖДА	ГСД	Гест. пиелонефрит	
СОА															
МС	V (n=10)	Абс.	4	0	2	1	0	0	0	0	0	3	0	0	10
		%	40	0	20	10	0	0	0	0	0	30	0	0	100
NM	VI (n=50)	Абс.	22	11	2	2	0	0	1	1	3	21	3	0	35
		%	44	22	4	4	0	0	2	2	6	42	6	0	70
Значимость различий			$\chi2=0,01$, p=0,91	$\chi2=1,43$, p=0,23	$\chi2=1,34$, p=0,25	$\chi2=0,0$, p=1,0	0	0	$\chi2=0,81$, p=0,37	$\chi2=0,81$, p=0,37	$\chi2=0,0$, p=1,0	$\chi2=0,13$, p=0,72	$\chi2=0,0$, p=1,0	0	$\chi2=2,56$, p=0,11
Всего (n=60)		Абс.	26	11	4	3	0	0	1	1	3	24	3	0	45
		%	43,33	18,33	6,67	5	0	0	1,67	1,67	5	40	5	0	75
Кровотечение															
МС	VII (n=9)	Абс.	3	0	1	1	0	0	0	0	0	3	0	0	4
		%	33,33	0	11,11	11,11	0	0	0	0	0	33,33	0	0	44,44
NM	VIII (n=77)	Абс.	35	14	7	11	0	8	7	0	5	19	1	1	29
		%	45,46	18,18	9,09	14,29	0	10,39	9,09	0	6,49	24,68	1,3	1,3	37,66
Значимость различий			$\chi2=0,11$, p=0,74	$\chi2=0,85$, p=0,36	$\chi2=0,17$, p=0,68	$\chi2=0,06$, p=0,8	нет	$\chi2=0,11$, p=0,74	$\chi2=0,17$, p=0,68	нет	$\chi2=0,01$, p=0,97	$\chi2=0,03$, p=0,88	$\chi2=1,69$, p=0,19	$\chi2=1,69$, p=0, 19	$\chi2=0,16$, p=0,69
Всего (n=86)		Абс.	38	14	8	12	0	8	7	0	5	22	1	1	33
		%	44,19	16,28	9,30	13,95	0	9,30	8,14	0	5,81	25,58	1,16	1,16	38,37
Разрыв матки															
NM	XI	Абс	4	0	3	1	0	0	1	0	1	2	0	1	4

Исход	Группы	Абс./%	Угроза невынашивания		Р/токсикоз	Гипертензивные расстройства			ХПН		Многоводие	Гестационно обусловленные ЭГЗ			Наруш. вагин. биоценоза
			У/СВ	ИЦН		ПЭ	ХАГ	ГАГ	НГ МППК	ЗРП		ЖДА	ГСД	Гест. пиелонефрит	
	(n=19)	.													
		%	21,05	0	15,79	5,26	0	0	5,26	0	5,26	10,53	0	5,26	21,05
Все причины															
МС	(n=54)	Абс.	12	0	5	24	2	5	6	2	0	12	2	3	40
		%	22,22	0	9,26	44,44	3,70	9,26	11,11	3,70	0	22,22	3,70	5,56	74,07
NM	(n=243)	Абс.	82	25	24	113	1	22	29	27	14	48	9	3	158
		%	33,74	10,29	9,88	46,50	0,41	9,05	11,93	11,11	5,76	19,75	3,70	1,23	65,02
Значимость различий			$\chi2=2,71$, p=0,1	$\chi2=4,81$, p=0,03	$\chi2=0,01$, p=0,91	$\chi2=0,02$, p=0,9	$\chi2=2,06$, p=0,15	$\chi2=0,05$, p=0,83	$\chi2=0,03$, p=0,87	$\chi2=2,75$, p=0,1	$\chi2=3,27$, p=0,07	$\chi2=0,05$, p=0,83	$\chi2=0,0$, p=1,0	$\chi2=2,27$, p=0,13	$\chi2=1,63$, p=0,2
Всего (n=297)		Абс.	94	25	29	137	3	27	35	29	14	60	11	6	198
		%	31,65	8,42	9,76	46,13	1,01	9,09	11,78	9,76	4,71	20,20	3,70	2,02	66,67

Примечание: ячейки, выделенные серым цветом, означают полное отсутствие сведений

Из представленных данных следует, что ни одно из гестационных осложнений не было значимо сопряжено с МС, хотя у умерших превышала частота ХАГ (3,7% и 0,41%, $\chi2=2,06$, $p=0,15$), ЖДА (22,22% и 19,75%, $\chi2=0,05$, $p=0,83$), гестационного пиелонефрита (5,56% и 1,23%, $\chi2=2,27$, $p=0,13$) и нарушения вагинального биотопа (74,07% и 65,02%, $\chi2=1,63$, $p=0,2$). Таблица 4.2 демонстрирует достаточно разнородный спектр осложнений, но связь с исходом УЖС определяла единственная причина – ПЭ. Более того, выявлена сопряженность с МС не акушерских, а гестационно обусловленных ЭГЗ – ЖДА ($\chi2=5,13$, $p=0,02$) и гестационного пиелонефрита ($\chi2=5,53$, $p=0,02$).

Требуют внимания два осложнения беременности, отмеченных исключительно у выживших: ИЦН (10,29% когорты) и многоводие (3,27% когорты). ИЦН осложнила беременность только при двух причинах – СОА (0% при МС и 22% при NM, $\chi2=1,43$, $p=0,23$) и кровотечении (0% при МС и 18,18% при NM, $\chi2=0,85$, $p=0,36$).

Закономерно возникал вопрос: сопряжен ли исход УЖС с неким уникальным для конкретной причины гестационным осложнением (-ми).

У женщин группы ПЭ общая прибавка веса за беременность не показала значимость в дифференцировке исхода УЖС: в среднем оказалась сопоставимой у умерших и выживших (10,88±5,89 кг и 13,14±5,98 кг, $p=0,17$), несмотря на максимальные значения 27 кг при МС и 35 кг при NM.

Артериальная гипертензия (АГ) в I триместре беременности диагностирована только у 2,46% женщин: 9,09% умерших (max АД=140/90 мм.рт.ст.) и 1% выживших (max АД= 160/90 мм.рт.ст) ($p=0,15$), не исключая как гиподиагностику, так и дефект регистрации данных в первичной документации. Но возможно предшествовавшая гестации ХАГ, равно как и выявленная в 1 триместре, - значимый фактор риска неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов. II триместр беременности характеризовался сопоставимым увеличением ($p=0,75$) доли женщин с АГ за счет женщин с возникшей ГАГ. Отмечен рост цифр АД как среди умерших (до 22,73%, max АД= 200/110 мм.рт.ст), так и выживших (до 17%, max АД= 170/110 мм.рт.ст). Но в

итоге доля женщин с ХАГ и ГАГ во II и III триместрах среди умерших и выживших была сопоставима (31,82% и 30%, $\chi 2=0,03$, $p=0,87$).

Динамика повышения АД женщин с АГ по триместрам так же не была ассоциирована с исходом УЖС (Рисунок 4.7).

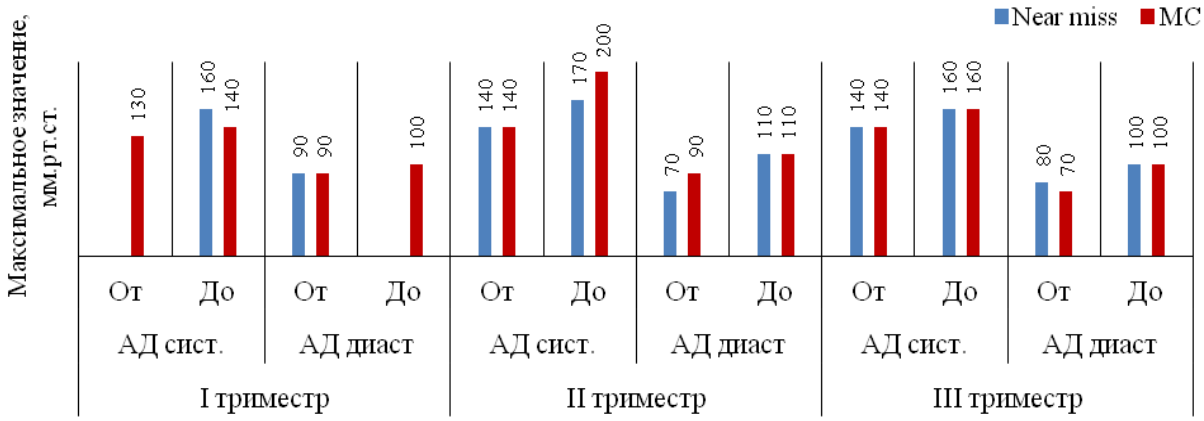
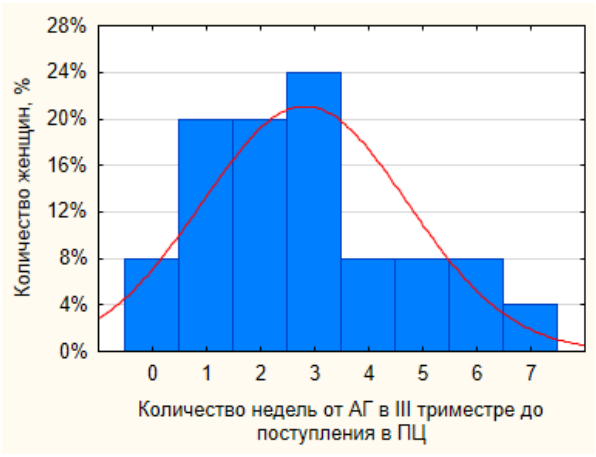
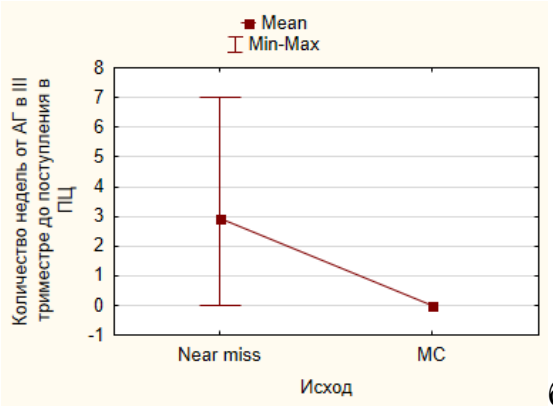


Рисунок 4.7– Динамика изменения АД по триместрам беременности женщин с УЖС по причине ПЭ

Тем не менее, значимость в дифференцировке исхода показал временной интервал от прогрессивного нарастания АГ до развития УЖС по причине ПЭ. Данный интервал достигал 7 недель, в среднем - 2,8±1,89 недель (Рисунок 4.8).



а)



б)

Рисунок 4.8 – Временной интервал от появления АГ во II-III триместре беременности до развития УЖС по причине ПЭ (а) и при различном исходе (б)

Считаем важным отметить, что интервал менее одной полной недели был определенно сопряжен с МС, что подтверждено при помощи логистической регрессии (χ2=5,63, p=0,02; сопряженность с МС 100%, с NM — 95,83%) (Рисунок 4.9).

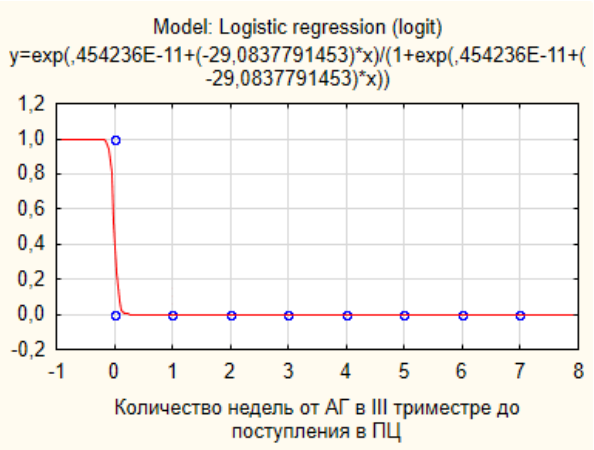


Рисунок – 4.9 Logit-модель дифференцировка исхода УЖС по причине ПЭ на основании временного интервала от прогрессивного нарастания АГ до развития угрожающего жизни состояния. Переменные отклика: 0 – NM, 1 – МС

Не установлено ожидаемых параллелей между гемодинамическими характеристиками женщин и плацентарной дисфункцией, независимо от исхода УЖС: частота ЗРП у умерших оказалась ниже (соответственно 9,09% и 26%, p=0,15): ЗРП I ст – ниже (9,09% и 12%, p=0,99), только у выживших отмечена ЗРП II ст. (10%, p=0,26) и III ст. (4%, p=0,77); частота нарушения маточно-плодово-плацентарной гемодинамики была практически равной (27,27% и 21%, p=0,72).

У женщин группы ЭГС осложнения гестации были наиболее разнонаправленными, полиорганными, крайне тяжелыми, сопряженными с обозначенными ранее идентификаторами социального неблагополучия (Таблица 4.3). Только при данной причине беременность осложнилась внебольничной пневмонией (20,69%), анемией средней и тяжелой степени (24,14%), по 3,45% – окклюзионным илеофеморальным флеботромбозом, острыми печеночно-клеточной недостаточностью, печеночной энцефалопатией или нарушением мозгового кровообращения и др. (Таблица 4.3). Однако в

условиях Московского мегаполиса наглядно демонстрировано отсутствовие сопряженности ($p>0,05$) с МС крайне сложной и тяжелой гестационно обусловленной материнской заболеваемости, развившейся на фоне имеющейся хронической.

Таблица 4.3 – Частота и структура гестационных осложнений у женщин с ЭГЗ

Осложнения	МС (n=13)		NM (n=16)		Всего (n=29)		p
	n	%	n	%	n	%	
#Наркомания	9	69,23	7	43,75	16	55,17	$\chi2$=0,99, p=0,32
#ВИЧ-инфекция	8	61,54	15	93,75	23	79,31	$\chi2$=2,79, p=0,096
#Хронический вирусный гепатит С	5	38,46	9	56,25	16	55,17	$\chi2$=0,34, p=0,56
Внебольничная пневмония	3	23,08	3	18,75	6	20,69	$\chi2$=0,03, p=0,86
Анемия II-IIIст.	2	15,38	5	31,25	7	24,14	$\chi2$=0,03, p=0,58
#Алкоголизм	1	7,69	3	18,75	4	13,8	$\chi2$=0,1, p=0,75
#Синдром зависимости от психоактивных веществ	1	7,69	0	0	1	3,45	$\chi2$=0,01, p=0,95
#Саркома Капоши генерализованная	1	7,69	1	6,25	2	6,9	$\chi2$=0,34, p=0,56
Окклюзионный илеофеморальный флеботромбоз	1	7,69	0	0	1	3,45	$\chi2$=0,01, p=0,92
#Гипертрофический язвенно-некротический гингивит	1	7,69	0	0	1	3,45	$\chi2$=0,01, p=0,92
#Гигантская напряженная киста левого легкого	1	7,69	0	0	1	3,45	$\chi2$=0,01, p=0,92
Острая печеночно-клеточная недостаточность	1	7,69	0	0	1	3,45	$\chi2$=0,01, π=0,92
Острая печеночная энцефалопатия	1	7,69	0	0	1	3,45	$\chi2$=0,01, p=0,92
ОНМК по ишемическому типу	1	7,69	0	0	1	3,45	$\chi2$=0,01, p=0,92
Преренальная острая почечная недостаточность	1	7,69	0	0	1	3,45	$\chi2$=0,01, p=0,92
#Ампутация конечностей на уровне нижней 1/3 голени	1	7,69	0	0	1	3,45	$\chi2$=0,01, p=0,92
#Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	0	0	1	6,25	1	3,45	$\chi2$=0,01, p=0,92
Обострение хронического вирусного гепатита С	0	0	1	6,25	1	3,45	$\chi2$=0,01, p=0,92
#Гепатит токсический	0	0	1	6,25	1	3,45	$\chi2$=0,01, p=0,92
#Кандидоз (орофарингеальный, эзофагиальный)	0	0	2	12,5	2	6,9	$\chi2$=0,34, p=0,56
#Распространенная герпетическая инфекция	0	0	1	6,25	1	3,45	$\chi2$=0,01, p=0,92
#Опоясывающий лишай	0	0	1	6,25	1	3,45	$\chi2$=0,01, p=0,92
Манифестная ЦМВИ (менингоэнцефалит)	0	0	2	12,5	2	6,9	$\chi2$=0,34, p=0,56
#Микобактериоз	0	0	1	6,25	1	3,45	$\chi2$=0,01, p=0,92

Осложнения	МС (n=13)		NM (n=16)		Всего (n=29)		p
	n	%	n	%	n	%	
#Токсико-аллергический лекарственный гепатит	0	0	1	6,25	1	3,45	$\chi2$=0,01, p=0,92
#Полиартрит с болевым синдромом	0	0	1	6,25	1	3,45	$\chi2$=0,01, p=0,92
Инфекционный эндокардит	0	0	1	6,25	1	3,45	$\chi2$=0,01, p=0,92
СД 1 типа, впервые выявленный, тяжелое течение	0	0	1	6,25	1	3,45	$\chi2$=0,01, p=0,92
Тромбогеморрагический синдром	0	0	1	6,25	1	3,45	$\chi2$=0,01, p=0,92
Пансинусит	0	0	1	6,25	1	3,45	$\chi2$=0,01, p=0,92
Острый холецистит	0	0	1	6,25	1	3,45	$\chi2$=0,01, p=0,92
Бактериальная кишечная инфекция	0	0	1	6,25	1	3,45	$\chi2$=0,01, p=0,92
Тромбоз общей бедренной, наружной подвздошной вены	0	0	2	12,5	2	6,9	$\chi2$=0,34, p=0,56
Гиперосмолярный синдром на фоне наркотического опьянения	0	0	1	6,25	1	3,45	$\chi2$=0,01, p=0,92
#Рак шейки матки T1бN1M0	0	0	1	6,25	1	3,45	$\chi2$=0,01, p=0,92
Гнойный гестационный пиелонефрит с формированием апостематоза	0	0	1	6,25	1	3,45	$\chi2$=0,01, p=0,92

Примечание: # - не акушерская/ ЭГЗ, диагностированная до беременности; СД – сахарный диабет

Уникальность гестационных осложнений женщин группы СОА формировала, как и при ПЭ и ГЗ, не акушерская заболеваемость. Господствовали инфекционно-воспалительный генез гестационных осложнений и их таргетность - дыхательная и пищеварительная системы организма (Таблица 4.4)

Таблица 4.4 – Частота и структура осложнений беременности пациенток с СОА

Осложнения	МС n=10		NM n=50		Значимость различий ($\chi2$, p)
	n	%	n	%	
Острый фарингит	0	0	1	2	$\chi2$=0,81, p=0,37
ОРВИ	3	33,33	0	0,0	$\chi2$=10,11, p=0,002
Острый бронхит	0	0	1	2	$\chi2$=0,81, p=0,37
Острый флегмонозный аппендицит, аппендэктомия	0	0	1	2	$\chi2$=0,81, p=0,37
Обострение хронического вирусного гепатита С	0	0	1	2	$\chi2$=0,81, p=0,37
Флегмона желудка, распространенный серозный перитонит	0	0	1	2,04	$\chi2$=0,81, p=0,37
Внебольничная пневмония	0	0	1	2	$\chi2$=0,93, p=0,34
Острый ринофарингит	0	0	2	4	$\chi2$=0,14, p=0,71

Замечено, что при СОА гестационные детерминанты УЖС брали истоки с I (острый фарингит) и II триместра (ОРВИ, острые бронхит или цистит/пиелонфрит, флегмонозный аппендицит/аппендэктомия, обострение хронического вирусного гепатита С, флегмона желудка, распространенный серозный перитонит). Но сопряженность с МС определяла только ОРВИ, перенесенная во II триместре беременности (33,33% и 0%, $\chi2$=10,11, p=0,002).

Из полученных данных следует, что в условиях мегаполиса единственной гестационной детерминантой УЖС по причине СОА оказалась ОРВИ, перенесенная во II триместре беременности (p=0,002), но не острые фарингит, ринофарингит бронхит, флегмонозный аппендицит с аппендэктомией, обострение хронического вирусного гепатита С, флегмона желудка с распространенным серозным перитонитом, внебольничная пневмония.

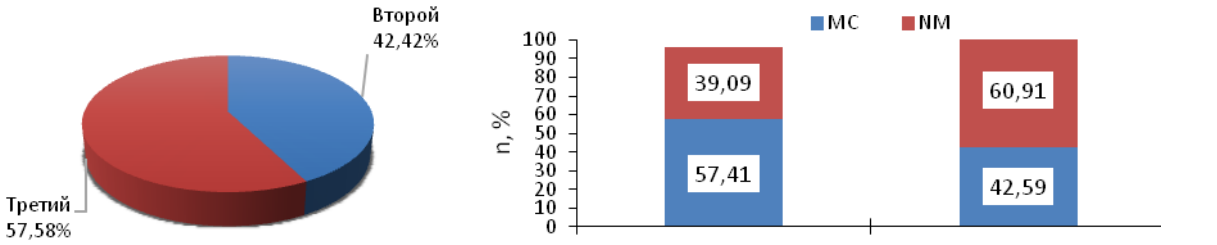
Для женщин с кровотечением, разрывом матки аналогичной специфики гестационных детерминант не установлено.

Таким образом, гестационные осложнения не представлены универсальным конфаундером УЖС в акушерстве, хотя отмечена тенденция повышения шанса МС при 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).

Значимая сопряженность с МС установлена при ПЭ с ЖДА (ОШ=7,19, 95% ДИ 1,48-34,86) и гестационным пиелонефритом (ОШ=15,63, 95% ДИ 1,54-158,4), с временным интервалом от прогрессивного нарастания АГ до развития УЖС (менее одной полной недели, сопряженность 100%); при СОА – с ОРВИ (p=0,002).

4.4 Уровень стационара

Уровень стационара, в котором диагностированы УЖС и оказывалась медицинская помощь, был различен: более 40 % - на втором и около 60% - на третьем (Рисунок 4.10, а). Но МС была значительно более высокой в стационарах второго уровня (p=0,01), а NM – третьего (p=0,01) (Рисунок 4.10).



а) б)

Рисунок 4.10 – Уровень стационара для всей когорты (а) и различных исходов (б)

Не при всех причинах уровень стационара определял исход УЖС (Рисунок 4.11).

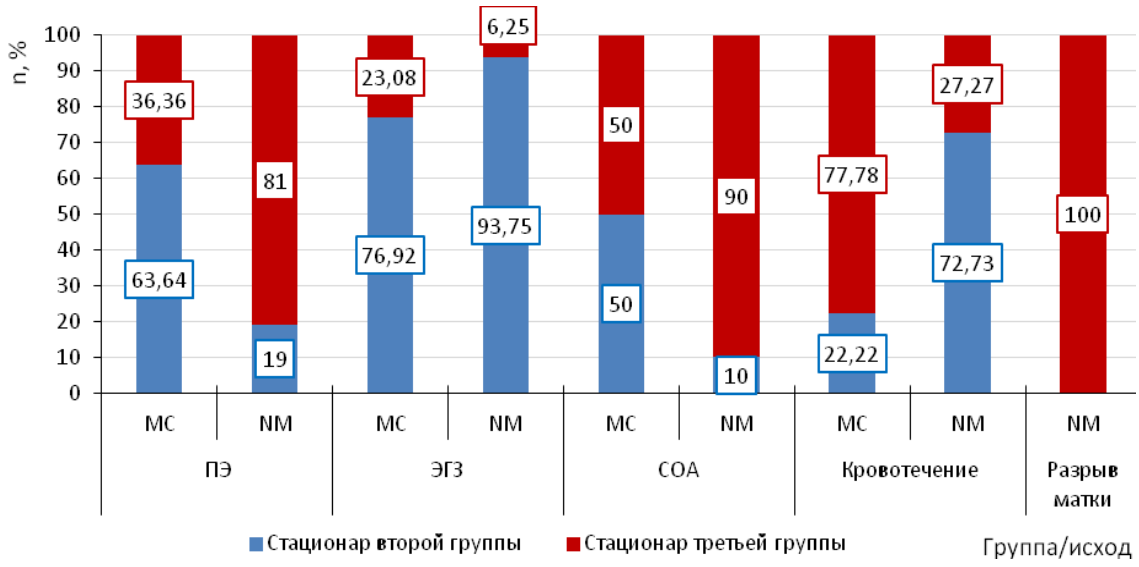


Рисунок 4.11 – Уровень стационара в соответствии с исходом УЖС

Выявлена сопряженность МС с развитием УЖС в учреждениях родовспоможения 2-го уровня только при двух причинах – ПЭ (63,64% и 19%, $\chi2=18,21$, $p<0,001$) и СОА (50% и 10%, $\chi2=6,97$, $p=0,009$). При ЭГЗ, кровотечении, разрыве матки, несмотря на их беспрецедентную тяжесть, стационары 2-го уровня при ресурсе мегаполиса демонстрировали способность сохранитьт женщине жизнь.

Резюме. Анализ особенностей гестации исследованной когорты представил потенциальные предикторы исхода УЖС в акушерстве, преимущественно отличающиеся от декларированных в современных клинических протоколах и рекомендациях.

Специфичными гестационными особенностями женщин Московского мегаполиса с УЖС в акушерстве явились: спонтанное наступление беременности (96,63%) ($p>0,05$); тенденция к поздней 1-й явке в ЖК (10,89±5,89 недель, вплоть до 35 недель), отсутствие диспансерного наблюдения в ЖК у 16,5% женщин; нарушение вагинального биоценоза (66,67%), угроза невынашивания (31,65%), ЖДА (20,2%), нарушение маточно-плодово-плацентарной гемодинамики (11,78%); преимущественное оказание медицинской помощи в стационаре третьего уровня (57,58%).

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 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); 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 2-й 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 такой крайне тяжелой 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 недостаточностью, обострение хронического вирусного гепатита С, манифестная ЦМВИ (менингоэнцефалит), инфекционный эндокардит, впервые выявленный СД 1 типа с тяжелым течением, тромбогеморрагический синдромом, пансинусит, острый холецистит, бактериальная кишечная инфекция, тромбоз общей бедренной, наружной подвздошной вены, 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); ОРВИ, 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 2-й 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).

Разрыв матки характеризовался поздней явкой характерной для всей когорты (15,38±11,16 недель); более низкой в сравнение с когортой частотой осложнений гестации (нарушение вагинального биоценоза – 21,05%), угрозой невынашивания (21,05%), ЖДА (10,53%), нарушением маточно-плодово-плацентарной гемодинамики (5,26%); оказание медицинской помощи исключительно в стационаре третьего уровня.

Полученный результат демонстрирует гестационные детерминанты УЖС в акушерстве, непосредственно предшествующие и предопределяющие его исход. Основные гестационные, как и прегестационные, факторы риска МС сформировали не акушерские составляющие: не использование женщиной ресурса диспансерного наблюдения в ЖК – исключительный «дар» отечественного здравоохранения, и оказание медицинской помощи в стационарах второго уровня. Совокупность пре- и гестационных детерминант представляется как кумулятивный базис УЖС, истощающий адаптационно-регуляторный потенциал женского организма, компрометирующий способность противостоять им, смещая точку невозврата полиорганных нарушений, влияющий на исход. Пределы возможностей (потенциал) женского организма преодолеть МС с учетом ресурса Московского мегаполиса не известны. Анализу данного вопроса будет посвящена следующая глава.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОБЪЕКТИВНЫХ ПРЕДИКТОРОВ УГРОЖАЮЩИХ ЖИЗНИ СОСТОЯНИЙ В АКУШЕРСТВЕ

5.1 Персонализированное прогнозирование исхода угрожающих жизни состояний а кушерстве

Третий этап исследования показал значимость причины УЖС акушерстве в особенности его транзита в исход.

Отмечено, что срок беременности при развитии УЖС в когорте варьировал от малого до 41 недели (32,77±6,58 недель), при МС был значительно ниже (28,74±9,49 и 33,55±5,56 недель, p=0,000002) (Рисунок 5.1).

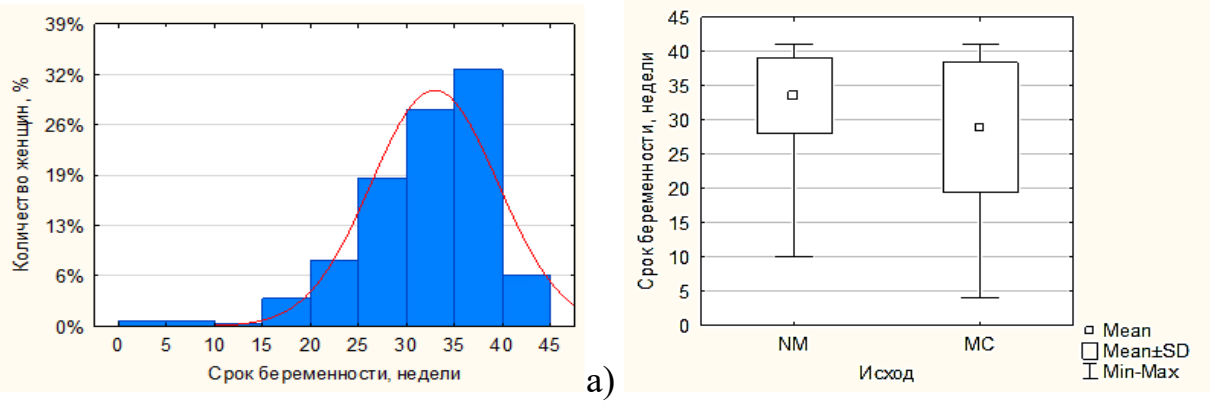


Рисунок 5.1 – Срок беременности в когорте (а) и при различном исходе УЖС (б)

Срок беременности отличался при различных причинах УЖС (Рисунок 5.2), при ЭГЗ был наименьшим (25,52±9,42 недель), значимо отличался от всех причин: менее всего от СОА (29, 25±7,12, p=0,4), более всего - от разрыва матки (35,63±4,39 недель) (Таблица 5.1).

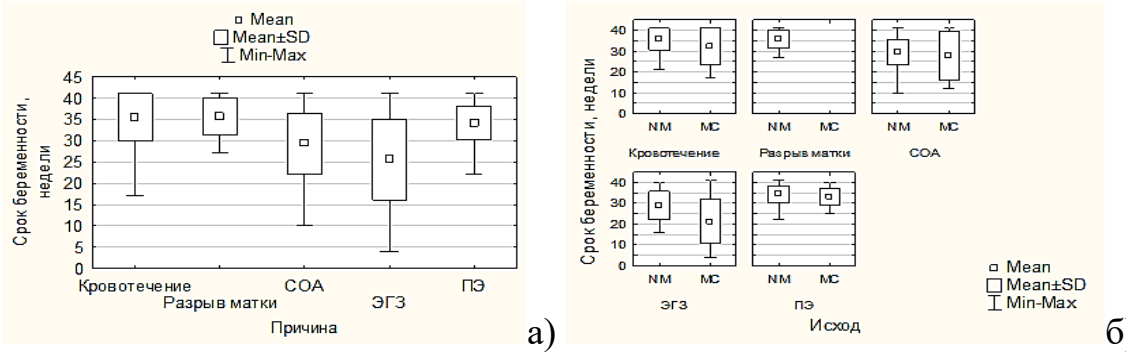


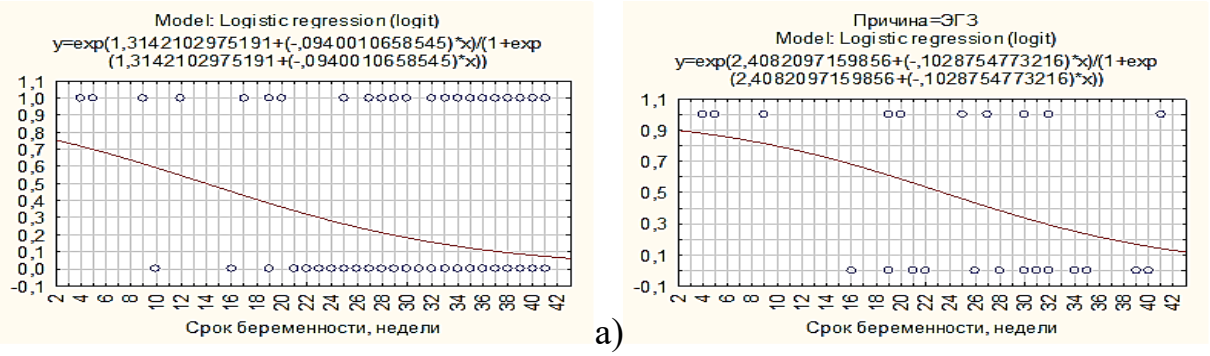
Рисунок 5.2. – Срок беременности при различных причинах (а) и исходе (б) УЖС

Таблица 5.1 — Множественное сравнение средних значений срока беременности УЖС при различных причинах

Недели M±SD	p				
	ЭГЗ	ПЭ	СОА	Кровотечение	Разрыв матки
ЭГЗ 25,52±9,42		<0,001	0,04	<0,001	0,00007
ПЭ 34,02±4,01	<0,001		<0,001	0,03	0,11
СОА 29, 25±7,12	0,04	<0,001		<0,001	0,0004
Кровотечение 35, 47±5,51	<0,001	0,03	<0,001		
Разрыв матки 35,63±4,39	0,00007	0,11	0,0004		

С МС в целом, независимо от причин, был сопряжен срок беременности менее 14 недель ($\chi2$=18,55, p=0,00002) (Рисунок 5.3). Однако, пороговых значений для ПЭ, СОА и кровотечения не установлено. ЭГЗ оказалась единственной причиной, значимо подтверждающей данную тенденцию ($\chi2$=5,06, p=0,03), но с уже более высоким «пороговым» сроком МС – менее 23 недель.

В соответствии с общемировыми подходами нами была проанализирована доля УЖС, развившихся до или после исхода беременности. УЖС в когорте доминировали при беременности (81,33%), реже всего развивались (2,22%) после выкидыша (Рисунок 5.4).



а) б)

Рисунок 5.3 – Logit-модель прогноза МС в когорте (а); при ЭГЗ (б), на основании срока дебюта УЖС. Переменные отклика: 0 – NM, 1 – MC

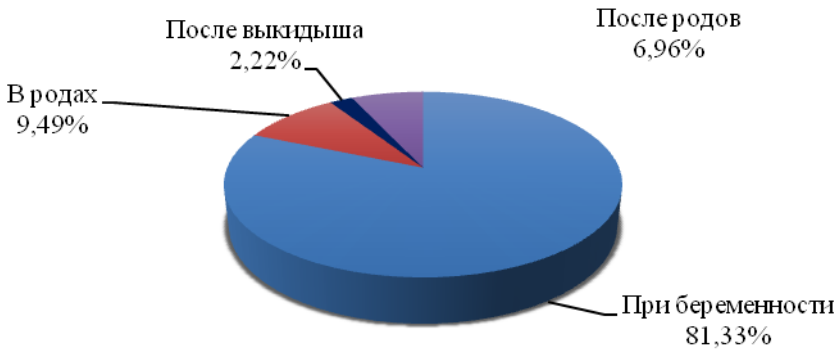
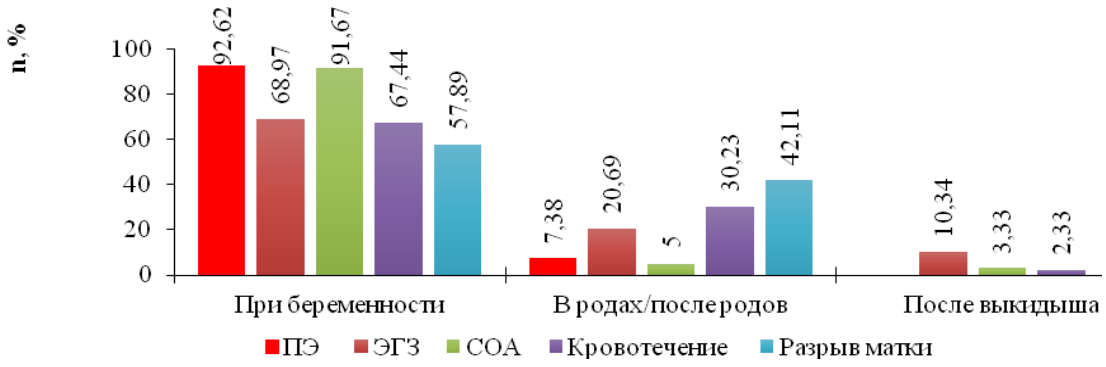


Рисунок 5.4 – Гестационный период развития УЖС

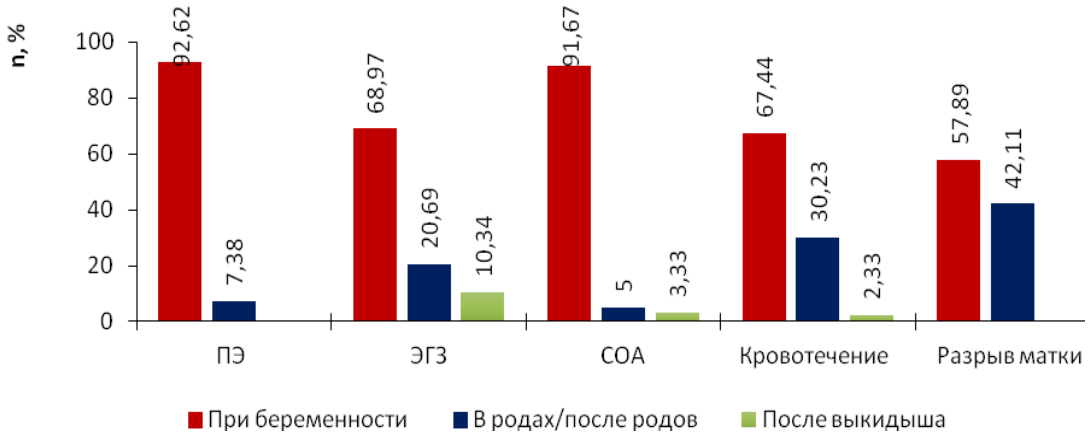
При беременности УЖС развивались при всех причинах (Рисунок 5.5), у основной доли женщин с ПЭ (92,62%) и СОА (91,67%), более чем у ½ с ЭГЗ (68,97%) и кровотечением (67,44%), в том числе – с разрывом матки (57,89%).

Рисунок 5.5 показывает, что УЖС после выкидыша – наиболее малочисленного гестационного периода – чаще всего развивались по причине ЭГЗ (10,34%); отсутствовали при двух причинах – ПЭ, что понятно с учетом ее дефиниций, и разрыве матки.

В целом, МС и NM не были сопряжены с определенным гестационным периодом, характеризовались равновеликой частотой (Рисунок 5.6).



а)



б)

Рисунок 5.5 – Гестационный период при развитии УЖС (а); причины УЖС в различные гестационные периоды

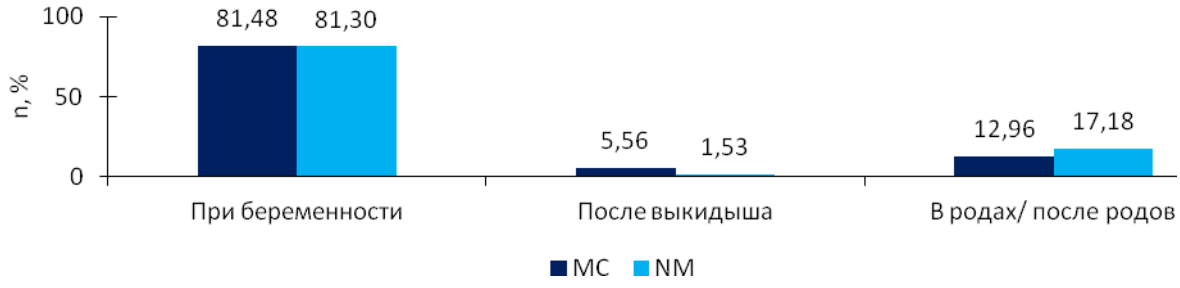


Рисунок 5.6 – Исход УЖС в различные гестационные периоды

Тем не менее, при сопоставимой частоте исходов после выкидыша (5,56% и 1,53%, $\chi 2=1,48$, $p=0,22$), отмечена тенденция повышения шанса МС (ОШ=3,52, 95% ДИ 0,76-16,19).

При анализе исхода по причинам УЖС (Рисунок 5.7) выявлен тренд на повышение шанса МС по причине СОА в родах/после родов ($\chi 2=2,53$, $p=0,13$;

ОШ=12,25, 95% ДИ 0,99-151,36) и кровотечения после выкидыша (χ2=0,46, p=0,5; ОШ=9,5, 95% ДИ 0,54-166,88).

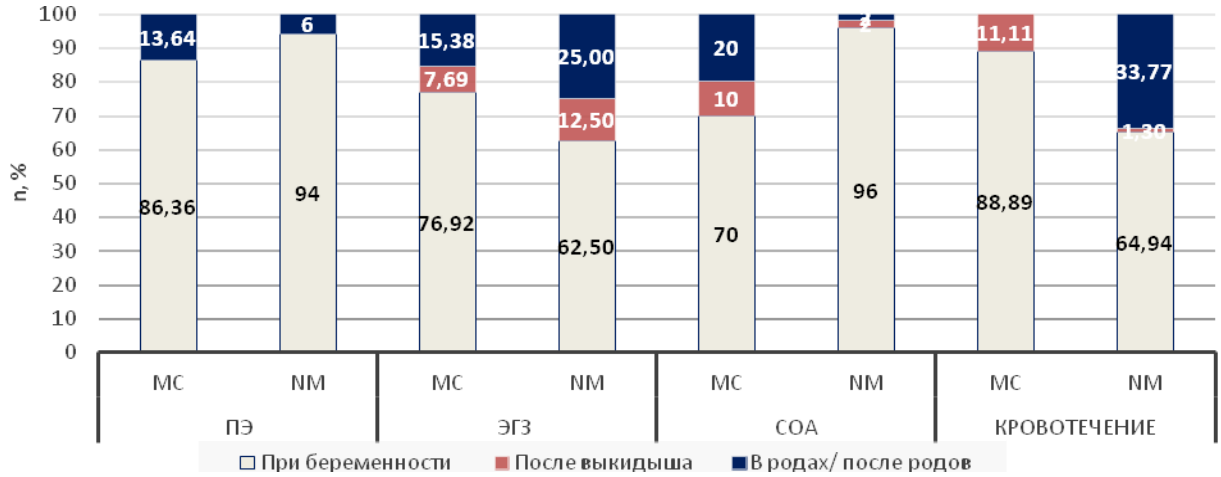


Рисунок 5.7 – Гестационный период исхода УЖС при различных причинах

Таким образом, исход УЖС определял срок беременности, который значительно ниже при МС (28,74±9,49 и 33,55±5,56 нед, p=0,000002), с пороговым значением, независимо от причин, менее 14 нед (χ^2=18,55, p=0,00002), для ЭГЗ – менее 23 нед, определяя их уникальность (χ^2=5,06, p=0,03).

УЖС преимущественно развивались при беременности (81,33%), но значимая сопряженность исхода с гестационным периодом отсутствала. Однако, имелся универсальный тренд повышения шанса МС после выкидыша (ОШ=3,52, 95% ДИ 0,76-16,19); уникальный тренд на повышение шанса МС по причине СОА в родах/после родов (ОШ=12,25, 95% ДИ 0,99-151,36) и кровотечения после выкидыша (ОШ=9,5, 95% ДИ 0,54-166,88).

5.1.1 Дифференцировка исхода угрожающих жизни состояний по причине преэклампсии

Проанализировано преобладание конкретного гестационного интервала при исходе УЖС в данной группе (Таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Частота развития УЖС, обусловленного ПЭ, в различные сроки беременности

Срок беременности, недели	МС		NM		$\chi 2$, p
	n	%	n	%	
Очень ранние ПР (ОРПР)					
22	0	0	1	1	$\chi 2$=0,7, p=0,4
24	1	4,55	1	1	$\chi 2$=0,07, p=0,8
26	1	4,55	0	0	$\chi 2$=0,7, p=0,4
27	1	4,55	2	2	$\chi 2$=2,13, p=0,15
Очень ранние ПР (все)	3	13,64	4	4	$\chi 2$=1,57, p=0,21
Ранние ПР (РПР)					
28	1	4,55	3	3	$\chi 2$=0,09, p=0,77
29	2	9,09	3	3	$\chi 2$=0,51, p=0,48
30	1	4,55	9	9	$\chi 2$=0,07, p=0,8
Ранние ПР (все)	4	18,18	15	15	$\chi 2$=0,02, p=0,96
ПР					
31	0	0	6	6	$\chi 2$=0,4, p=0,53
32	4	18,18	8	8	$\chi 2$=1,12, p=0,29
33	0	0	8	8	$\chi 2$=0,8, p=0,37
ПР (все)	4	18,18	22	22	$\chi 2$=0,01, p=0,91
Поздние ПР					
34	2	9,09	5	5	$\chi 2$=0,06, p=0,81
35	3	13,64	14	14	$\chi 2$=0,09, p=0,77
36	3	13,64	8	8	$\chi 2$=0,18, p=0,67
Поздние ПР (все)	8	36,36	27	27	$\chi 2$=0,38, p=0,54
Роды в срок					
37	1	4,55	6	6	$\chi 2$=0,06, p=0,81
38	0	0	11	11	$\chi 2$=1,49, p=0,22
39	1	4,55	8	8	$\chi 2$=0,01, p=0,91
40	1	4,55	6	6	$\chi 2$=0,06, p=0,81
41	0	0	1	1	$\chi 2$=0,7, p=0,4
Роды в срок (все)	3	13,64	32	32	$\chi 2$=2,14, p=0,14

Таблица 5.2 демонстрирует отсутствие таковой сопряженности. Считаем важным отметить, что более ранний средний срок беременности при МС в сравнении с NM (32,64±4,23 (24-40) и 34,33±3,91 (22-41) нед, p=0,07) не означал сопряженность МС с ранней ПЭ, но демонстрировал тренд на ее повышение (50% и 41%, χ2=0,6, p=0,44; ОШ=1,22, 95% ДИ 0,57-3,63).

Проанализирована сопряженность исхода УЖС с хронологией диагностики и утяжеления ПЭ. Установлена сопоставимо высокая частота манифестации тяжелой ПЭ вне стационара у умерших и выживших (90,91% и 96%, χ2=0,99, p=0,32) и, соответственно, мизерная – для плановой госпитализации (9,09% и 4%, χ2=0,21, p=0,65). Ожидаемой сопряженности исхода с транспортировкой в ПЦ (бригадой скорой медицинской помощи (СМП) не отмечено (χ2=2,12, p=0,15) (Рисунок 5.8).

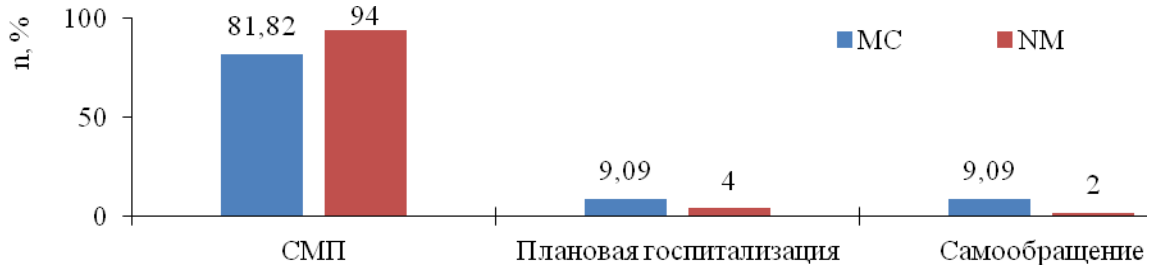


Рисунок 5.8 - Канал госпитализации пациенток с ПЭ

Существенно, что при поступлении в ПЦ у 16,39% общего числа женщин (22,73% при МС и 15% - NM, p=0,57) отсутствовали «классические» симптомы или отмечено атипичное течение ПЭ, доминировали только «акушерские» аспекты (начало регулярной родовой деятельности, излитие околоплодных вод и др.) (Таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Обоснование диагноза ПЭ и оценки тяжести пациенток

Параметр	МС		NM		Значимость отличий χ2, p
	n	%	n	%	
Жалобы при поступлении в ПЦ					
Ухудшение самочувствия, общая слабость	15	68,18	72	72	χ2=0,13, p=0,72
Головная боль, выраженная тяжесть в затылке	9	40,91	21	21	χ2=2,86, p=0,09
Боли в эпигастрии	4	18,18	8	8	χ2=1,12, p=0,29
Рвота	3	13,64	0	0	χ2=8,87, π=0,003*
Предвестники родов, подтекание околоплодных вод, схваткообразные боли внизу живота, регулярная родовая деятельность	5	22,73	15	15	χ2=0,32, p=0,57
Судороги					
Да	6	27,27	1	1	χ2=18,41, p<0,001*
Дома	3	13,64	1	1	χ2=5,53, p=0,02*
При транспортировке	1	4,55	0	0	χ2=0,7, p=0,4
Генерализованные тонико-клонические в ПЦ	2	9,09	0	0	χ2=4,46, p=0,04*
Степень тяжести состояния при поступлении в ПЦ					
Удовлетворительное	5	22,73	22	22	χ2=0,004, p=0,84
Средней тяжести	8	36,36	63	63	χ2=4,22, p=0,04*
Тяжелое	8	36,36	15	15	χ2=4,07, p=0,04*
Клиническая смерть	1	4,55	нет	нет	χ2=0,01, p=0,92
Гестационный период при развитии угрожающего жизни состояния					
Беременность	19	86,36	94	94	χ2=0,62, p=0,43
В родах	1	4,55	нет	нет	χ2=0,7, p=0,4
Послеродовый период	2	9,09	6	6	χ2=0,003, p=0,96

Таблица 5.3 Наглядно демонстрирует, что ассоциированными с УЖС симптомами тяжелой ПЭ были ухудшение самочувствия, общая слабость, головная боль, выраженная тяжесть в затылке, боли в эпигастрии, рвота, но не связанные с МС или NM. Значимым предиктором МС явились судороги ($\chi2$=18,41, p<0,001; ОШ=37,13, 95% ДИ 4,19-329,05): как единичный судорожный припадок, развившийся дома ($\chi2$=5,53, p=0,02; ОШ=1,54, 95% ДИ 4,19-158,4), так и генерализованные тонико-клонические судороги – в ПЦ, несмотря на немедленную медицинскую помощь (9,09%, p=0,04). Судороги при транспортировке развились только при МС.

Отсутствие характерных жалоб при поступлении обусловило у 22,13% женщин оценку исходной степени тяжести общего состояния как «удовлетворительную», но с сопоставимой частотой у умерших и выживших (p=0,84). Частота тяжелого общего состояния была значительно выше у умерших (36,36% % и 15%, p=0,04; ОШ=3,24, 95% ДИ 1,16-9,05), средней тяжести – у выживших (36,36%и 63% %, p=0,04; ОШ NM=2,98, 95% ДИ 1,14-7,77).

Как указывалось, ранее, транзит тяжелой ПЭ в УЖС, независимо от исхода МС или NM, происходил преимущественно при беременности (86,36% и 94%, $\chi2$=0,62, p=0,43); менее чем у 10% женщин – после родоразрешения (9,09% и 6%, p=0,96), исключительно редко – в родах и только при МС. Транзит в УЖС характеризовался разнородным спектром крайне тяжелых осложнений, представленных в Таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Гестационный период транзита тяжелых осложнений ПЭ в УЖС

Осложнение ПЭ	Всего					При беременности					После родоразрешения				
	МС		NM		p	МС		NM		p	МС		NM		p
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
ОНМК	4	18,18	0	0	χ^2=13,5, p<0,001*	0	0	0	0	0	4	18,18	0	0	χ^2=13,5, p<0,001*
HELLP	9	40,91	29	29	χ^2=0,7, p=0,4	5	22,73	21	21	χ^2=0,01, p=0,91	4	18,18	8	8	χ^2=1,12, p=0,29
ОРДС	3	13,64	0	0	χ^2=8,87, p=0,003*	1	4,55	0	0	χ^2=0,7, p=0,4	2	9,09	0	0	χ^2=4,46, p=0,04*
Отек головного мозга	4	18,18	0	0	χ^2=13,5, p<0,001*	1	4,55	0	0	χ^2=0,7, p=0,4	3	13,64	0	0	χ^2=8,87, p=0,003*
Полиорганная недостаточность	11	50,00	0	0	χ^2=54,96, p<0,001*	0	0	0	0	0	11	50	0	0	χ^2=54,96, p<0,001*
Эклампсия	7	31,82	1	1	χ^2=23,15, p<0,001*	6	18,18	1	1	χ^2=18,41, p<0,001*	1	4,55	0	0	χ^2=0,7, p=0,4
Кома	2	9,09	1	1	χ^2=2,13, p=0,15	2	9,09	1	1	χ^2=2,13, p=0,15	0	0	0	0	0
Нарастание тяжести симптомов ПЭ	8	36,36	75	75	χ^2=10,67, p=0,002*	8	36,36	75	75	χ^2=10,67, p=0,002*	0	0	0	0	0
Неконтролируемая значительная АГ	3	13,64	1	1	χ^2=5,53, p=0,002*	3	13,64	1	1	χ^2=5,53, p=0,02*	0	0	0	0	0
Олигурия	1	4,55	0	0	χ^2=0,7, p=0,4	1	4,55	0	0	χ^2=0,7, p=0,4	0	0	0	0	0
ПОНРП	0	0	3	3	χ^2=0,7, p=0,4	0	0	3	3	χ^2=0,004, p=095	-				

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ОНМК – острые нарушения мозгового кровообращения; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; ПЭ – преэклампсия; HELLP – аббревиатура синдрома, включающего гемолиз (hemolysis), повышение печеночных ферментов (elevated liver enzymes), тромбоцитопению (low platelets)

Таблица 5.4 демонстрирует, что высоковероятными предвестниками МС оказались ОНМК ($\chi2$=13,5, p<0,001), ОРДС ($\chi2$=8,87, p=0,003), отек головного мозга ($\chi2$=13,5, p<0,001) и полиорганная недостаточность ($\chi2$=54,96, p<0,001); значимо повышали ее шанс - эклампсия ($\chi2$=23,15, p<0,001; ОШ=46,2, 95% ДИ 5,3-402,44), неконтролируемая значительная АГ (200/100 мм.рт.ст. и выше) ($\chi2$=5,53, p=0,002; ОШ=15,63, 95% ДИ 1,54-158,4); отражали тренд повышения шанса МС HELLP-синдром (ОШ=1,7, 95%ДИ 0,65-4,4), кома (ОШ=9,9, 95%ДИ 0,86-114,51). Нарастание тяжести симптомов ПЭ сохраняло шанс выживания (75% и 36,36%, $\chi2$=10,67, p=0,002; ОШ=5,25, 95%ДИ 1,97-13,98); ПОНРП отмечена только при NM (3%, $\chi2$=0,7, p=0,4).

Выявлено разительное отличие осложнений, развившихся либо только до, либо только после родоразрешения, либо в оба гестационные периоды. До и после родоразрешения по причине ПЭ развивались ОНМК, HELLP-синдром, ОРДС, отек головного мозга и эклампсии; исключительно до – кома, нарастание тяжести симптомов ПЭ, неконтролируемая значительная АГ, олигурия и ПОНРП; исключительно после – полиорганная недостаточность. Однако сопряженность с МС установлена для развившихся до родоразрешения эклампсии ($\chi2$=18,41, p<0,001; ОШ=37,13, 95% ДИ 4,19-329,05) и неконтролируемой значительной АГ ($\chi2$=5,53, p<0,02). Только МС предопределяли развившиеся исключительно после родоразрешения: ОНМК ($\chi2$=13,5, p<0,001), ОРДС ($\chi2$=4,46, p=0,04), отек головного мозга ($\chi2$=8,87, p=0,003), у 50% – полиорганную недостаточность ($\chi2$=54,96, p<0,001). HELLP-синдромом показал внушительные возможности мегаполиса сохранить жизнь женщине, несмотря на тенденцию повышения шанса МС (ОШ=2,56, 95% ДИ=0,7-9,4).

Демонстрацией непредсказуемости исхода УЖС по причине ПЭ явилось наличие при поступлении критериев NM менее чем у 10% пациенток (Рисунок 5.9).

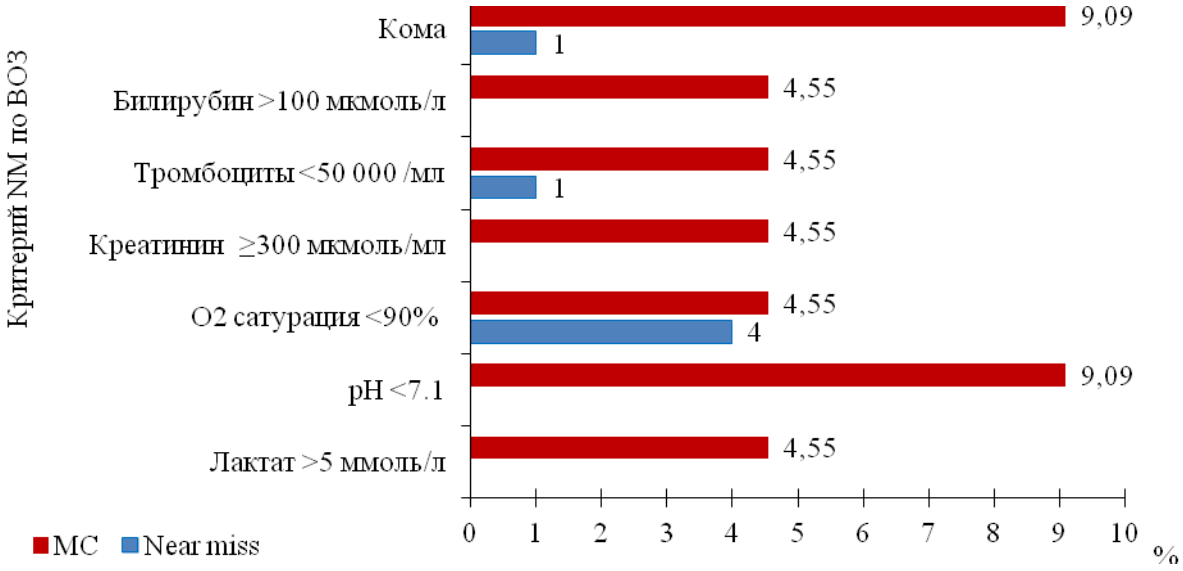


Рисунок 5.9 – Наличие критериев NM при поступлении

Интервал времени от поступления до исхода УЖС по причине ПЭ при МС варьировал от 0 до 21 суток, при NM – 0-16 суток, но был сопоставим (p=0,07). Крайнюю тревогу вызывает медиана данного показателя, которая при обоих исходах не достигала полных суток (до 24 часов), и интерквартильный диапазон в группе МС составил 0-5 суток, в группе NM - 0 суток (до 24 часов) (Рисунок 5.10).

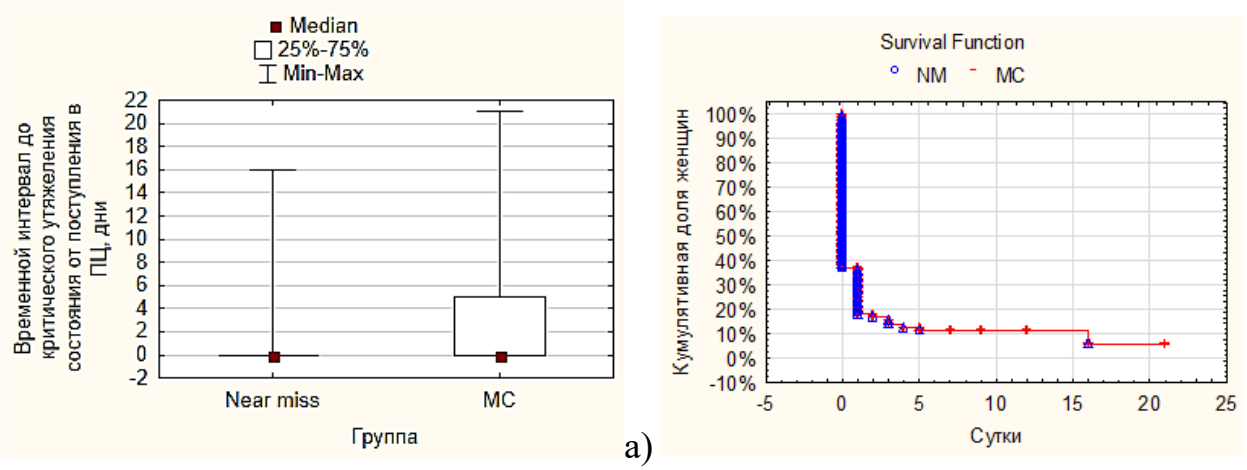


Рисунок 5.10 – Временной интервал от поступления в ПЦ до диагностики, обусловленного ПЭ УЖС при различном исходе: медианы (а); кумулятивная доля женщин (б)

Фатальная непредсказуемость ПЭ олицетворялась бессимптомным началом или атипичным течением (16,39%), не тяжелым общим состоянием у 80,32%

(«удовлетворительного» у 22,13%, средней тяжести - 58,2%) с молниеносным транзитом в УЖС (Me времени менее 24 ч), развитием тяжелых вплоть до критических полиорганных нарушений, но не обязательно доминирующих у умерших (Таблица 5.5).

В Таблице 5.5 представлены результаты инструментальных обследований, демонстрирующие направленность обусловленных ПЭ полиорганных нарушений и их сопряженность с исходом УЖС. Очевидно, что транзит тяжелой ПЭ в МС сопровождался крайне тяжелыми нарушениями. Исключительно с МС были сопряжены:

– 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 признаки ОНМК по геморрагическому типу с формированием внутримозговой гематомы ($\chi2$=4,46, p=0,04);

– Рентгенологические (Rh)-признаки гитроторакса ($\chi2$=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);

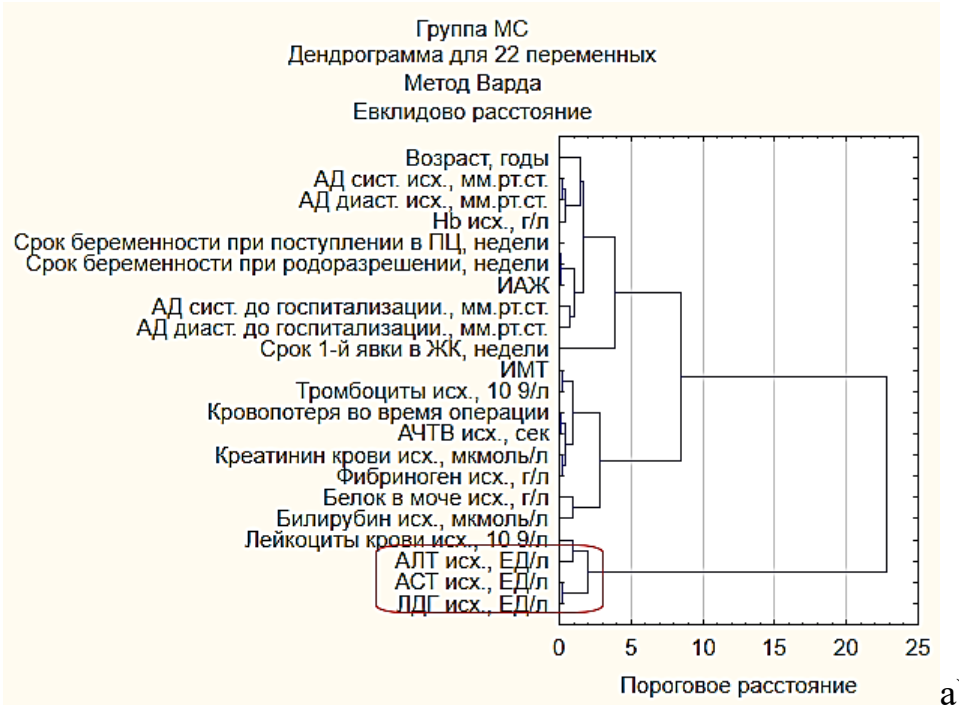
– офтальмологические нарушения - отек зрительного нерва ($\chi2$=8,87, p=0,003).

Шанс МС значительно повышали 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).

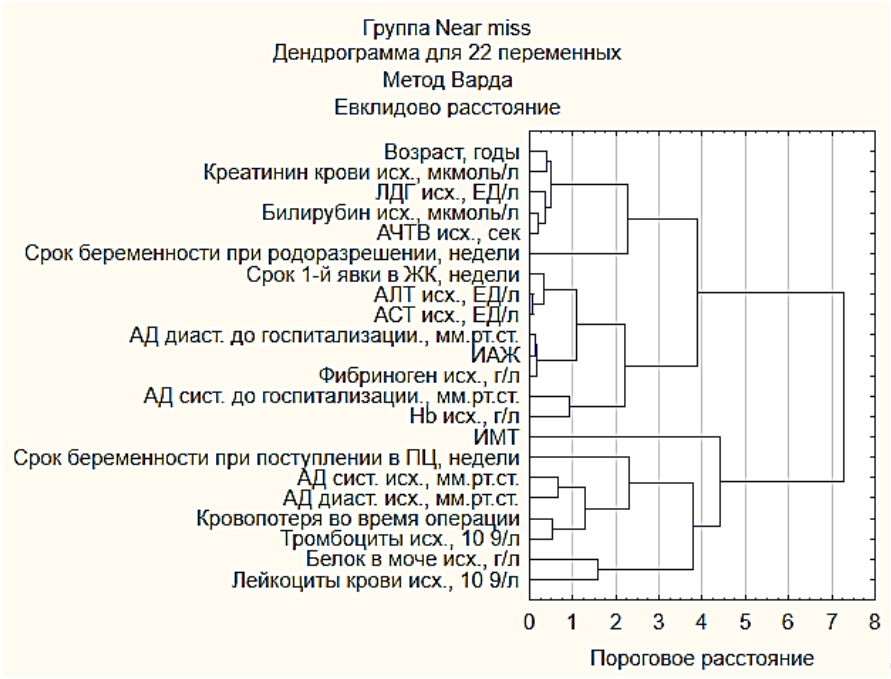
Неблагоприятный исход УЖС требовал поиска объективных предикторов точки «невозврата». При помощи кластерного анализа совокупно с анамнестическими и клиническими установлены характерные классы лабораторных и функциональных признаков, дифференцирующих исход УЖС, пороговые расстояния которых отличались (для МС=8,48 и для NM=4,42) (Рисунок 5.11). Отмечено, что МС конкурентно с гемодинамической, ренальной, коагуляционной и др. определяла печеночная дисфункция.

Таблица 5.5 – Признаки полиорганных нарушений женщин с ПЭ

Параметр	МС		NM		Значимость отличий
	n	%	n	%	χ2, p
УЗИ почек					
Каликопиелоэктазиея	18	81,82	6	6	χ2=60,89, p<0,001
Диффузные изменения паренхимы	3	13,64	1	1	χ2=5,53, p=0,02
Нарушение перфузии	1	4,55	0	0	χ2=0,7, p=0,4
Отек паренхимы	1	4,55	0	0	χ2=0,7, p=0,4
УЗИ брюшной полости					
Изменение печени по типу жирового гепатоза	0	0	1	1	χ2=0,7, p=0,4
Диффузные изменения печени	5	22,73	2	2	χ2=10,75, p=0,002
Холестаз	3	13,64	0	0	χ2=8,87, p=0,003
Гепатомегалия	3	13,64	1	1	χ2=5,53, p=0,02
Диффузные изменения поджелудочной железы	2	9,09	5	5	χ2=0,06, p=0,8
Гастросаз	2	9,09	2	2	χ2=1,06, p=0,3
Спленомегалия	2	9,09	0	0	χ2=4,46, p=0,04
Свободная жидкость	9	40,91	0	0	χ2=38,38, p <0,001
МРТ головного мозга					
ОНМК по геморрагическому типу (гематома)	2	9,09	0	0	χ2=4,46, p=0,04
Кровоизлияние в ствол головного мозга	1	4,55	0	0	χ2=0,7, p=0,4
Центральная венозная болезнь (ЦВБ)	1	4,55	0	0	χ2=0,7, p=0,4
Рентгенография грудной клетки					
Гитроторакс	7	31,82	0	0	χ2=28,13, p p <0,001
Интерстициальный отек легких	2	9,09	0	0	χ2=4,46, p=0,04
Пневмония	5	22,73	0	0	χ2=18,27, p <0,001
Состояние после бронхолегочного кровотечения	1	4,55	0	0	χ2=0,7, p=0,4
Эхо-КГ					
Признаки легочной гипертензии	3	13,64	0	0	χ2=8,87, p=0,003
Офтальмолог					
Гипертоническа ангио-/нейроретинопатия	8	36,36	50		χ2=0,85, p=0,36
Отек зрительного нерва	3	13,64	0		χ2=8,87, p=0,003
Субретинальные кровоизлияния	1	4,55	0		χ2=0,7, p=0,4



а)



б)

Рисунок 5.11 – Классы (дендрограммы) параметров, дифференцирующие женщин с МС (а) и NM (б), обусловленными ПЭ

Принципиально значимой показана динамика (кратность изменений) клинико-лабораторных маркеров ПЭ от поступления до транзита в УЖС с одним из исходов. Принята позиция в общемировой дискуссии по вопросам интерпретации АГ как неотъемлемого маркера ПЭ: показано, что АГ не является облигатными предиктором МС. Умерших женщин отличали: более

низкий (p<0,0001) средний уровень АД сист. (121,07±26,47 мм.рт.ст. и 152,03±15,53 мм.рт.ст.) и АД диаст. (77,15±14,37 мм.рт.ст. и 93,28±6,44 мм.рт.ст.) на догоспитальном этапе; АД не более 160/100 мм.рт.ст. до развития УЖС (в сравнении – при NM АД макс. = 200/120 мм.рт.ст); АД сист. 140 мм.рт.ст. и менее у ≈2/3 (72,73%) (при NM – у 34% пациенток, $\chi 2$=17,28, p<0,001), АД диаст. ниже 90 мм.рт.ст. и выше – у 77,28% (при NM – у 28% пациенток, $\chi 2$=16,75, p<0,001) (Рисунок 5.12).

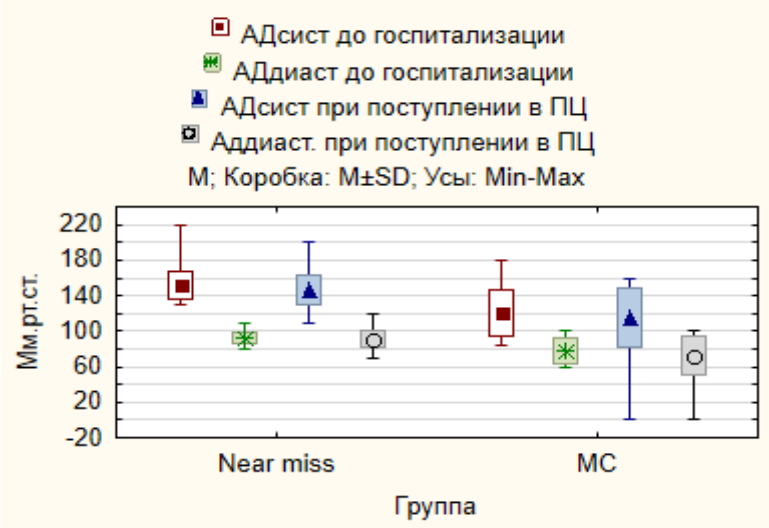


Рисунок 5.12 – Динамика АД от догоспитального этапа до развития УЖС

Оценена значимость АД в прогнозировании исхода обусловленных ПЭ УЖС. Оказалось, что при МС значительно реже выявлено АД сист. 140 мм.рт.ст. и более (27,27% и 76%, $\chi 2$=17,28, p<0,001) и АД диаст. 90 мм.рт.ст. и выше (22,72% и 72%, $\chi 2$=16,75, p<0,001) (Рисунок 5.13).

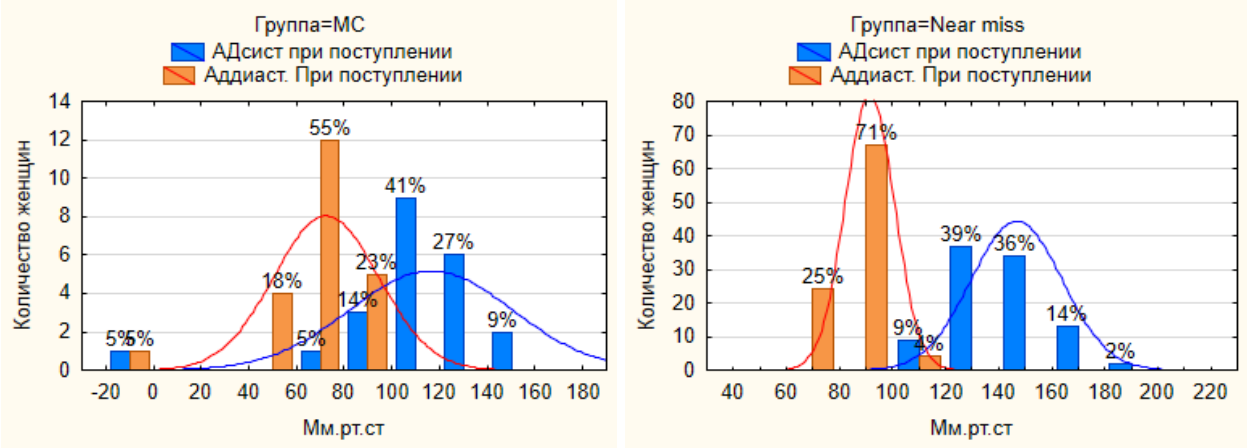


Рисунок 5.13 – АД при развитии УЖС

Тяжелая АГ являлась предиктором NM, но не МС: АД сист. 160 мм.рт.ст. и более отмечено у 26% пациенток в группе NM и 9,09% пациенток в группе МС ($\chi2$=2,04, p=0,15), АД диаст. 110 мм.рт.ст. и выше – только у 4% пациенток в группе NM ($\chi2$=0,09, p=0,77) (Таблица 5.6).

Таблица 5.6 – АД при критическом состоянии

Параметр	МС	NM	p
	M±SD (Min-Max)		
На догоспитальном этапе			
Систолическое АД	121,07±26,47 (85-180)	152,03±15,53 (130-220)	p<0,0001
Диастолическое АД	77,15±14,37 (60-100)	93,28±6,44 (80-110)	p<0,0001
В ПЦ до развития угрожающего жизни состояния			
Систолическое АД	115,68±33,96 (0-160)	146,21±17,08 (110-200)	p<0,0001
Диастолическое АД	71,96±21,83 (0-100)	91,16±9,24 (70-120)	p<0,0001

Протеинурия 3 г/л и более самостоятельно не дифференцировала исход УЖС: отмечена с сопоставимой частотой у умерших и выживших пациенток (31,82% и 46%, $\chi2$=0,96, p=0,33), равно как и 5 г/сутки и более (9,09% и 18%, $\chi2$=0,5, p=0,48) (Рисунок 5.14).

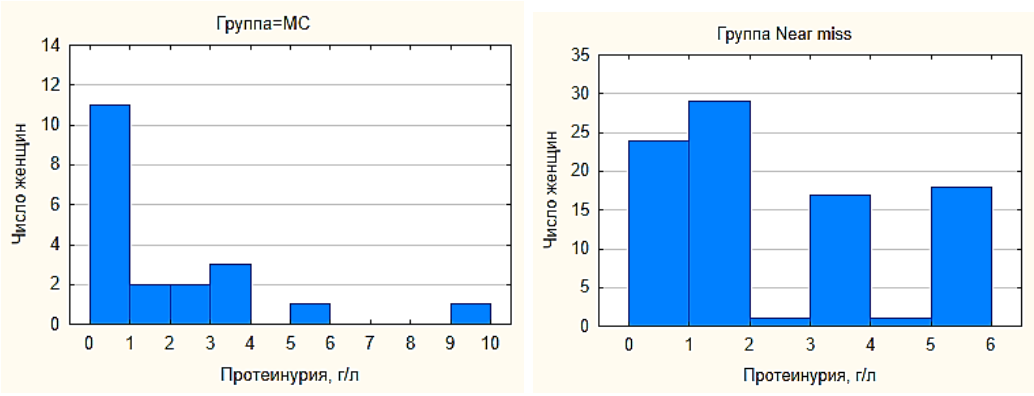


Рисунок 5.14 – Частота и выраженность протеинурии

Показано, что при тяжелой ПЭ и отсутствии АГ и/или значимой протеинурии наиболее вероятна недооценка риска транзита тяжелой ПЭ в УЖС — во временном диапазоне (медиане) менее 24 ч.

Значимым предиктором исхода критических полиорганных и полифункциональных нарушений, обусловленных ПЭ, обозначена динамика гематологических и функциональных маркеров, отражающих тяжесть коагуляционной/гематологической (тромбоциты, фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), почечной (креатинин), печеночной (билирубин, аланинаминотрансфераза (АлТ), аспартатаминотрансфераза (АсТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), кардиоваскулярной (лактат, ph), респираторной (сатурация кислорода) дисфункции, обусловленной ПЭ (Таблица 5.7).

Таблица 5.7 – Динамика лабораторных и функциональных маркеров ПЭ

Показатель	NM			MC			Значимость отличий	
	M; Me (Min-Max; Q25-Q75)		Значимость отличий, p1-p2	M; Me (Min-Max; Q25-Q75)		Значимость отличий, p3-p4		
	При поступлении в ПЦ	Пик		При поступлении в ПЦ	Пик		p1-p3	p2-p4
	1	2		3	4			
Общий анализ крови								
Гемоглобин, г/л	119,89; 121,0 (69-160; 111-130)	93,57; 99,0 (12,0-128,0; 80,0-107)	0,00000*	108,14; 109,5 (78,0-145,0; 93,0-122,0	60,10; 63,0 (32,0-94,0; 52,0-68,0	0,000*	0,004*	0,00000*
Лейкоциты, 10^9/л	11,51; 11,0 (6,2-23,0; 9,7-13,55)	16,21; 14,0 (5,7-106,0; 11,0-16,3)	0,008*	12,27; 10,3 (5,7-25,3; 8,6-15,0	22,14; 20,3 (1,2-43,5; 15,6-30,0	0,002*	0,44	0,09
Тромбоциты, 10^9/л	176,63; 171,5 (13,0-435,0; 123,5-211)	139,74; 121,0 (23,0-484,0; 76,0-172)	0,008*	158,57; 153,0 (10,0-362,0; 115,0-189,0	42,0; 25,0 (6,0-126,0; 11,0-56,0	0,000001*	0,36	0,000004*
Биохимический анализ крови								
Креатинин, мкмоль/л	81,36; 75,0 (20,0-174,0; 66,0-94,0)	99,10; 84,0 (11,0-478; 73,0-97,0)	0,051	109,56; 78,35 (33,0-349,5; 73,0-106,2	263,19; 213,0 (82,0-748,0; 99,0-335,0	0,004*	0,02*	0,00000*
АЛТ, ед/л	79,85; 36,0 (5,0-573,0; 24,0-88,0)	127,67; 62,5 (5,0-726,0; 35,0-194,0)	0,02*	139,65; 43,0 (8,7-807,0; 11,6-108,0	1129,04; 266,0 (14,2-9076,0; 106,0-964,0	0,045*	0,11	0,000096*
АСТ, ед/л	102,34; 42,0 (5,5-1137; 30-109)	166,88; 98,0 (18,0-1155,0; 40,0-216,0)	0,04*	192,64; 45,0 (15,0-1238,0; 31,0-180,0	2279,28; 675,0 (37,4-15070,0; 222,0-2310,0	0,02*	0,11	0,000006*
ЛДГ, ед/л	393,69; 333,5	488,04;	0,14	1194,85; 948,0	4506,60; 1936,0	0,29	0,0000	0,00003*

	(65,0-1196,0; 265,0-438,0)	385,0 (2,3-1708; 309,0-608,0)		(568,4-2315,0; 665,2-1724,5	(445,0-22900,0; 1073,0-5896,0		02*	
Билирубин, мкмоль/л	12,11; 6,30 (0,9-100,0; 4,0-10,60)	18,05; 9,95 (3,8-194,0; 6,0-17,0)	0,15	29,92; 11,4 9 (5,0-104,0; 8,0-47,0	147,62; 103,25 (14,0-512,3; 41,2-178,25	0,002*	0,002*	0,00000*
Фибриноген, г/л	80,54; 4,61 (1,9-4646,0; 3,7-5,18)	5,35; 3,66 (1,5-38,2; 3,0-4,79)	0,55	4,26; 4,30 (2,0-6,8; 2,4-5,9)	5,61; 2,95 (0,44-36,7; 1,4-6,2	0,64	0,7	0,92
АЧТВ, сек.	28,84; 27,4 (19,6-75,5; 25,4-30,7)	29,20; 27,7 (21,8-45,8; 24,35-33,65)	0,84	50,37; 28,65 (17,3-180,0; 22,30-51,5	86,44; 48,95 (18,5-400,0; 24,65-122,5	0,23	0,001*	0,005*
Лактат, ммоль/л	1,26; 1,16 (0,68-2,6; 0,89-1,35)	2,01; 1,5 (0,83-6,82; 1,3-2,1)	0,2	6,06; 4,20 (2,4-16,0; 2,80-4,9	8,91; 8,8 (1,2-18,0; 3,35-13,5	0,38	0,03*	0, 0005*
Ph	7,39; 7,4 (7,3-7,5; 7,4-7,4)	7,36; 7,4 (7,1-7,5; 7,3-7,4)	0,4	7,21; 7,29 (6,9-7,44; 7,08-7,32	7,31; 7,39 (6,92-7,6; 7,3-7,4	0,25	0,02*	0,47
Оценка респираторной функции								
Сатурация О2	88,38; 87,0 (79,9-99,4; 86,0-91,0)	80,14; 86,0 (56,0-98,0; 73,4-89,7)	0,22	91,73; 93,40 (67,1-113,0; 79,55-103,9	96,94; 78,0 (24,6-219,0; 46,3-111,0	0,88	0,69	0,45
Биохимический анализ мочи								
Протеинурия, г/л	2,02; 1,0 (0-5,0; 0,5-3,0)	2,56; 2,55 (0,0-6,6; 1,0-5,0)	0,057	1,59; 0,48 (0,0-9,5; 0,09-3,0	4,50; 3,0 (0,17-22,4; 1,0-5,0	0,04*	0,39	0,009*

Манифестация тяжести ПЭ выживших была сопряжена со значительным снижением гемоглобина (p<0,001) и числа тромбоцитов (p=0,008), увеличением – лейкоцитов (p=0,008), АЛТ (p=0,02) и АСТ (p=0,04). Значимых изменений в средних значениях ЛДГ, креатинина, билирубина, лактата, ph, сатурации О2, фибриногена, АЧТВ и протеинурии установлено не было (p>0,05).

При МС отмечено значительное снижение гемоглобина (p<0,001) и тромбоцитов (p<0,001), увеличение – лейкоцитов (p=0,002), креатинина (p=0,004), АЛТ (p=0,045), АСТ (p=0,02), билирубина (p=0,002) и протеинурии (p=0,04). Значимых изменений значений ЛДГ, фибриногена, АЧТВ, лактата, ph, сатурации O_2 не установлено (p>0,05).

Отличием умерших от выживших явилось значительно большее снижение показателей гемоглобина (p<0,001) и тромбоцитов (p=0,000004), увеличение – креатинина (p<0,001), АЛТ (p=0,0001), АсТ (p=0,000006), ЛДГ (p=0,00003), билирубина (p<0,001), АЧТВ (p=0,001), лактата (p=0,03). Заострено внимание на увеличении до сотен раз маркеров дисфункции печени, начиная с первых суток (Рисунок 5.15).

Рисунок 5.15 – Максимальная кратность увеличения лабораторных маркеров ПЭ при развитии УЖС

Диапазон кратности увеличения всех лабораторных маркеров ПЭ при развитии УЖС показан на Рисунке 5.16.

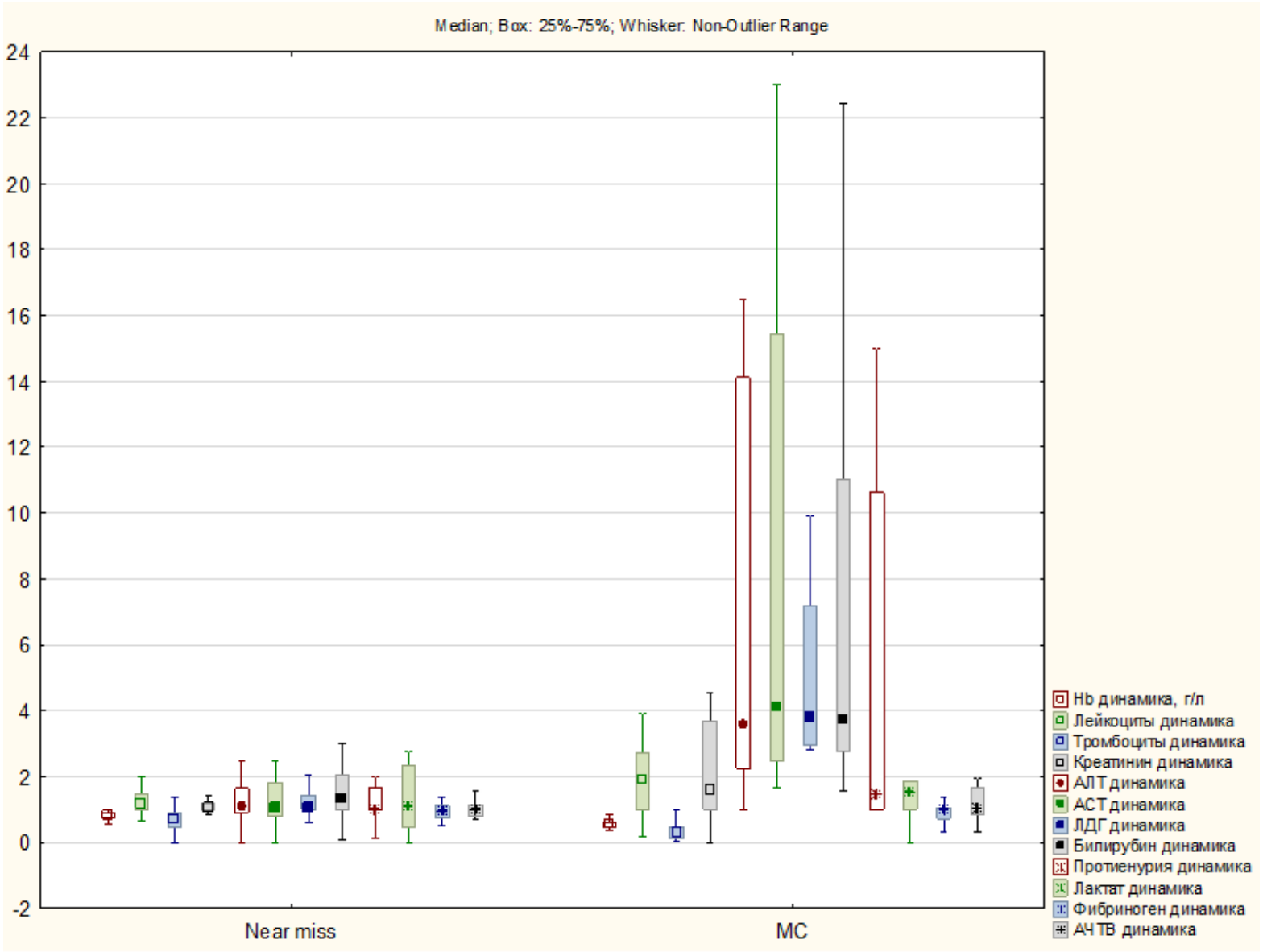


Рисунок 5.16 – Диапазон кратности увеличения лабораторных маркеров ПЭ при развитии УЖС

Учитывая риски молниеносной манифестации тяжелой ПЭ в УЖС, был осуществлен поиск высокоинформативных моделей математического прогноза исхода, основанных на диагностических маркерах ПЭ, определенных при поступлении. На основании дискриминантного анализа показана значимость кардиоваскулярных (Таблица 5.8, А) и лабораторных (динамики тромбоцитов, креатинина, АЛТ, АСТ, ЛДГ, билирубина) маркеров ПЭ (Таблица 5.8, Б).

Таблица 5.8 – Коэффициенты классифицирующих исход функций, основанных на исходных значениях АД (А) и лабораторных маркерах (Б)

А Параметры уравнения для АД	Коэффициенты классифицирующей функции (Квадрат расстояния Махаланобиса=4,76, p<0,0001) Общая точность прогноза 92,21%	
	NM	МС
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%
Б Параметры уравнения для лабораторных маркеров	Квадрат расстояния Махаланобиса=47,08, p=0,000001 Общая точность прогноза 100%	
	NM	МС
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%

Из Таблицы 5.8 А следует, что при тяжелой ПЭ кардиоваскулярные маркеры позволяют с высокой точностью прогнозировать исход NM, но не МС.

На основании отдельных значимых параметров (предикторов) при помощи логистической регрессии (Logit-model) установлены «точки отсчета» бинарного исхода УЖС (МС или NM) (Таблица 5.9). Модель на основании протеинурии оказалась незначимой ($\chi 2=0,81$, $p=0,37$).

Таблица 5.9 – Модели математического прогноза (Logit-model) NM или МС, основанные на самостоятельных диагностических маркерах ПЭ, определенных при поступлении в ПЦ (до развития УЖС)

Предиктор (критерии NM)	Уравнение логистической регрессии	Точка отсчета	Значимость модели Общая точность прогноза	Точность прогноза	
				NM	МС
АД систолическое при поступлении в ПЦ, мм.рт.ст. (не критерий NM)	y=exp(9,1458957266956+(-,0792577969564)*x)/(1+exp(9,1458957266956+(-,0792577969564)*x))	120 мм.рт.ст. При Ад выше 120 мм.рт.ст. более вероятен исход NM	$\chi2$=31,83, p<0,001 85,47%; ОШ=21,7	97,9%	31,82%
АД диастолическое при поступлении в ПЦ, мм.рт.ст. (не критерий NM)	y=exp(10,064391664617+(-,1373196489878)*x)/(1+exp(10,064391664617+(-,1373196489878)*x))	80 мм.рт.ст. При Ад выше 80 мм.рт.ст. более вероятен исход NM	$\chi2$=33,78, p<0,001 88,03%; ОШ=38,75%	97,9%	45,46%
Креатинин крови, мкмоль/л (Критерий NM: ≥300 мкмоль/мл)	y=exp(-2,481438333526+(,01274283080139)*x)/(1+exp(-2,481438333526+(,01274283080139)*x))	190 мкмоль/л* При уровне выше **190** мкмоль/л более вероятен исход МС	$\chi2$=5,0046, p=0,025	100%	11%
Билирубин крови, мкмоль/л (Критерий NM: >100 мкмоль/мл)	y=exp(-1,929333240061+(,03093502517819)*x)/(1+exp(-1,929333240061+(,03093502517819)*x))	60 мкмоль/л* При уровне выше **60** мкмоль/л более вероятен исход МС	$\chi2$=7,58, p=0,006 79,27%; ОШ=4,43	95,38%	17,65%
АЧТВ, сек (не критерий NM)	y=exp(-3,010993026475+(,03961316008582)*x)/(1+exp(-3,010993026475+(,03961316008582)*x))	75 сек При значениях выше 75 сек более вероятен риск МС	$\chi2$=7,3, p=0,007	100%	16,67%
Гемоглобин крови, г/л (не критерий NM)	y=exp(3,6230413150119+(-,0420529613127)*x)/(1+exp(3,6230413150119+(-,0420529613127)*x))	85 г/л При значениях выше 85 г/л более вероятен исход NM	$\chi2$=8,18 p=0,004, 75,53%; ОШ=2,68	94,44%	13,67%
Лактат крови, ммоль/л	y=exp(-6,767987009693+(2,7560685583678)*	2,0 мэкв/л*	$\chi2$=12,911	87,5%	80%

Предиктор (критерии NM)	Уравнение логистической регрессии	Точка отсчета	Значимость модели Общая точность прогноза	Точность прогноза	
				NM	MC
(Критерий NM: >5 ммоль/л)	x)/(1+exp(-6,767987009693+(2,7560685583678)*x))	При значениях выше **2,0** мэкв/л вероятен риск MC	p=,00033 84,62%; ОШ=28		
Ph крови (Критерий NM: <7.1)	y=exp(145,3767800593+(-19,83270086278)*x)/(1+exp(145,3767800593+(-19,83270086278)*x))	7,3* При значениях менее **7,3** вероятен исход MC	$\chi 2$=7,9573 p=,005, 82,35%; ОШ=24,5	77,78%	87,5%

Примечание: * - не достигает критериев NM

Таким образом, значимыми прогностическими критериями МС следует считать креатинин выше 190 мкмоль/л, билирубин выше 60 мкмоль/л, АЧТВ выше 75 сек, лактат выше 2,0 мэкв/л, Ph крови менее 7,3; а NM – при поступлении АД систолическое выше 120 мм.рт.ст., АД диастолическое выше 80 мм.рт.ст., гемоглобин крови, г/л выше 85 г/л более.

Полученные модели подтвердили значимость «размаха» отрицательной динамики маркеров ПЭ в оценке исхода угрожающего состояния, отражающую крайнюю сложность/невозможность контроля потенциально необратимых изменений функции органов/ систем в предельно коротком (Me менее 24 ч) интервале в сроке беременности от 22 недель беременности. Однако ни один из рутинных предикторов ПЭ (уровень креатинина, билирубина, АЧТВ и гемоглобина крови) не позволяет прогнозировать МС конкурентно с такими показателями, как лактат (точность прогноза 80%) или ph венозной крови (точность прогноза 87,5%), которые уже констатируют, но не предвещают значительную гипоперфузию тканей и ацидоз. Показана невозможность высокоточного прогнозирования МС до критического утяжеления ПЭ, составления представлений о сценарии катастрофы. Возможность прогнозирования NM (более 80%), вероятно, отражает «остаточный ресурс организма» - повернуть «вспять» предельно тяжелые нарушения функции жизненно важных органов. Это поддается математической интерпретации в виде функции (уравнения логистической регрессии).

Выполнен поиск комбинации высокоинформативных дифференцирующих предикторов МС или NM. При попытке подобрать значимую модель дискриминации исхода, оказалось, что единственной прогностически значимой может быть комбинация таких предикторов, как гемоглобин, тромбоциты, креатинин, АлТ, АСТ, ЛДГ, билирубин, фибриноген, протеинурия (Лямбда Уилкса: 0,50613; $p<0,047$) (Таблица 5.10).

Таблица 5.10 – Дискриминация исхода ПЭ на основании комбинации предикторов до развития УЖС

Предиктор	Лямбда Уилкса: 0,50613; p<0,047					
	Лямбда Уилкса	Частная лямбда	F	Уровень значимости F, p	Толер.	R2
Гемоглобин, г/л	0,50682	0,998642	0,029911	0,864274	0,575282	0,424718
Тромбоциты, 10^9/л	0,524832	0,96437	0,812811	0,377055	0,629861	0,370139
Креатинин, мкмоль/л	0,506135	0,999994	0,000134	0,990877	0,370202	0,629798
АлТ, ед/л	0,50675	0,998781	0,026861	0,871312	0,047417	0,952583
АСТ, ед/л	0,511716	0,989088	0,242714	0,627134	0,023255	0,976746
ЛДГ, ед/л	0,534772	0,946445	1,244874	0,276573	0,158127	0,841873
Билирубин, мкмоль/л	0,524163	0,9656	0,783755	0,38557	0,327647	0,672353
Протеинурия, г/л	0,51132	0,989853	0,225518	0,639548	0,797958	0,202042
Фибриноген, г/л	0,507912	0,996495	0,077388	0,783467	0,076035	0,923965

Низкая дискриминационная значимость каждого отдельного предиктора в группе (p>0,05), но высокая – комбинации объясняется значимой корреляционной связью (ранговой) между указанными предикторами (Таблица 5.11).

Таблица 5.11 – Коэффициенты корреляционной связи между предикторами УЖС по причине ПЭ

Показатель	Корреляция ранговая								
	Гемоглобин	Тромбоциты	Креатинин	АЛТ	АСТ	ЛДГ	Билирубин	Протеинурия	Фибриноген
Гемоглобин, г/л	1	-0,1	-0,15	0,26*	0,19	0,02	-0,09	0,02	0,13
Тромбоциты, 10^9/л	-0,1	1	-0,27*	-0,43*	-0,37*	-0,57*	-0,3*	0,05	0,05
Креатинин, мкмоль/л	-0,15	-0,27*	1	0,33*	0,4*	0,22	0,32*	-0,07	-0,28*
АлТ, ед/л	0,26*	-0,43*	0,33*	1	0,77*	0,31*	0,39*	-0,31*	-0,09
АСТ, ед/л	0,19	-0,37*	0,4*	0,77*	1	0,43*	0,42*	-0,3*	0,04
ЛДГ, ед/л	0,02	-0,57*	0,22	0,31*	0,43*	1	0,48*	0,15	-0,08
Билирубин, мкмоль/л	-0,09	-0,3*	0,32*	0,39*	0,42*	0,48*	1	-0,26*	-0,15
Протеинурия, г/л	0,02	0,05	-0,07	-0,31*	-0,3*	0,15	-0,26*	1	0,14
Фибриноген, г/л	0,13	0,05	-0,28*	-0,09	0,04	-0,08	-0,15	0,14	1

* – коэффициенты со значимостью p <,050

Получено уравнение классифицирующих функций для МС и NM на основании показателей крови и протеинурии до развития УЖС, обусловленного ПЭ (Таблица 5.120).

Таблица 5.12 – Коэффициенты классифицирующих функций для МС и NM на основании показателей крови и протеинурии до развития УЖС

Предикторы	Значения уравнения дискриминантной функции Квадрат расстояния Махаланобиса =15,61, p=0,047 Общая точность прогноза 96,88%	
	МС	NM
Гемоглобин, г/л	0,976	0,9603
Тромбоциты, 10^9/л	0,118	0,1024
Креатинин, мкмоль/л	0,708	0,7089
АлТ, ед/л	0,02	0,0255
АСТ, ед/л	0,021	0,006
ЛДГ, ед/л	0,012	0,0012
Билирубин, мкмоль/л	-0,441	-0,3289
Протеинурия, г/л	-2,717	-2,3797
Фибриноген, г/л	-0,012	-0,0109
Константа	-111,216	-92,5899
Точность прогноза, %	50%	100%

К сожалению, несмотря на комбинацию предикторов, точность прогноза сохранилась высокой (100%) для NM, а для МС – только 50%.

Предлагаем сравнить прогноз исхода на примере конкретных значений предикторов (Таблица 5.13).

В Таблицу 5.13 внесены установленные ранее коэффициенты и константы. В графу «Значение» подставлены конкретные показатели представленных предикторов. В Таблице программы Excel единожды внесенное в строку функции (f_x) рассчитанное нами уравнение (на Рисунке 5.17 выделено овалом), позволило автоматически получить классификационный балл (указан стрелкой). Очевидно, что при данных значениях предикторов классификационный балл выше для МС (73,2764>54,17013), следовательно, данный прогноз наиболее вероятен. Однако необходимо помнить, что его точность не более 50%.

Таблица 5.13 - Демонстрационные данные для расчета классификационного бала

Предиктор	MC		NM	
	Коэффициент	Значение	Коэффициент	Значение
Гемоглобин, г/л	0,976	60	0,9603	102
Тромбоциты, 10^9/л	0,118	32	0,1024	152
Креатинин, мкмоль/л	0,708	200	0,7089	68
АлТ, ед/л	0,02	188	0,0255	70
АСТ, ед/л	0,021	76	0,006	32
ЛДГ, ед/л	0,012	328	0,0012	265
Билирубин, мкмоль/л	-0,441	60	-0,3289	30,5
Протеинурия, г/л	-2,717	0,8	-2,3797	3
Фибриноген, г/л	-0,012	8,5	-0,0109	7,8
Константа	-111,216		-92,5899	
Классификационный балл	73,2764		54,17013	

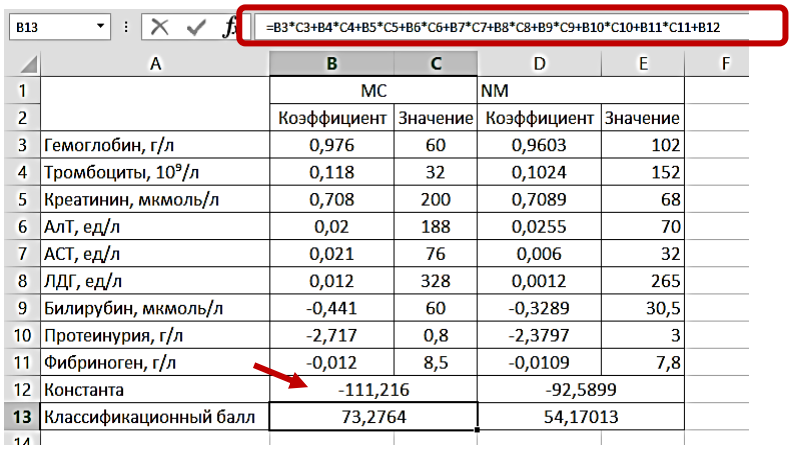


Рисунок 5.17 – Итог демонстрационного расчета классификационного бала на основании конкретных значений предикторов

Попытка добавить к модели показатели систолического и диастолического давления полностью исключили дискриминационную значимость модели (Лямбда Уилкса: 0,45403; p<0,098; квадрат расстояния Махаланобиса=18,04, p=0,098). Вероятно, показатели АД и почечные, печеночные и коагуляционные маркеры тяжести ПЭ отражают различные механизмы патогенеза ПЭ - как дисрегуляцию сосудистого тонуса, так и нарушения перфузии тканей.

Методы родоразрешения не показал взаимосвязи с исходом УЖС (Таблица 5.14).

Таблица 5.14 – Частота и структура методов родоразрешения при ПЭ

Метод	МС		NM		Значимость различий
	n	%	n	%	
Вагинальные роды	3	13,64	12	12	$\chi2$=0,02, p=0,88
Кесарево сечение	19	86,36	88	88	

Тем не менее, подтверждена чрезвычайно высокая частота родоразрешения путем КС (в целом - более 85%), сопоставимая при МС и NM (p=0,88), которую «оправдывали» тяжесть состояния матери или плода, отсутствие условий для преиндукции родов, ПОНРП. Вопреки предполагаемому при тяжелой ПЭ риску коагулопатии [346], акушерское кровотечение не явилось дифференцирующим критерием исхода МС или NM (p>0,05), его частота была незначительна (менее 10%) (Таблица 5.15).

Таблица 5.15 – Частота и время кровотечений

Осложнения	МС		NM		p
	n	%	n	%	
Интраоперационное					
Всего	0	0	2	2	$\chi2$=0,7, p=0,8
Перевязка внутренних подвздошных артерий	0	0	1	1	$\chi2$=0,7, p=0,4
Перевязка восходящих маточных артерий	0	0	1	1	$\chi2$=0,7, p=0,4
В послеродовом периоде					
Всего	3	13,64	7	7	$\chi2$=0,36, p=0,55
В раннем послеродовом периоде	1	5,55	7	7	$\chi2$=0,003, p=0,96
На 6-е сутки	1	4,55	0	0	$\chi2$=0,7, p=0,4
На 12-е сутки	1	4,55	0	0	$\chi2$=0,7, p=0,4

Не показана связь КС с объемом кровопотери (средний объем: 616,07±284,92 мл), исходом МС или NM (719,05±473,15 мл и 592,31±217,55 мл, p=0,07). ПОНРП так же не явилась характерным маркером УЖС, обусловленного ПЭ, отмечена только у 3% женщин с NM (кровопотеря 1000±200 (800-1200) мл. Непреодолимую сопряженность с МС, несмотря на ресурс мегаполиса, показали релапаротомия (36,36% и 1%, $\chi2$=28,03, p<0,001; ОШ=56,57%, 95% ДИ 6,57-

487,01), тем более повторная (9,09% и 0%, χ2=4,46, p=0,04), и экстирпация матки при релапаротомии (9,09% и 0%, χ2=4,46, p=0,04).

Учитывая родоразрешение при недоношенности 71,31% женщин когорты, немаловажной явилась оценка исхода УЖС для плода. Межгрупповых различий в доле женщин со сроком беременности, соответствующей ОРПР (p=0,21), РПР (p=0,96), ПР (p=0,91), поздним ПР (p=0,54) и доношенной беременности (p=0,14) не установлено, однако показан тренд по увеличению частоты исхода NM с увеличением срока беременности (величина значимости аппроксимации R^2=0,9674) (Рисунок 5.18). В группе МС аналогичный тренд отсутствовал.

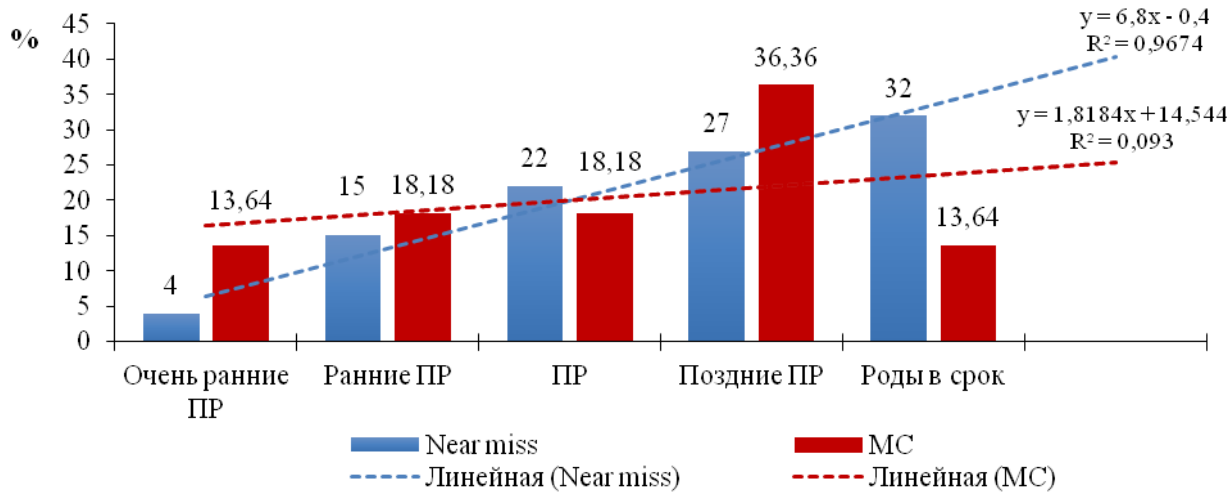


Рисунок 5.18 – Взаимосвязь между динамикой частоты УЖС и увеличением со срока беременности

Частота антенатальной гибели плода в когорте составила 8,2%, была незначимо выше при МС (χ2=0,36, p=0,55) (Рисунок 5.19)

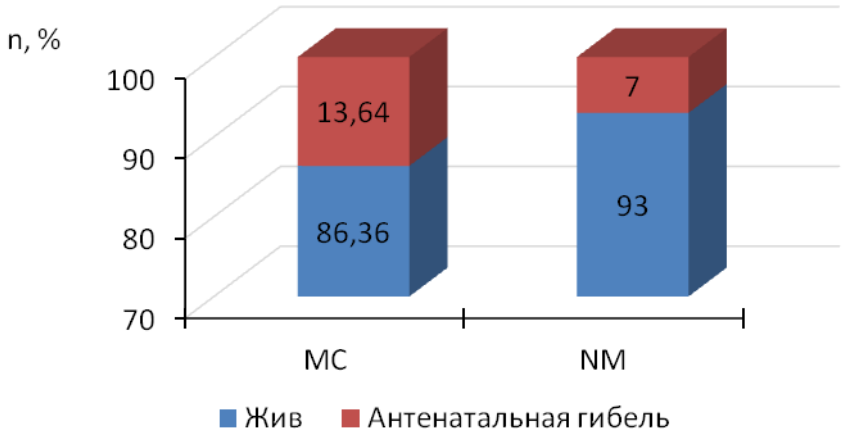


Рисунок 5.19 – Частота антенатальной гибели плода у женщин с ПЭ

Однако установлено, что при МС по причине ПЭ отмечен тренд увеличения шанса антенатальной гибели плода (ОШ=2,1, 95% ДИ=0,5-8,85). Сроки беременности при МС и NM были сопоставимы при живорождении (32,84±4,17 и 34,54±3,7 недель, p=0,11) и антенатальной гибелью плода (34±3,46 и 30,71±5,41 недель, p=0,31) (Таблица 5.16).

Таблица 5.16 – Срок беременности при родоразрешении женщин с ПЭ и их исходы для плодов

Исход	Дебют ПЭ	Исход для плода	Срок родоразрешения			
			M	SD	Min	Max
МС	Все	Жив (n=19)	32,84	4,17	25	40
	Поздний		36,22	2,11	34	40
	Ранний		29,80	3,01	25	34
	Все	Антенатальная гибель (n=3)	34	3,46	30	36
	Поздний		36	0	36	36
	Ранний		30	0	30	30
NM	Все	Жив (n=93)	34,54	3,70	25	41
	Поздний		37,06	2,29	28	41
	Ранний		31,33	2,43	25	37
	Все	Антенатальная гибель (n=7)	30,71	5,41	22	38
	Поздняя		36,50	2,12	35	38
	Ранняя		28,40	4,39	22	34

Антенатальная гибель плода соответствовала сроку беременности 30 недель и более у 13,64% при МС и 4% при NM, 36 недель и более – у 9,09% женщин при МС и 1% при NM. Показано, что исход для новорожденных от матерей с обусловленными ПЭ УЖС представляет не меньшую трагедию, требует компромисса в выборе сроков родоразрешения с учетом рисков недоношенности, либо – значительной внутриутробной гипоксии вплоть до антенатальной гибели вследствие тяжелой ПЭ, в сроке беременности более от 34 недель и при доношенной беременности в том числе.

Оценка веса новорожденного у умерших и выживших (Рисунок 4.20) показала их сопоставимость, но наличие нормальных значений менее чем у 1/3 женщин каждой группы, преобладая при NM (18,18% и 30%, $\chi2$=0,73, p=0,39). Экстремально низкая масса тела (ЭНМТ) новорожденного более всего выявлена при МС (13,64% и 8%, $\chi2$=0,18, p=0,67). Очень низкая (ОНМТ, 18,18% и 19%, $\chi2$=0,05 p=0,832) и низкая (НМТ, 50% и 43%, $\chi2$=0,131 p=0,72) в относительно равных пропорциях относились к обоим исходам.

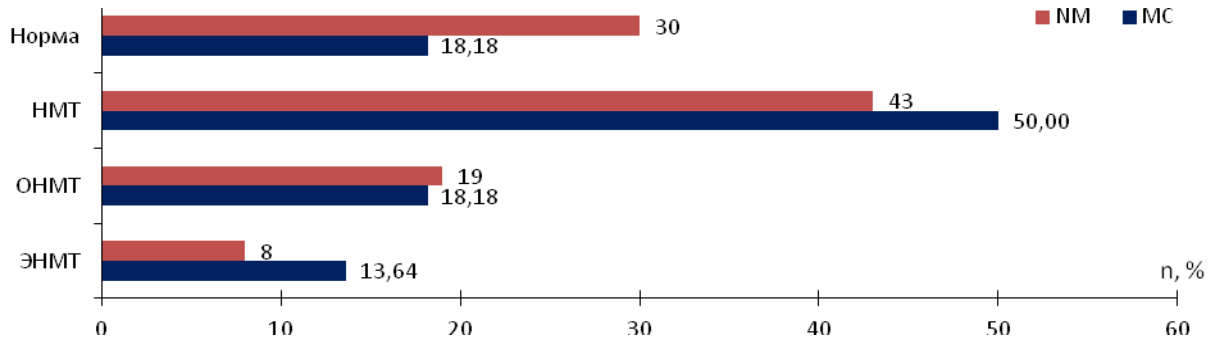


Рисунок 5.20 – Масса новорожденного

Несмотря на статистическую сопоставимость, отмечен тренд увеличения шанса ЭНМТ плода при МС ($\chi2$=0,36, p=0,55; ОШ=1,82, 95% ДИ=0,44-7,48).

Временной интервал до родоразрешения, обусловленный выжидательной тактикой по причине недоношенности, не был связан со сроком беременности при родоразрешении (корреляция отрицательная и несущественная) (Рисунок 5.21).

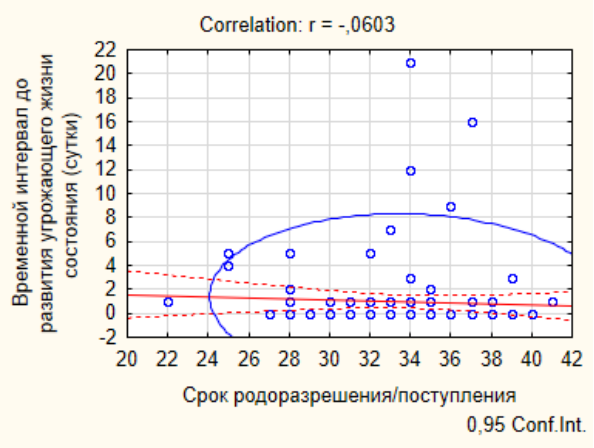


Рисунок 5.21 – Корреляционная связь между сроком беременности и временным интервалом от поступления в ПЦ до родоразрешения

Установлено, что ресурс мегаполиса при УЖС матери с тяжелой ПЭ, независимо от исхода, предоставляет шанс выживания новорожденному. Высокая доля досрочно родоразрешенных не была сопряжена с исходом матери. Анализ исходов родоразрешения женщин показал, что доля живорожденных в сроке беременности более 34 недель составила 45,46% при МС и 57% при NM. Несмотря на внутриутробно перенесенное критическое состояние матери, количество недоношенных, но живорожденных плодов при МС и NM было сопоставимо до 34 недель (40,91% и 36%, $\chi2=0,04$, $p=0,85$), в том числе до 31 недели (27,27% и 16%, $\chi2=0,04$, $p=0,85$) (Рисунок 5.22).

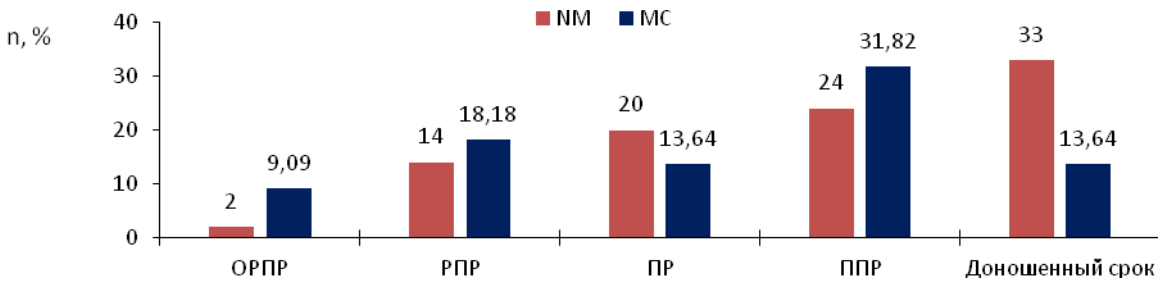
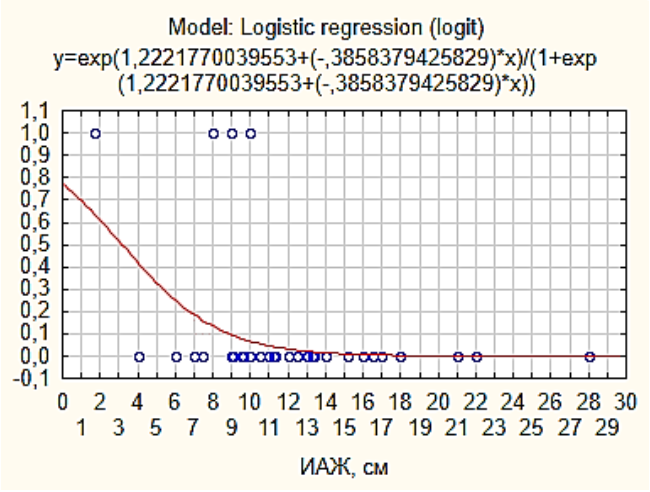


Рисунок 5.22 – Доля живорождённых в различные сроки беременности от женщин с УЖС по причине ПЭ

На основании дискриминантного анализа осуществлен поиск и установлены материнские маркеры тяжелой ПЭ, значимо дифференцирующие исход для плода

(жив/антенатальная гибель). Индивидуальными предикторами антенатальной гибели явились: АД сист. (менее 40 мм.рт. ст., $\chi2$=4,39, p=0,04) и АД диаст. (менее 30 мм.рт. ст., $\chi2$=4,58, p=0,03), уровни гемоглобина (менее 70 г/л, $\chi2$=7,12, p=0,008), лейкоцитов (более $23*10^9$/л, $\chi2$=9,48, p=0,002), креатинина (более 210 мкмоль/л, $\chi2$=9,38, p=0,002). Данный результат свидетельствует о точке отсечения двух исходов, демонстрируя возможность выживания плода при предельно критических жизненных показателях матери.

Значимым фактором прогноза исхода для плода явился ИАЖ. На основании логистической регрессии установлено, что значение 3,0 см является точкой отсечения ($\chi2$=6,38 p=0,01), и при уровне ИАЖ менее 3,0 более вероятна антенатальная гибель плода (Рисунок 5.23).



АБ

Рисунок 5.23 –А. Logit-модель прогноза антенатальной гибели плода у женщин с угрожающим жизни состоянием, обусловленным ПЭ, на основании ИАЖ. Переменные отклика: 0 – плод жив, 1 – антенатальная гибель

При помощи дискриминантного анализа создана высоко информативная модель прогноза исхода для плода (жив и антенатальная гибель) на основании отобранной комбинации материнских маркеров (Таблица 5.17) и точностью прогноза 100% (Таблица 5.18).

Таблица 5.17 – Итоговая Таблица дискриминантного анализа различных исходов родоразрешения для плода на основании комбинации материнских предикторов УЖС по причине ПЭ (показателей крови при поступлении)

Предиктор	Лямбда Уилкса: 0,34496; p< 0,0003					
	Лямбда Уилкса	Частная лямбда	F	Значимость F, p	Толер.	R2
АД сист.	0,353743	0,975181	0,63627	0,432576	0,21346	0,78654
АД диаст.	0,382782	0,901201	2,74077	0,110318	0,186049	0,813951
Гемоглобин, г/л	0,390238	0,883983	3,28109	0,082115	0,754131	0,245869
Лейкоциты, 10^9/л	0,355072	0,971533	0,73254	0,40019	0,505917	0,494083
Креатинин, мкмоль/л	0,720779	0,478598	27,2359	0,000021	0,285017	0,714983
АлТ, ед/л	0,375934	0,917617	2,24448	0,146613	0,352433	0,647567
Билирубин, мкмоль/л	0,461981	0,746705	8,48043	0,00745	0,265683	0,734317
АЧТВ, сек.	0,351715	0,980805	0,48926	0,490714	0,641485	0,358515

Таблица 5.15 – Параметры алгоритма прогноза (уравнения классифицирующей функции дискриминантного анализа) исхода плода (жив и антенатальная гибель) по значениям материнских показателей до развития угрожающего жизни состояния, обусловленного ПЭ

Предиктор	Коэффициенты классифицирующей функции (Квадрат расстояния Махаланобиса =32,28, p=0,0003) Общая точность прогноза 100%	
	Жив	Антенатальная гибель
k для АДсист.	-0,0055	-0,1061
k для АД диаст.	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 нее и 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 интересах плода в том числе.

Таким образом, показаны критерии, различающие умерших от выживших по причине ПЭ. Исключительно при МС диагностированы судороги (в ПЦ (9,09%, p=0,04) и при транспортировке (p=0,4); ОНМК ($\chi2$=13,5, p<0,001), только после родоразрешения ($\chi2$=13,5, p<0,001); 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); рентгенологическими – гитроторакса ($\chi2$=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); офтальмологических – отеком зрительного нерва ($\chi2$=8,87, p=0,003).

При МС доминировали следующие критерии: клинические – 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), HELLP-синдром (ОШ=1,7, 95%ДИ 0,65-4,4), кома (ОШ=9,9, 95%ДИ 0,86-114,51); 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 женщин с УЖС по причине ПЭ определяет: комбинация кардиоваскулярных маркеров (АД диаст. до госпитализации и АД сист. при поступлении); лабораторных (при поступлении) (значения гемоглобина, тромбоцитов, креатинина, АлТ, АСТ, ЛДГ, билирубина, фибриногена крови, протеинурии; 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).

Непреодолимость МС определяли релапаротомия (ОШ=56,57%, 95% ДИ 6,57-487,01), тем более повторная ($\chi2$=4,46, p=0,04), и экстирпация матки при релапаротомии ($\chi2$=4,46, p=0,04).

Показан тренд на повышение шанса антенатальной гибели плода (ОШ=2,1, 95% ДИ=0,5-8,85) или его ЭНМТ (ОШ=1,82, 95% ДИ=0,44-7,48). Антенатальная гибель плода, независимо от исхода УЖС матери, сопряжена с ее АД сист. (менее 40 мм.рт. ст., $\chi2$=4,39, p=0,04) и АД диаст. (менее 30 мм.рт. ст., $\chi2$=4,58, p=0,03); уровнями гемоглобина (менее 70 г/л, $\chi2$=7,12, p=0,008), лейкоцитов (более $23*10^9$/л, $\chi2$=9,48, p=0,002), креатинина (более 210 мкмоль/л, $\chi2$=9,38, p=0,002); показателем ИАЖ менее 3,0 ($\chi2$=6,38 p=0,01). Обоснована возможность математического прогнозирования антенатальной гибели плода у женщин с МС по причине ПЭ на основании комбинации параметров матери – кардиоваскулярных (АД сист. и диаст. при поступлении) и гематологических (гемоглобин, лейкоциты, креатинин, АлТ, билирубин, АЧТВ).

5.1.2 Дифференцировка исхода УЖС по причине ЭГЗ

Исход УЖС по причине ЭГЗ был сопряжен с иными гестационными факторами, нежели ПЭ. Медиана срока беременности в группе составила 27 (IQR 20-31) недель, но при МС была значительно ниже (Me=20, IQR 19-27 недель), чем NM (Me=30, IQR 24-33 недель, p=0,04); медиана интервала после исхода беременности в когорте составила 13 (IQR 9-17) суток, при МС была незначимо

меньше (Me=11, IQR 2-13), чем при NM (Me=16, IQR 9-17 суток, p=0,25) (Рисунок 5.24).

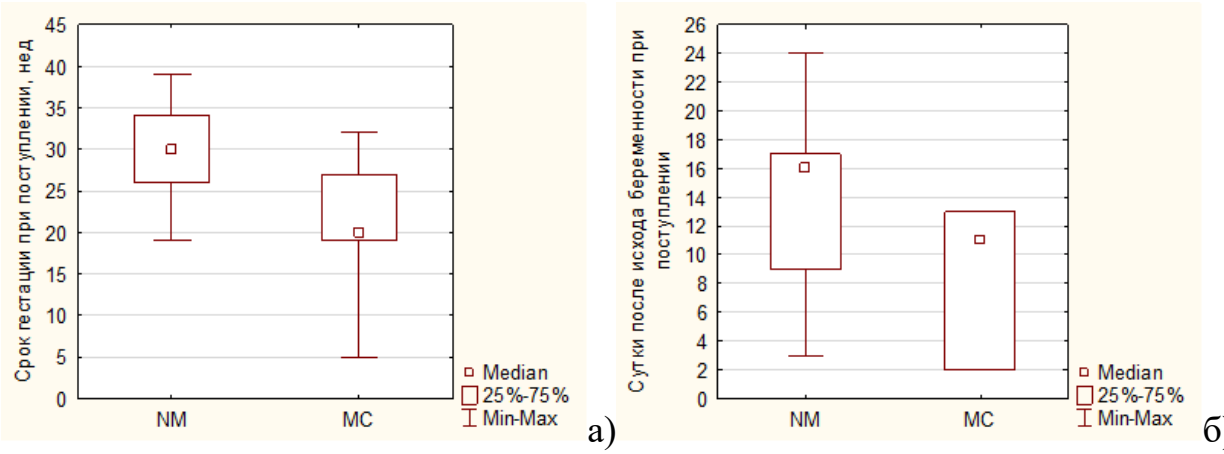


Рисунок 5.24 – Срок беременности/сутки после исхода беременности при УЖС по причине ЭГЗ

Анализ гестационного срока, в котором произошло УЖС, показал доминирование срока, соответствующего выкидышу (менее 22 недель), тенденцию повышения шанса МС (ОШ=5,06, 95% ДИ 0,96-26,67) (Рисунок 5.25).

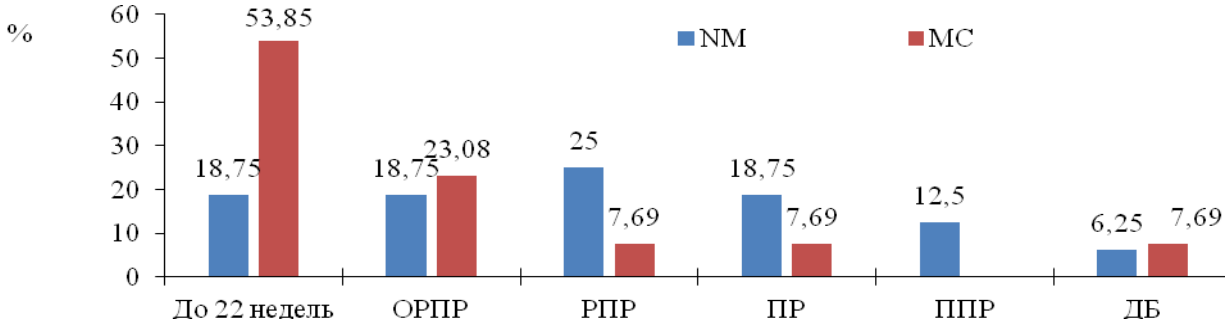
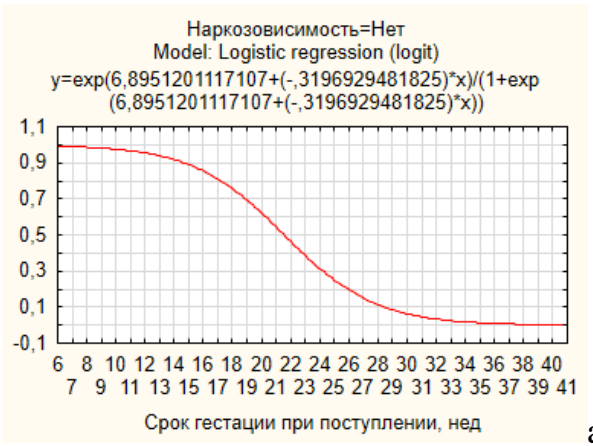


Рисунок 5.25 – Гестационный срок при развитии угрожающих жизни состояний, обусловленных ЭГЗ. Примечание: ДБ - доношенная беременность, ПР – преждевременные роды, ОРПР – очень ранние ПР, П – поздние ПР, РПР – ранние ПР

Важно, что данная закономерность не была присуща наркозависимым. Если при отсутствии наркозависимости срок беременности при развитии УЖС был сопряжен с МС ($\chi 2$=6,14, p=0,01) с пороговым значением менее 22 недель, то при

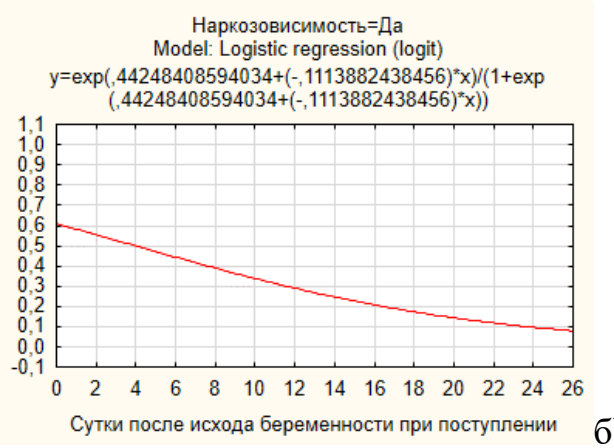
наркозависимости такой значимости не выявлено (χ2=1,47, p=0,23), что наглядно отражено на Рисунках 5.26, а и б.



а)

б)

а)



б)

Рисунок 5.26 – Logit-модель дифференцировки исхода УЖС по причине ПЭ у наркозависимых и не зависимых на основании срока гестации при поступлении и суток после исхода беременности. Переменные отклика: 0 – NM, 1 – MC

При анализе УЖС, произошедших после исхода беременности (Рисунок 5.26, в и г), аналогичная сопряженность МС выявлена для не наркозависимых с интервалом времени 13 суток и менее (χ2=3,82, p=0,05, 100% вероятность прогноза обоих исходов), а для наркозависимых – нет (χ2=0,8, p=0,37). Иными словами, шанс выживания имелся у не наркозависимых при поступлении с УЖС по причине ЭГЗ ранее 22 недель беременности или 13 суток после ее исхода. Исход наркозависимых не был предопределен ни сроком беременности, ни сутками после ее исхода.

Причина УЖС вследствие ЭГЗ ни у одной женщины не была единственной, отмечена совокупность факторов. Но условно выделялась преобладающая дисфункция (Рисунок 5.27).

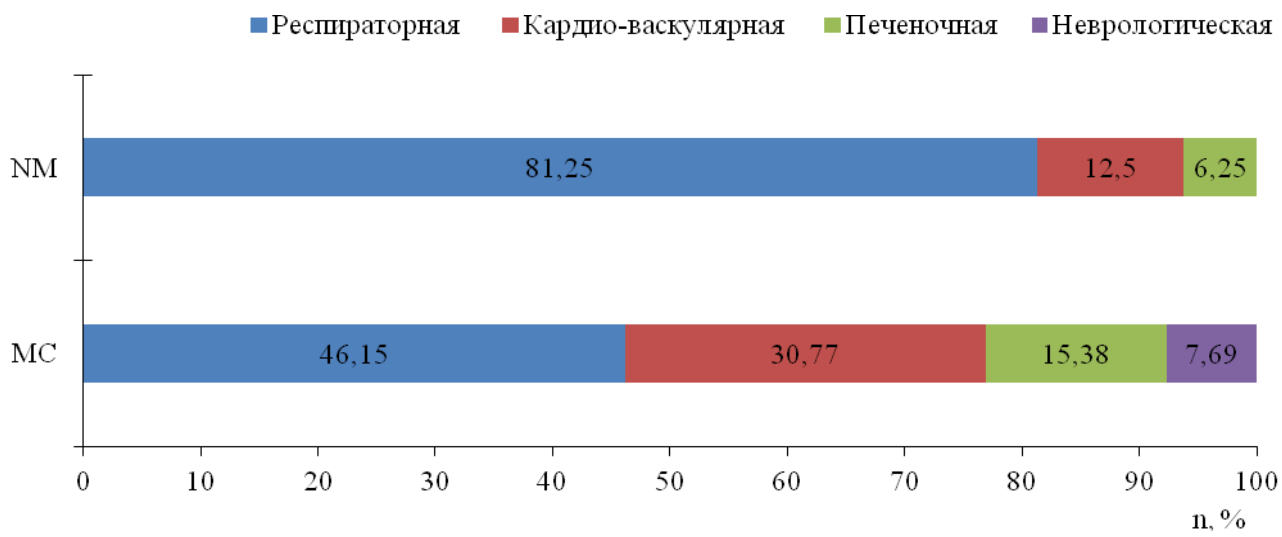


Рисунок 5.27 – Доминирующая дисфункция, обусловившая исход УЖС

Рисунок 5.27 наглядно демонстрирует преобладание в генезе УЖС по причине ЭГЗ респираторной дисфункции, но с трендом повышенного шанса выживания (ОШ=5,06, 95%ДИ 0,96-26,67). Кардиоваскулярная (30,77% и 12,5%, $\chi2$=0,56, p=0,46) и печеночная (15,38% и 6,25%, $\chi2$=0,04, p=0,85) дисфункция более, чем в 2 раза чаще сопровождали МС, но статистически значимого различия не выявлено. Только при МС явилась цереброваскулярная болезнь (I67). Направленность исхода, безусловно, определяли дополнительные присоединившиеся акушерские и не акушерские факторы (Рисунок 5.28).

Принципиальным отличием женщин с ЭГЗ от других причин УЖС явилась сопряженность МС с акушерскими осложнениями (84,62% и 18,75%, $\chi2$=9,96, p=0,002), но не с септическими осложнениями в акушерстве, частота которых была сопоставима при МС и NM (15,39% и 18,75%, $\chi2$=0,07, p=0,81).

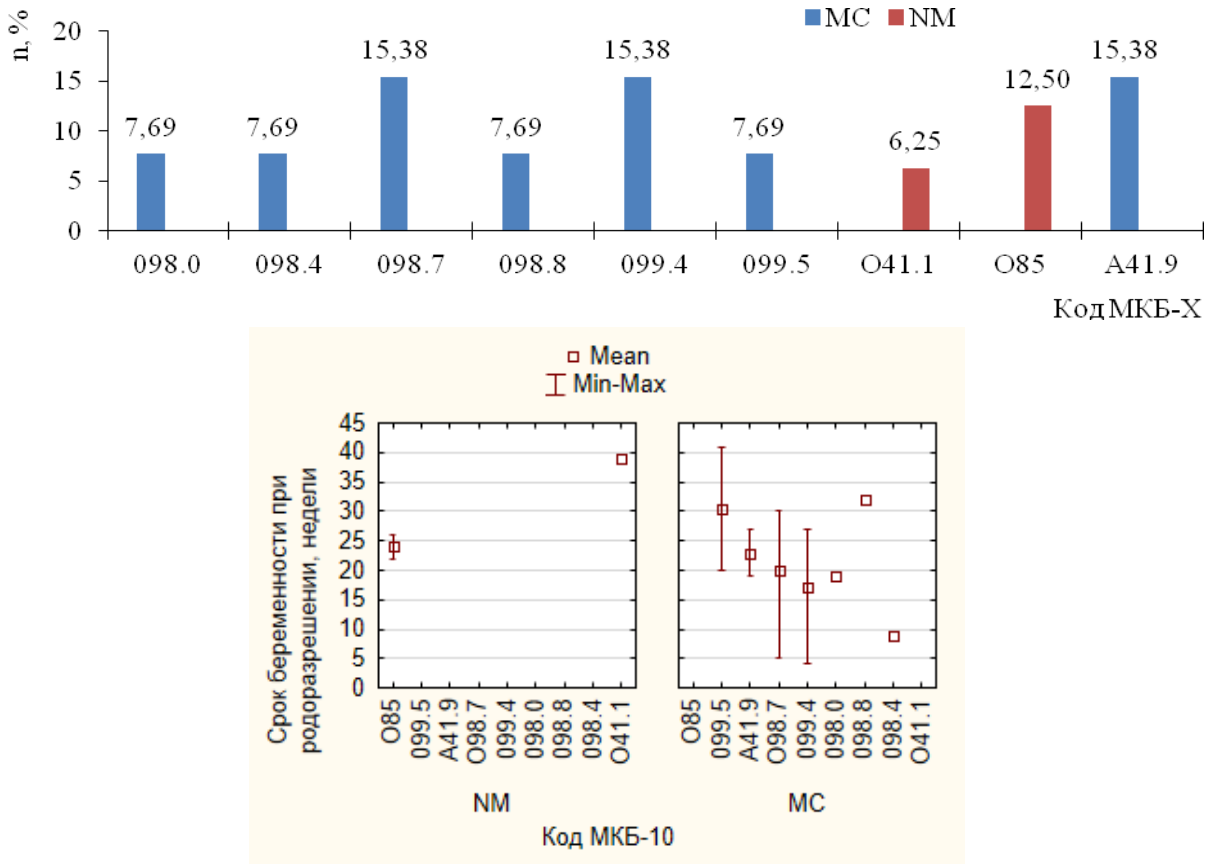


Рисунок 5.28 – Коды МКБ-10 нозологии, сопряженной с исходом угрожающих жизни состояний по причине ЭГЗ (а) в различные сроки гестации (б)

Единственным не акушерским кофактором МС явилась септицемия неуточненная (А41.9) (15,38%). В этой связи имеет смысл оценка сопряженности наркозваисимости и ВИЧ-инфицирования с исходом УЖС по причине ЭГЗ (Таблица 5.16).

Из Таблицы 5.16 видно, что ЭГЗ характеризовались уникальными и универсальными осложнениями.

Уникальность наркозависимых+ВИЧ-инфицированных или, наоборот, не наркозависимых+не ВИЧ-инфицированных различали определяли осложнения, представленные на Рисунке 5.29.

Таблица 5.16 – Сопряженность наркозависимости и ВИЧ-инфицирования с исходом УЖС по причине ЭГЗ

Наркозовисимость	ВИЧ-инфицирование	Группа	МКБ-10
Да	Да	NM	O85
		MC	A41.9
			O98.7
			O99.4
			O98.8
	Нет	NM	O85
		MC	O99.5
			A41.9
Нет	Да	NM	O41.1
		MC	O98.7
	Нет	MC	O99.5
			O98.0
			O98.4

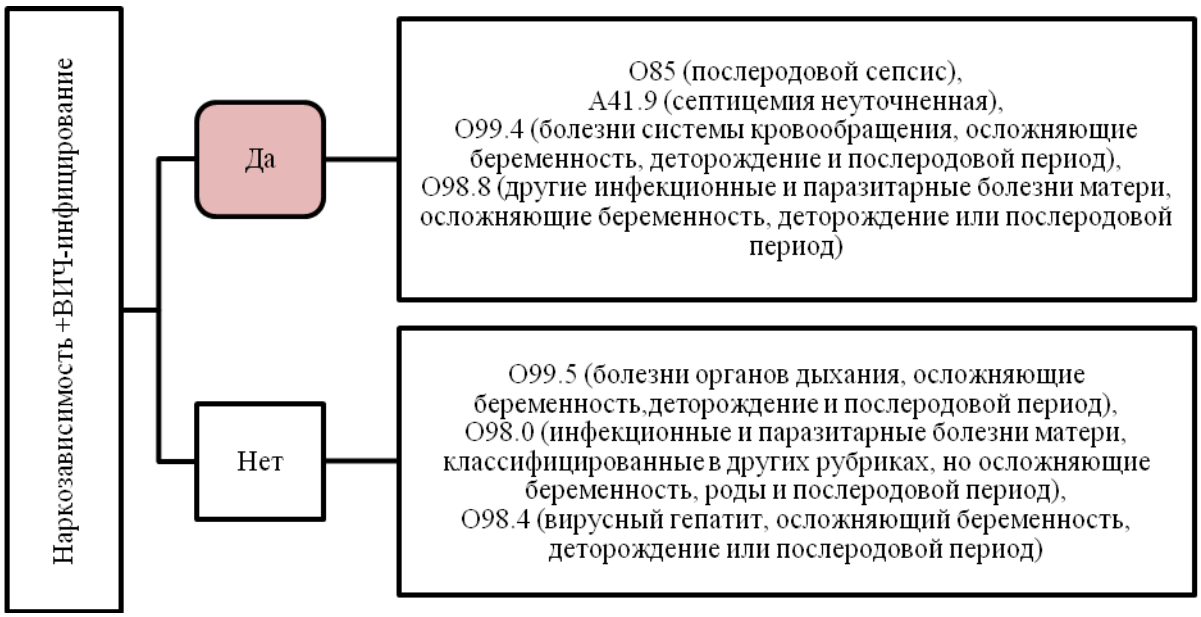


Рисунок 5.29 – Осложнения, усугубляющие тяжесть ЭГЗ

Очевидно, что не акушерские и акушерские септические осложнения перекликались с комбинацией наркозависимость+ВИЧ-инфицированние. Вот почему особо скрупулезно анализировалась микробиота исследуемых биологических сред, отображенная на Рисунке 5.30

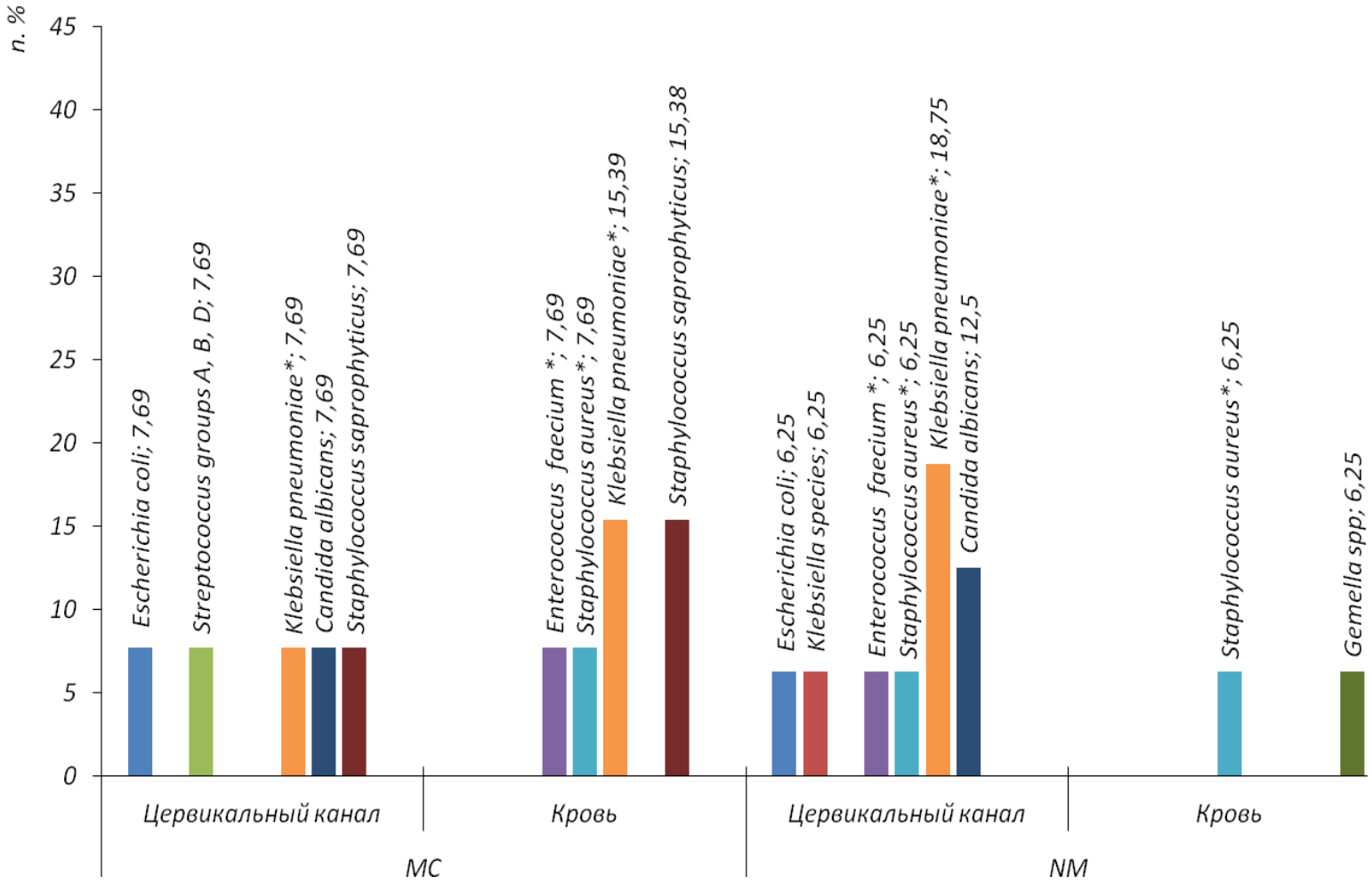


Рисунок 5.30 – Микробиота биологических сред женщин с УЖС по причине ЭГЗ

Как видно, флора выделялась менее чем у 1/5 женщин, независимо от исхода, но микробный пейзаж при МС и NM отличался. Противореча ожиданиям, представители высоко патогенной инфекции группы ESKAPE обнаружены в цервикальном канале чаще у выживших (до 3 женщин) и большей вариабельности (*Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae*). При МС – не более одной женщины на выделенный микроорганизм; из представителей ESKAPE отмечена только *Klebsiella pneumoniae*.

МС, наоборот, отличалась выделением в крови до трех живых культур (Рисунок 5.31), но и присутствием 3 из 6 возможных представителей ESKAPE – *Enterococcus faecium, Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus saprophyticus.* При NM в крови, как и при МС, высевался представитель ESKAPE *Staphylococcus saprophyticus*, а также *Gemella spp* – известный возбудитель инфекционного эндокардита.

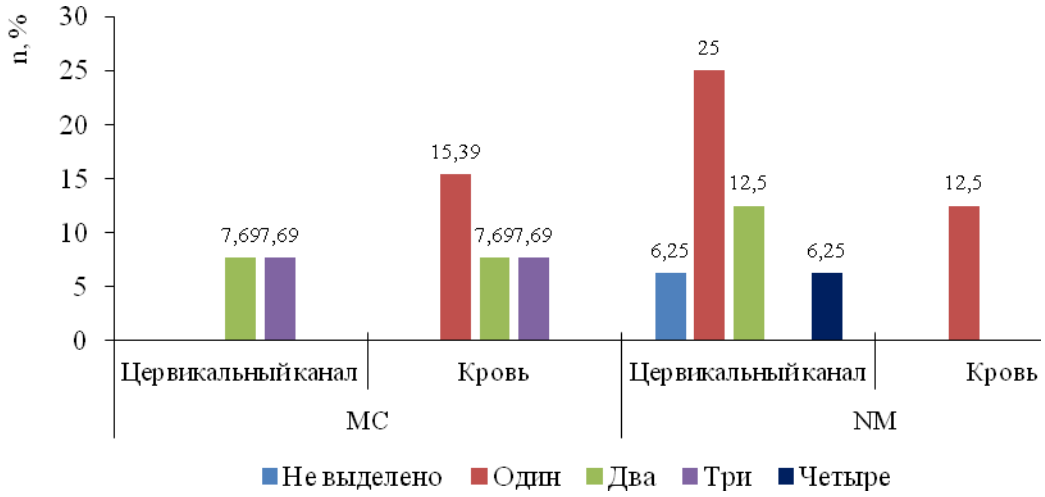
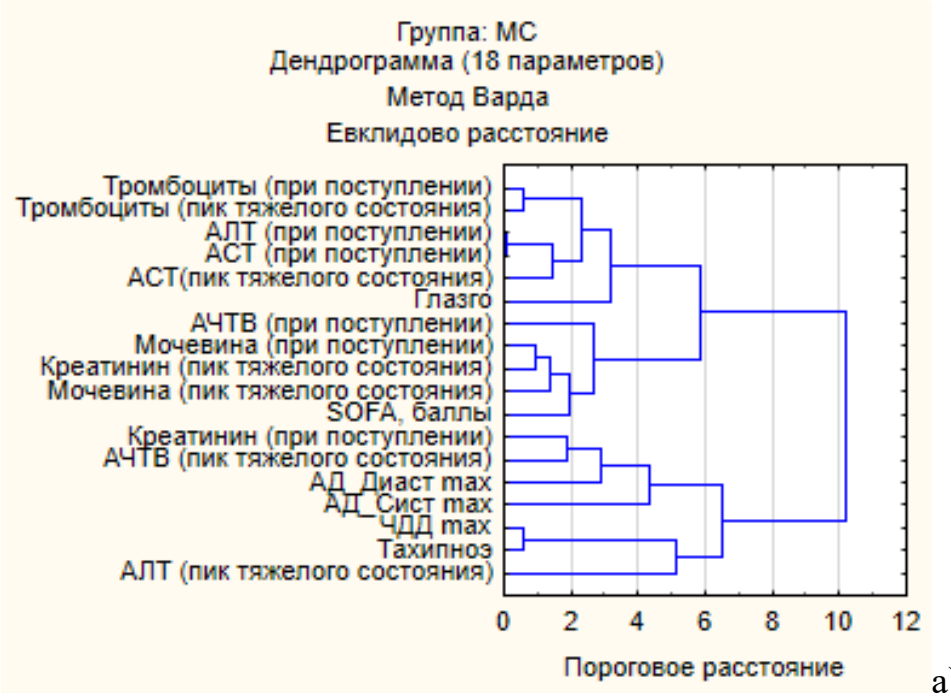


Рисунок 5.31– Количество выделенных микроорганизмов при ЭГЗ

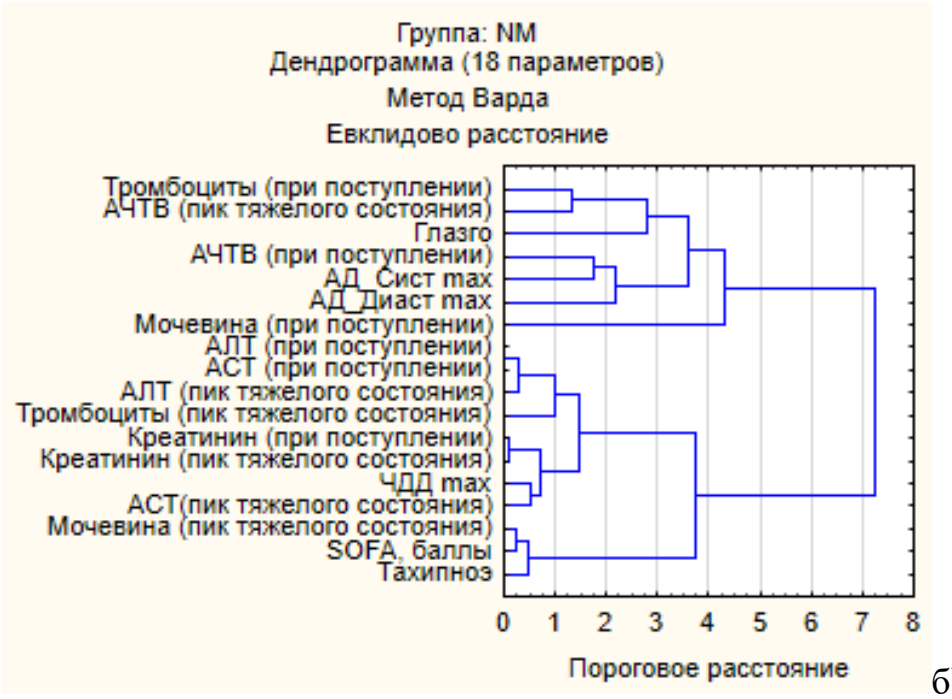
При анализе микробиоты так же установлено, что микроорганизмы ESKAPE выделены исключительно у наркозависимых и/или ВИЧ инфицированных, независимо от исхода. Таким образом, отмечена взаимосвязь исхода УЖС по причине ЭГЗ с дополнительными акушерскими и не акушерскими осложнениями, сопряженных в свою очередь с маркерами социального неблагополучия (наркозависимостью и ВИЧ-инфекцией), далее – с высоко

патогенной инфекцией ESKAPE в цервикальном канале крови.

Представлял интерес поиск высоко информативных клинико-лабораторных предикторов исхода. Из всего спектра диагностических исследований выделены кластеры и отдельные клинико-лабораторные параметры, дифференцирующие исход - NM и MC – у женщин с ЭГЗ (Рисунок 5.32). Отметим, что с учетом присоединившихся септических осложнений оценивались критерии дисфункции органов (SOFA, Sequential Organ Failure Assessment) в том числе.



а)



б)

Рисунок 5.32 - Кластеры (дендограммы) клинико-лабораторных параметров, дифференцирующие женщин с МС (а) и NM (б), обусловленных ЭГЗ

Рисунок 5.32 позволяет визуально убедиться в различии кластеров клинико-лабораторных параметров, дифференцирующих исход. Несмотря на многообразие, значимость различий определяли параметры, указанные в Таблице 5.17.

Таблица 5.17 - Клинико-лабораторные параметры при поступлении, дифференцирующие женщин с УЖС по причине ЭГЗ

Параметр	МС	NM	p
Тахипноэ, дых/мин, M±SD	38,5±6,48	28,67±6,05	0,005
Тахикардия, уд/мин, M±SD	129,67±12,35	119,33±6,73	0,02
АДсист_max, мм.рт.ст., M±SD	128,67±16,14	108,85±10,03	0,001
Шкала Глазго, баллы,	8,18±4,54	13,94±1,84	0,0001
SOFA, баллы, Me; IQR	14; 10-19	3; 0-8	0,001
АСТ Ед/л (пик тяжести), Me; IQR	126; 41-296	53; 32-76	0,03

Таблица 5.17 подтверждает не только указанную ранее таргетность органной дисфункции, но и присоединившиеся септические осложнения. Особое внимание акцентировано на том, что единственным лабораторным предиктором МС, несмотря на крайнюю тяжесть не акушерских заболеваний и осложнений, явился уровень аспартатаминотрансферазы (АсТ) крови, не относящейся к маркерам ни УЖС, ни SOFA. Подтверждена фатальная значимость дисфункции печени в исходе угрожающих жизни состояний, обусловленных ЭГЗ. Показана сопряженность обусловленной ЭГЗ МС с длительной наркоманией, алкоголизмом, приемом психо-активных препаратов, гепатитом различного генеза и др., усугубленными процессами гестации и ее осложнениями.

При помощи бинарной логистической регрессии установлен критический уровень АсТ крови, сопряженный с МС: более 200 Ед/л ($\chi 2$=4,25, p=0,04; ОШ=12,86, 95% ДИ=1,29-128,15) (Рисунок 5.33), однако точность прогноза МС, как и при ПЭ, оказался крайне низкой (40%), но высокой для NM (93,33%).

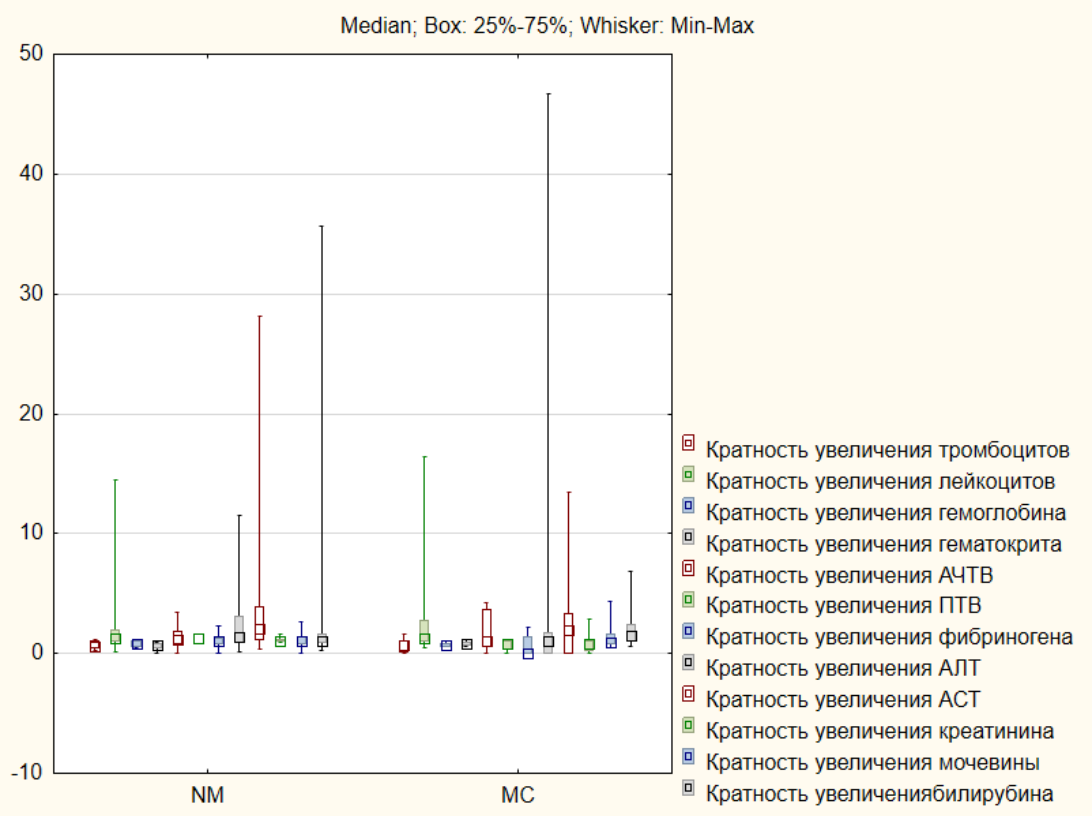
Рисунок 5.33 – Logit-модель прогноза исхода угрожающего жизни состояния, обусловленного ЭГЗ на основании уровня АсТ крови. Переменные отклика: 0 – NM, 1 – МС

На основании логистической регрессии были так же рассчитаны пороговые значения указанных маркеров, сопряженные с МС (Таблица 5.18).

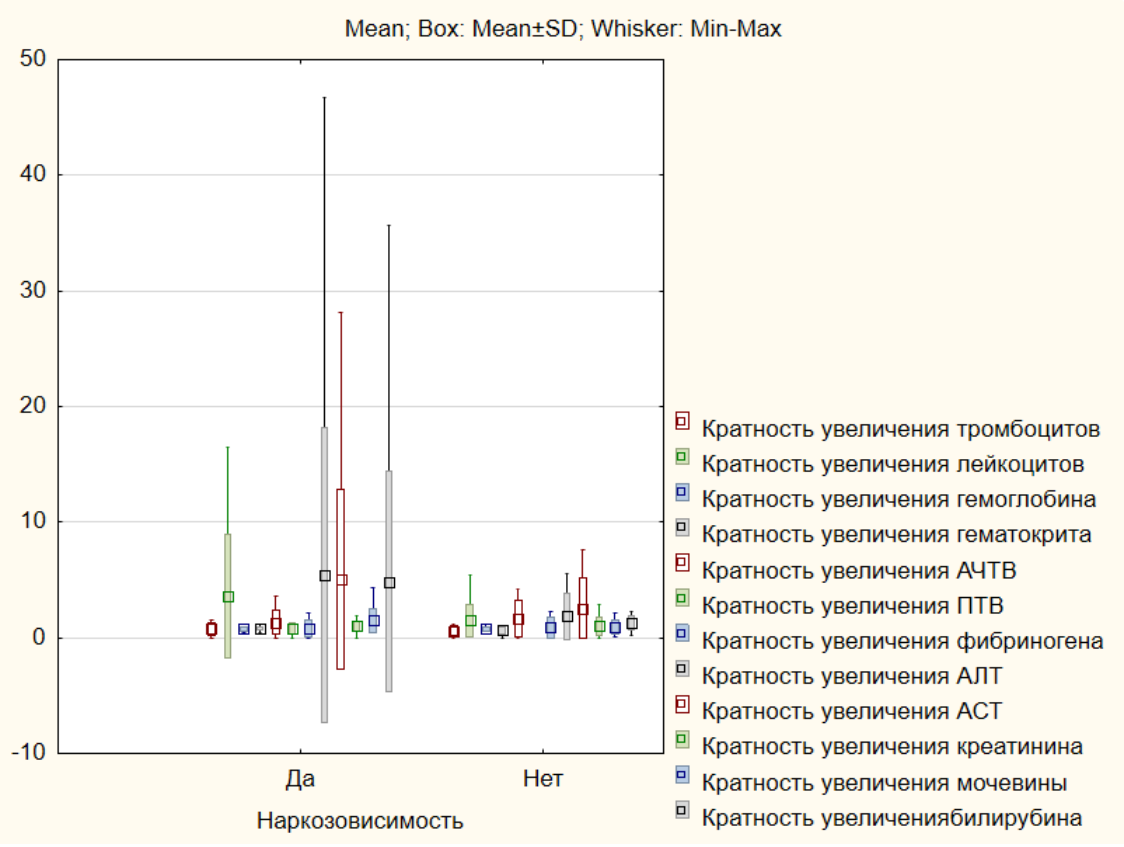
В отличие от ПЭ динамика гематологических показателей, несмотря на диапазон значений, не определяла исход УЖС по причине ЭГЗ: у умерших и выживших была сопоставима кратность увеличения тромбоцитов (p=0,710, лейкоцитов (p=0,59), гемоглобина (p=0,40), гематокрита (p=0,08), АЧТВ (p=0,51), ПТВ (p=0,43), фибриногена (p=0,31), АЛТ (p=0,48), АСТ (p=0,59), билирубина (p=0,55), креатинина (p=0,37), мочевины (p=0,41) (Рисунок 5.34). Наркозависимость так же не влияла на сопряженность исхода с динамикой гематологических маркеров: тромбоцитов (p=0,43), лейкоцитов (p=0,20), гемоглобина (p=0,94), гематокрита (p=0,18), АЧТВ (p=0,63), ПТВ (p=0,7), фибриногена (p=0,88), АЛТ (p=0,38), АСТ (p=0,32), билирубина (p=0,28), креатинина (p=0,96), мочевины (p=0,17).

Таблица 5.18 - Модели математического прогноза (Logit-model) исхода УЖС по причине ЭГЗ на основании клинико-лабораторных предикторов

Предиктор (критерии NM)	Уравнение логистической регрессии	Точка отсчета	Значимость модели Общая точность прогноза	Точность прогноза	
				NM	МС
Тахипноэ	y=exp(-6,023617127725+(,17627026899613)*x)/(1+exp(-6,023617127725+(,17627026899613)*x))	При ЧСС более 124 уд/мин, $\chi2$=8,25, p=0,004 более вероятен исход МС	$\chi2$=8,25, p=0,004 77,27%; ОШ=11,67	83,33%	70,0%
Тахикардия	y=exp(-15,31776830971+(,12345166091219)*x)/(1+exp(-15,31776830971+(,12345166091219)*x))	При ЧСС более 124 уд/мин, $\chi2$=8,25, p=0,004 более вероятен исход МС	$\chi2$=10,98, p=0,0009 79,17%; ОШ=22,0	91,67%	66,67%
АД систолическое max, мм.рт.ст. (не критерий NM)	y=exp(-12,78781100673+(,10735584000416)*x)/(1+exp(-12,78781100673+(,10735584000416)*x))	При АД выше 115 мм.рт.ст. более вероятен исход МС	$\chi2$=10,98, p=0,0009 72,0%; ОШ=6,75	69,23%	75%
SOFA	y=exp(-2,364365627062+(,25503592755938)*x)/(1+exp(-2,364365627062+(,25503592755938)*x))	При 9 и более баллов вероятен исход МС	$\chi2$=14,15, p=0,0002 82,76%; ОШ=23,33	76,92%	87,5%
Шкала Глазго	y=exp(5,7287129821714+(-,5123762822262)*x)/(1+exp(5,7287129821714+(-,5123762822262)*x))	При 11 баллов и менее вероятен исход МС	$\chi2$=14,64, p=0,0001 82,76%; ОШ=40,0	72,73%	93,75%
АсТ (пик тяжести)	Y = exp(-1,258248 + (0,006756)*X)/(1 + exp(-1,258248 + (0,006756)*X))	При значениях выше 200 Ед/л вероятен исход МС	$\chi2$=9,33, p=0,0009 72,0%; ОШ=6,75	93,33%	40%



а)



б)

Рисунок 5.34 – Динамика лабораторных маркеров при ЭГЗ и различном исходе УЖС (а), наркозависимости (б)

Метод родоразрешения не определял исход УЖС по причине ЭГЗ, был применен в обеих группах с сопоставимой частотой: роды через естественные родовые пути - у 37,5% в группе NM и 23,08% - МС ($\chi2$=0,19, p=0,67); КС - у 43,75% в группе NM и 30,77% - МС ($\chi2$=0,11, p=0,74). Основными показаниями к КС в группах NM и МС явились, как и при ПЭ, тяжесть состояния матери (отрицательная динамика) (42,86% и 50%, $\chi2$=0,16, p=0,69) и дистресс плода (28,57% и 25%, $\chi2$=0,33, p=0,57).

Отражением ресурса мегаполиса являлся исход только NM при произведенной экстирпации матки (25%, $\chi2$=1,96, p=0,16) и/или релапаротомии (6,25%, p=1,0) при угрожающем жизни состоянии, обусловленном ЭГЗ.

Исход УЖС, обусловленный ЭГЗ, не был взаимосвязан с весом новорожденного, который при МС и NM был сопоставим (1526,67±874,02 и 1905,00±664,97, p=0,34) (Рисунок 5.35).

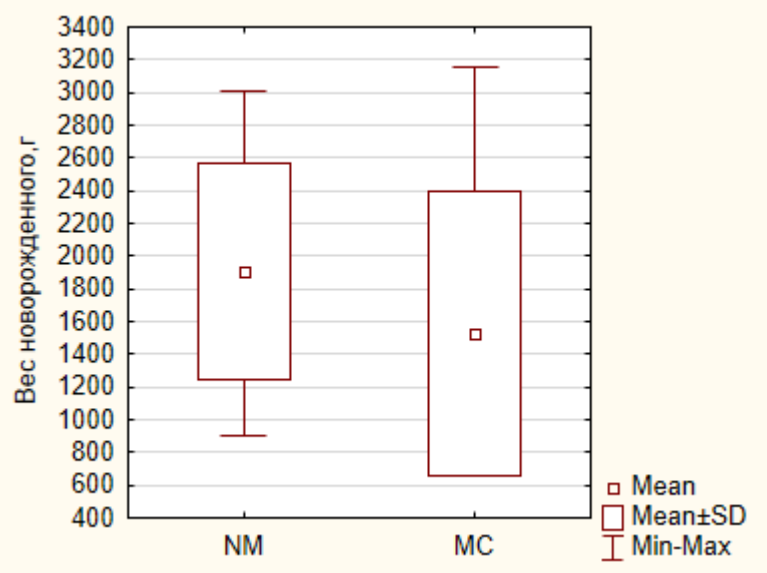
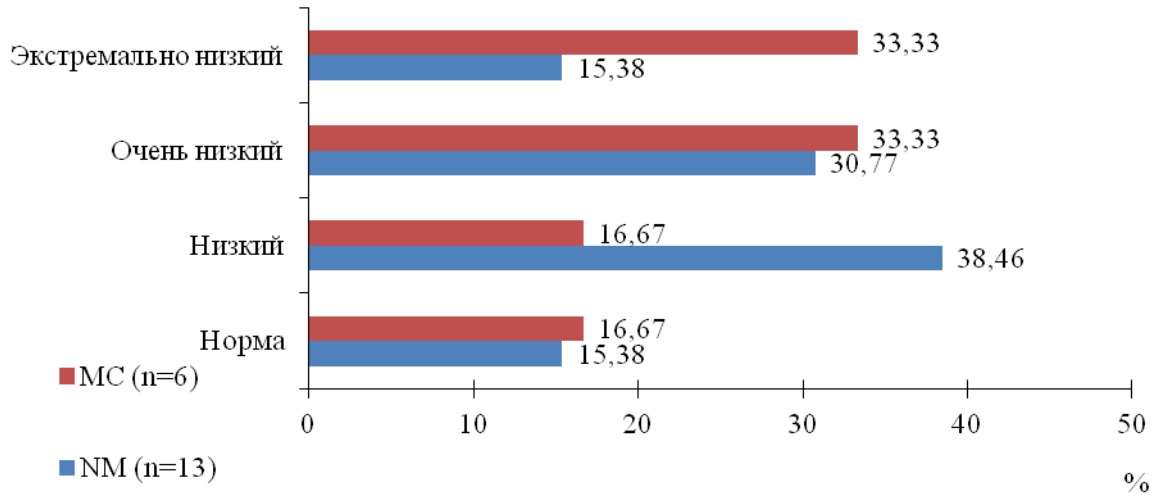


Рисунок 5.35 – Вес новорожденного

Отмечена чрезвычайно высокая доля новорожденных с низким весом, сопоставимая для МС и NM (83,33% и 84,62%), незначительное преобладание новорожденных с экстремально низкой массой тела при МС (33,33% и 15,38%, $\chi2$=0.10, p=0,75) (Рисунок 5.36).



б)

Рисунок 5.36 – Вес новорожденного (а) и его градация (б) при угрожающим жизни состоянием матери, обусловленным ЭГЗ

Вес новорожденных от наркозависимых был незначимо, но ниже, чем у не наркозависимых (1562,50±899,89 и 1963,75±537,63 г, p=0,3). Аналогичная тенденция просматривалась у умерших: веса новорожденного при наркозависимости был сопоставим, но ниже (1335,0±290,80 и 1790,0±672,21 г, p=0,26), при ее отсутствии – так же (1910,01±767,77 и 1981,67±712,16 г) (Рисунок 5.37).

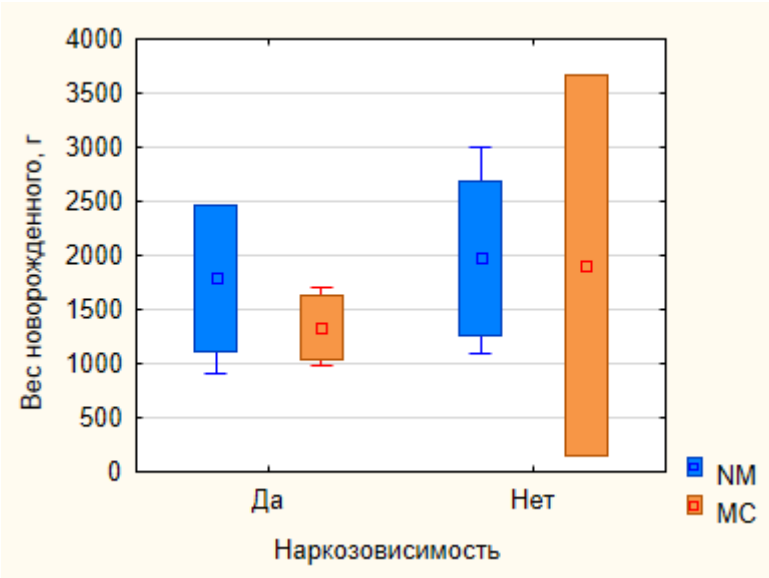


Рисунок 5.37 – Вес новорожденного при наркозависимости матери

Представленные данные демонстрируют потенциальную сопряженность тяжелых ЭГЗ, приведших к УЖС матери, и недоношенности, угрожающих здоровью и жизни новорожденного, омрачающую перспективы для здоровья ребенка в будущем, препятствуют реализации Глобальной стратегии охраны здоровья детей раннего возраста ВОЗ на 2016-2030 гг

Таким образом, при УЖС по причине ЭГЗ МС была сопряжена со сроком беременности менее 22 недель (ОШ=5,06, 95% ДИ 0,96-26,67) или сутками после ее исхода (13 суток и менее, $\chi2$=3,82, p=0,05); респираторными (тахипноэ (более 34 дых/мин, $\chi2$=6,37, p=0,01) и кардиоваскулярными (тахикардия (более 124 уд/мин, $\chi2$=8,25, p=0,004), АДсист_max (более 115 мм.рт.ст., $\chi2$=10,98, p=0,0009) параметрами, оценкой по шкале Глазго (11 баллов и менее, $\chi2$=14,64, p=0,0001), интегральной оценкой SOFA (9 и более баллов, $\chi2$=14,15, p=0,0002), маркером печеночной дисфункции АСТ (пик тяжести) (более 200 Ед/л (ОШ=12,86, 95% ДИ=1,29-128,15).

Тренд на повышение шанса МС был сопряжен с непосредственно определяющей ЭГЗ кардиоваскулярной (ОШ=3,11, 95% ДИ 0,47-20,65) или печеночной (ОШ=2,73, 95% ДИ 0,22-34,01) дисфункцией; показана тесная связь с акушерскими осложнениями (ОШ=23,83, 95% ДИ 3,35-169, 39); выделением до трех живых культур в крови, уникальным для наркозависимых (представители группы ESKAPE – *Enterococcus faecium, Klebsiella pneumoniae и Staphylococcus saprophyticus)*.

5.1.3 Дифференцировка исхода УЖС по причине СОА

Анализ исхода УЖС требовал дифференцировки структуры СОА, основанной на кодах МКБ-10 (Таблица 5.19).

Таблица 5.19 – Дифференцированная структура СОА с различным исходом

Код МКБ	Нозологическая формулировка диагнозов заболевания (состояния)	MC (n=10)		NM (n=50)		Значимость различий (χ2, p)	ОШ 95% ДИ
		Абс.	%	Абс.	%		
O85	Послеродовой сепсис	2	20	4	8	χ2=0,33, p=0,56	2,88 0,45-18,4
A41.9	Септицемия неуточненная	2	20	2	4	χ2=1,34, p=0,25	6 0,74-48,9
O08.0	Инфекция половых путей и тазовых органов	1	10	2	4	χ2=0,0 p=1,0	2,67 0,22-32,61
O86.0	Инфекция хирургической акушерской раны	2	20	3	6	χ2=0,7 p=0,4	3,92 0,56-27,25
O41.1	Инфекция амниотической полости и плодных оболочек	0	0	39	78	χ2=22,29 p<0,001*	
A48.3	Синдром токсического шока	3	30	0	0	χ2=10,11 p=0,002*	

*- статистически значимое различие

Из Таблицы 5.19 видно, что послеродовой сепсис, септицемия неуточненная, инфекция половых путей и тазовых органов и инфекция хирургической акушерской раны присутствовали при обоих исходах, но доминировали при МС, хотя статистически незначимо. Важно, что в условиях мегаполиса инфекция амниотической полости и плодных оболочек (О41.1) была уникальной для NM. В аналогичных условиях уникальным предиктором МС показан синдром токсического шока (А48.3) – как видно, непреодолимая преграда для выживания.

Однако сопряженность исхода с конкретным септическим осложнением (соответствующим кодом МКБ-10) (categorical inputs) все же была подтверждена при обучении автоматизированных нейронных сетей (Таблица 5.20)

Таблица 5.20 – Нелинейная связь между исходом угрожающих жизни септических осложнений в акушерстве (кодом МКБ-10). Обучение нейронных сетей.

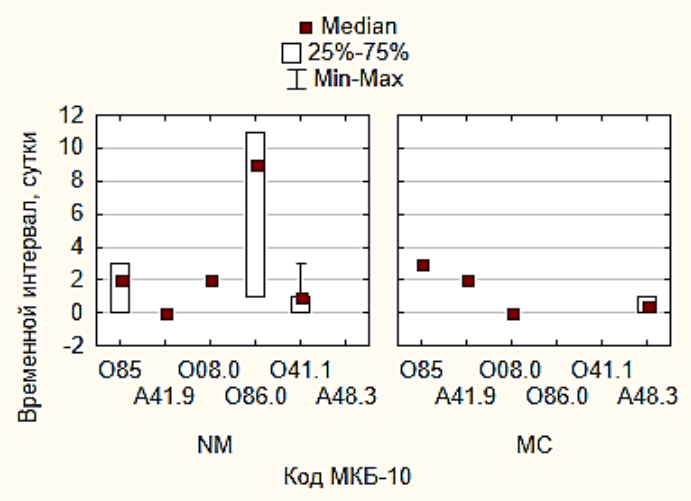
Название сети	Точность обучения	Точность тестирования	Точность валидации	Обучающий алгоритм	Функция ошибки	Скрытая активация	Активация выхода
Сопряженность исхода (categorical target) с септическим осложнением (соответствующим кодом МКБ-10) (categorical inputs)							
RBF 6-12-2	83,33	88,89	77,78	RBFT	Entropy	Gaussian	Softmax
MLP 6-8-2	83,33	66,67	100,0	BFGS 1	Entropy	Logistic	Softmax
MLP 6-6-2	83,33	66,67	100,0	BFGS 1	SOS	Logistic	Tanh
MLP 6-6-2	92,86	55,56	100,0	BFGS 0	Entropy	Exponential	Softmax
RBF 6-11-2	83,33	66,67	100,0	RBFT	Entropy	Gaussian	Softmax

Таблица 5.20 Демонстрирует применение двух архитектур нейронных сетей (RBF и MLP), трех обучающих алгоритмов (BFGS 0, RBFT, BFGS 1), и точность обучения с точностью от 82,93 до 92,86%, а валидации – 100%. Более низкая точность тестирования перекликается с представленным нами статистически незначимым различием доли каждой причины СОА в исходе. Тем не менее, в общих чертах определена структура СОА с вероятным исходом - МС или NM.

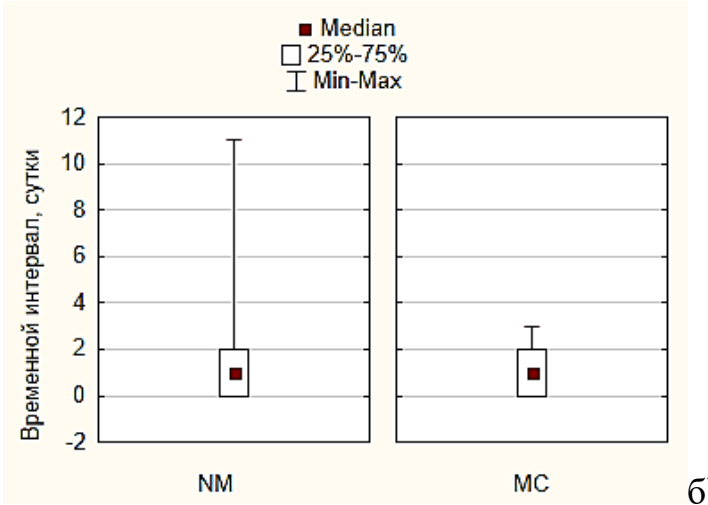
СОА отличались не только гетерогенностью. УЖС развивались в разные гестационные периоды (на раннем, позднем сроке беременности, при родоразрешении, после родов), предопределяя тем самым исход УЖС. Медианы

срока беременности при возникновении СОА при МС (Me = 20 недель; IQR = 17–38) и NM (Me = 29 недель; IQR = 25–35) были сопоставимы (p = 0,32). Шанс МС повышался, если УЖС возникали при сроке беременности менее 22 недель (ОШ = 49,00; 95%-й ДИ: 4,74–506,62) или более 37 недель (ОШ = 4,10; 95%-й ДИ: 0,92–18,29). Ресурс мегаполиса позволял значительно повысить шанс благоприятного исхода УЖС в сроке 22–36 недель беременности (ОШ = 47,25; 95%-й ДИ: 5,24–426,44).

При развитии СОА в стационаре интервал времени до критического ухудшения состояния при разных исходах был сопоставим (p=0,93) и варьировал при МС от 0 до 3 суток (Me = 1; IQR = 0–2), при NM от 0 до 11 суток (Me = 1; IQR = 0–2) (Рисунок 5.38).



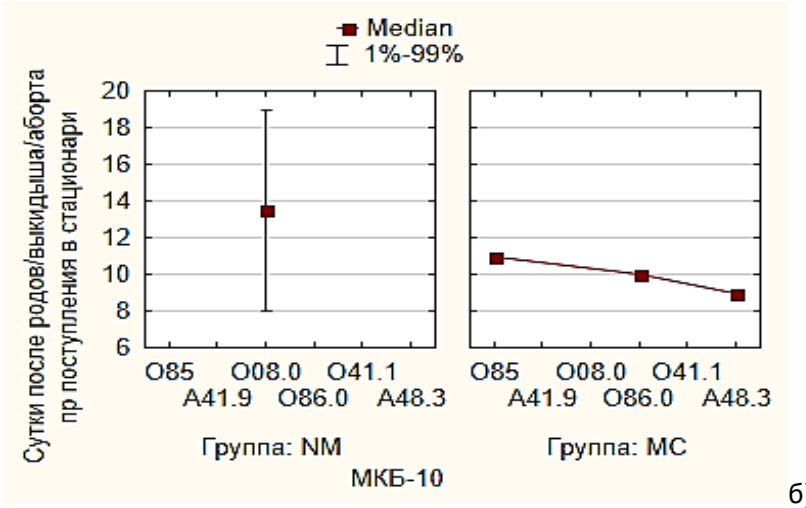
а)



б)

Рисунок 5.38 - Интервал времени до критического ухудшения состояния при различном септическом осложнении (коде МКБ-10) (а) и исходе (б)

При поступлении в стационар с СОА медианы постгестационных суток не определяли исход и были сопоставимы (Me = 10; IQR = 9–11 и Me = 13,5; IQR = 8–19 в группах МС и NM соответственно; p = 0,77) (Рисунок 5.21).



б)

Рисунок 5.39 - Сутки после исхода беременности при развитии угрожающих жизни состояний (коду МКБ-10)

Установлены дифференцирующие клинические маркеры исхода СОА (Таблица 5.21).

Таблица 5.21 – Общеклинические маркеры СОА при поступлении в стационар

Параметр	МС		NM		p
	M±SD/ Me; IQR	Min- Max	M±SD/ Me; IQR	Min- Max	
АД_Сист (min) (M±SD)	75,7±8,17	60-89	96,38±9,84	76-114	<0,0001
АД_Диаст (min) (Me; IQR)	41,5;40-45	20-69	60; 60-70	41-74	<0,0001
ЧДД (max) (Me; IQR)	23; 20-40	18-40	18; 16-18	16-40	0,00003
Температура тела, °С (M±SD)	38,48±2,63	32,3-41	38,29±1,31	35,5-40	0,81
ЧСС/мин (Me; IQR)	130; 120-160	105-174	109; 96-114	92-130	0,00001

Не выявлена значимость температуры тела (38,48 ± 2,63 и 38,29 ± 1,31 °С в группах МС и NM соответственно; p = 0,81) — общепризнанного мировым сообществом признака СОА [108], критерия «Системы раннего предупреждения» (англ. Early Warning Systems, EWS) и ее модификаций [190, 342].

Не показан предиктором МС синдром системного воспалительного ответа, диагностированный у 100% женщин группы МС и сопоставимого числа пациенток группы NM (64,0%; $\chi 2 = 3,57$; $p = 0,06$). Кардиоваскулярные и респираторные критерии шкалы быстрой последовательной оценки органной недостаточности (англ. quick Sequential Organ Failure Assessment, qSOFA) при МС- и NM-исходах имели сопоставимую частоту ($p > 0,05$), оценка неврологической дисфункции по шкале Глазго в обеих группах превышала 15 баллов (Таблица 5.22).

Таблица 5.22 – Сравнительная оценка тяжести состояния по шкале qSOFA

Осложнения	МС		NM		Значимость различий ($\chi 2$, p)
	n	%	n	%	
Снижение АД (АД систолическое мм рт. ст.) ≤100	10	100	36	72	$\chi 2=2,26$, p=0,13
Увеличение частоты дыхания (дыханий/мин) ≥22	3	30	5	10	$\chi 2=1,41$, p=0,24
Нарушение сознания (по шкале Глазго <15)	0	0	0	0	-

Установлена предиктивная значимость сочетания исходных общеклинических маркеров в создании модели дискриминантной функции, дифференцирующей исход (МС или NM) при угрожающих жизни септических осложнениях в акушерстве (Лямбда Уилкса=0,376, $p<0,0001$) с точностью прогнозирования NM с 96,3%, МС – 90% (Таблица 5.23).

Таблица 5.23 – Параметры уравнения дискриминантной функции для прогнозирования МС или NM на основании клинических параметров при поступлении в стационар

Параметр уравнения	МС	NM
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 (общая - 94,6%)	90%	96,3%

Еще раз подтверждено, что температура тела, общепризнанный маркер септических осложнений в акушерстве [108, 342, 352], не представляла прогностической значимости для исхода угрожающих жизни состояний.

Благодаря модели логистической регрессии установлены значения (точки отсечения) данных предикторов, определяющие вероятный исход - МС или NM (Рисунок 5.40).

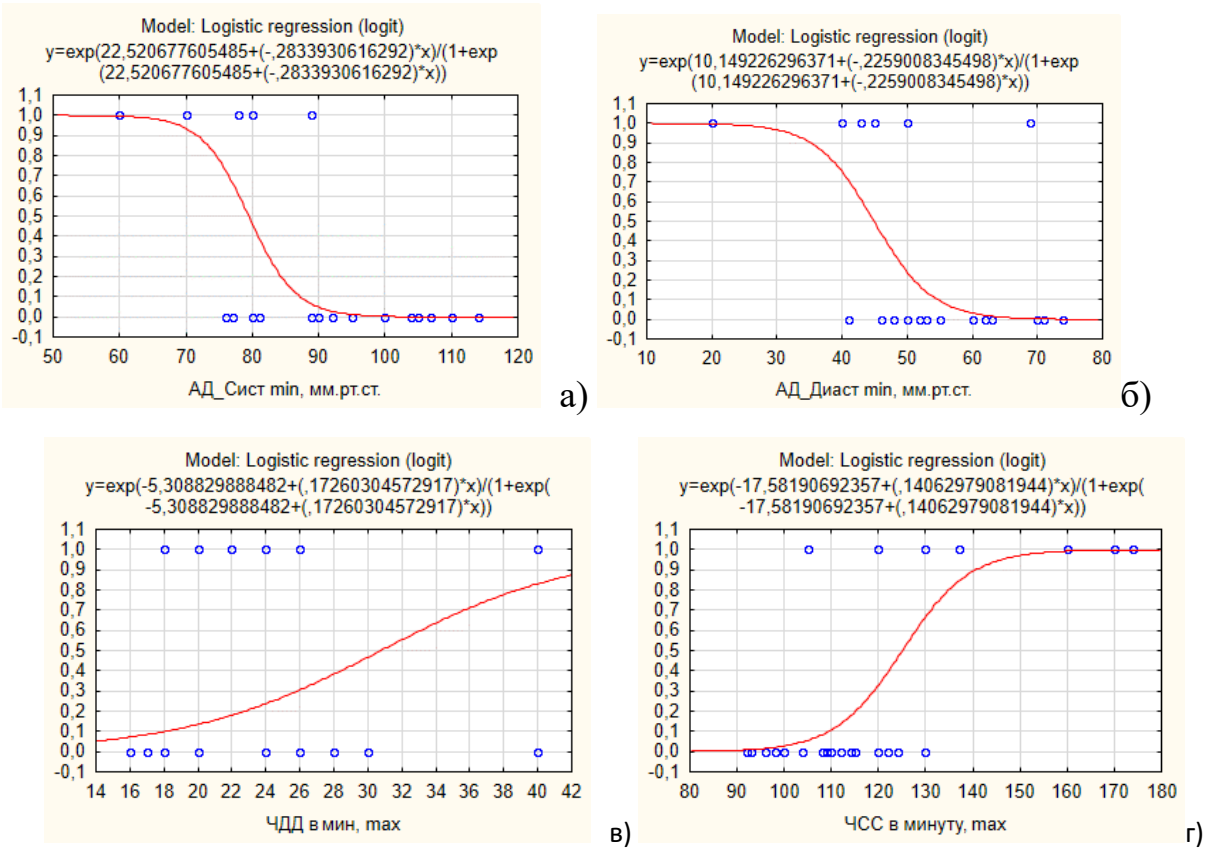
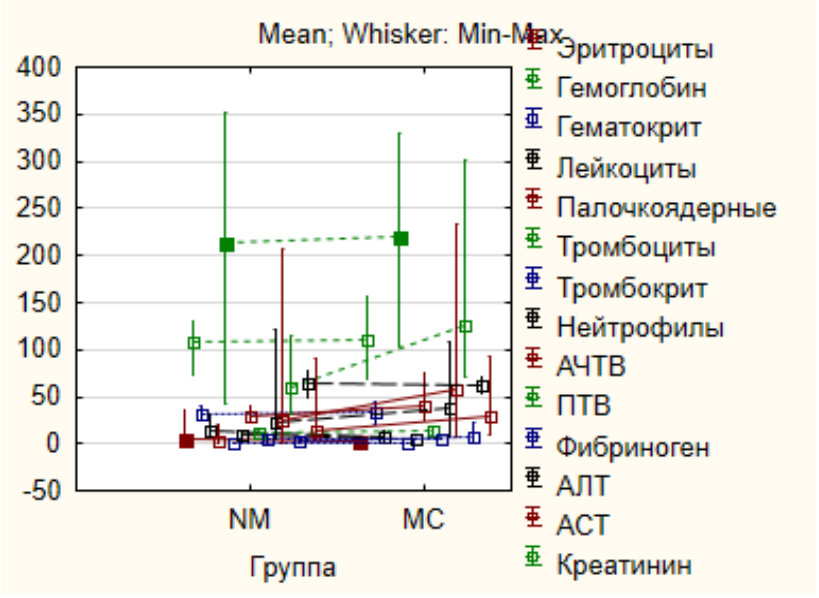
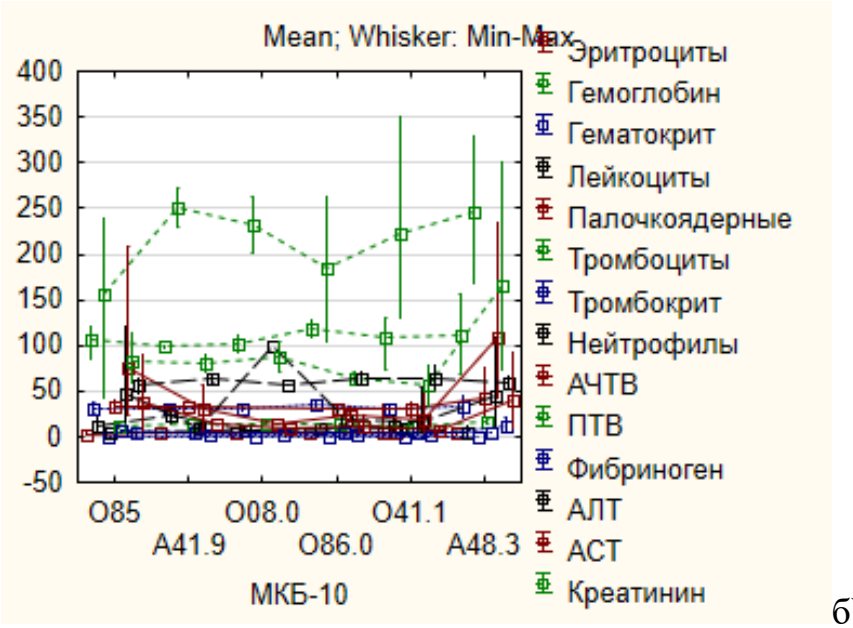


Рисунок 5.40 – Модель (logit-модель) прогнозирования МС или NM, по показателям (x) общеклинических предикторов: минимальному уровню систолического (а) и диастолического (б) АД, максимальным значениям ЧДД (в) и ЧСС (г) при развитии угрожающего жизни состояния. Переменные отклика: 0 - NM, 1 - МС

Клиническая вариабельность и не универсальность патогенеза угрожающих жизни СОА отразились в диапазоне гематологических маркеров, отличавших женщин не только с различным исходом (Рисунок, а), но и конкретным септическим осложнением (кодом МКБ-10) (Рисунок 5.41, б).



а)

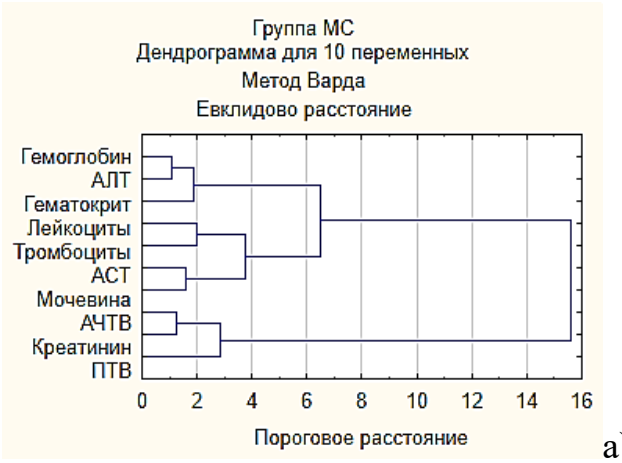


б)

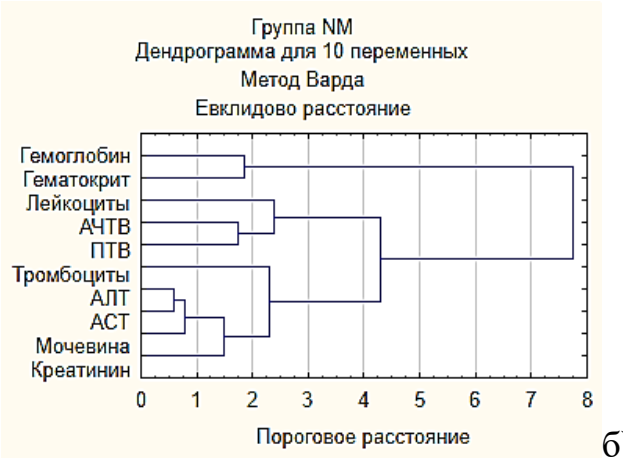
Рисунок 5.41 - Лабораторные маркеры угрожающих жизни состояний, обусловленных септическими осложнениями в акушерстве, при различном коде МКБ-10 (а) и исходе (б)

Дифференцировку исхода угрожающего жизни состояния определяли различные маркеры, распределённые с помощью кластерного анализа (после предварительной стандартизации их значений) на основные классы в каждой группе, характеризующиеся различным пороговым расстоянием (для группы NM=4,71 и для группы MC=6,45). Подтверждая представленные ранее сведения о роли нарушения гемостаза (ДВС-синдрома, ТЭЛА) и функции почек в исходе

септических осложнений, отмечено, что ренальные и коагуляционные маркеры конкурировали с печеночными и обще воспалительными в группе МС (Рисунок 5.42).



а)



б)

Рисунок 5.42 – Кластерный анализ. Лабораторные показатели при поступлении в стационар. Дендограммы для групп МС (а) и NM (б)

Гематологические маркеры в динамике тяжелого состояния позволили дифференцировать исход угрожающих жизни СОА (Таблица 5.24).

Таблица 5.24 - Гематологические маркеры исхода угрожающих жизни СОА

Маркер	МС		NM		Значимость различий p>0,05
	M±SD/Me; IQR	Min-Max	M± SD/Me; IQR	Min-Max	
При поступлении в стационар					
Лейкоциты, 10^9/л	8,22±5,15	1,4-14,7	12,87±4,88	6,5-31,5	0,01
АЧТВ, с	33,6; 28,7-34,4	24,5-75,9	29,05; 27,2-31,8	21,6-39,9	0,02
ПТВ, с	13,75±2,99	9,8-18,7	11,47±1,30	9,5-14,7	0,004
Креатинин, мкмоль/л	96,75; 74-122	71-301	58,9; 50,45-70,5	32-114,8	<0,001
Мочевина, ммоль/л	4,5; 2,33-8,9	1,68-21,7	2,8; 2,2-3,2	1,4-5,5	0,0006
Пик тяжелого состояния					
Гемоглобин, г/л	63,20±20,88	13,0-85,0	94,62±15,54		<0,001
Гематокрит	22,04±3,85	16,0-28,9	29,40±3,97		<0,001
АЧТВ, с	41,3; 37,3-121,0	26,4-180	31,3; 28,4-35,1	20-51,6	<0,001
ПТВ, с	16,3; 12,95-22,5	10-109,8	11,5; 10,9-12,5	9,6-21,8	0,01
АЛТ, Ед/л	62,45; 23-353	9-7603	16,0; 10-32	5,5-172	0,04
АСТ, Ед/л	96,5; 35-765	20-13059	19,0; 13,95-22,65	5,0-356	0,002
Креатинин, мкмоль/л	146; 119-158	66-505	63; 58-70	25,8-103,8	<0,001
Мочевина, ммоль/л	13,46±7,94	3,55-23,6	3,30±1,85	1,4-12,7	<0,001
Общий белок, г/л	49,81±10,04	29-63	59,47±7,40	47-79	0,002
Общий билирубин, мкмоль/л	32,85; 13,8-96,2	7,4-123	7,95; 5,5-12,1	2,1-125,9	0,0005

Несмотря на то, что в современных протоколах при септических осложнениях в акушерстве для диагностики и контроля нарушений системы гемостаза рекомендована оценка тромбоцитов, функции почек – креатинина, значимыми признаками исхода угрожающих жизни СОА явились исходный показатель протромбина (лямбда Уилкса = 0,778; $p < 0,005$), но не тромбоцитов (лямбда Уилкса = 0,997; $p = 0,73$), уровень креатинина (лямбда Уилкса = 0,676; $p < 0,0001$), а также его комбинация с показателем мочевиной (лямбда Уилкса = 0,577; $p < 0,0001$) при поступлении в стационар, что подтверждает значимость нарушений в системе гемостаза и функции почек в генезе и прогрессировании септических осложнений. Концентрация билирубина в крови, являющаяся маркером сепсиса [43, 108], не была значимым классификатором исхода (лямбда Уилкса = 0,925; $p = 0,26$).

Установлена комбинация лабораторных маркеров, основывающая модель дискриминации исхода угрожающих жизни СОА с точностью прогнозирования NM 100%, но МС – 50% (Таблица 5.25).

Кратность повышения/снижения гематологических показателей определила точку невозврата при угрожающих жизни СОА (Таблица 5.26).

Снижение уровней тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита и повышение значений АЧТВ, протромбинового времени, креатинина, мочевины, АЛТ, АСТ, билирубина подтвердили весомость коагуляционной, почечной и печеночной дисфункций при угрожающих жизни СОА. Установлена дифференцирующая исход кратность изменения показателей крови, рутинно не контролируемых при СОА, при дифференциальной диагностике NM.

Благодаря бинарной логистической регрессии установлены пороговые значения (точки отсечения), позволяющие прогнозировать исход угрожающего жизни септического осложнения в акушерстве (точку возврата/невозврата) на основании кратности изменения значений тромбоцитов, лейкоцитов, гемоглобина, гематокрита, АЧТВ, ПТВ, АЛТ, билирубина, креатинина и мочевины (Рисунок 5.43).

Таблица 5.25 – Параметры уравнения дискриминантной функции для прогнозирования МС или NM на основании показателей крови при поступлении в стационар и при пике тяжелого состояния

Параметр уравнения	МС	NM
При поступлении в стационар (Лямбда Уилкса=0,478, p<0,004)		
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
Констаната	-82,6768	-55,2118
Точность прогноза (общая - 92,86%)	50%	100%
Пик тяжелого состояния (Лямбда Уилкса: 0,31, p<0,005)		
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 (общая 91,3%)	100%	71,43%

Таблица 5.26 - Кратность повышение/снижения лабораторных показателей на пике тяжести СОА

Параметр	МС		NM		Значимость различий (p)
	Me; IQR	Min- Max	Me; IQR	Min- Max	
Тромбоциты, 10^9/л	0,21; 0,12-0,41	0,07-1,52	0,97; 0,88-1,10	0,40-3,89	0,0008
Лейкоциты, 10^9/л	1,7; 1-3,49	0,16-7,86	1,71; 1,34-2,08	0,38-2,53	0,02
Гемоглобин, г/л	0,55; 0,49-0,76	0,13-1	0,89; 0,82-0,96	0,56-1,15	0,00002
Гематокрит	0,7; 0,54-0,86	0,45-1	0,93; 0,86-1,00	0,66-1,26	0,00003
АЧТВ, с	2,8; 1,74-4,44	1,41-5,36	1,10; 0,96-1,20	0,78-1,51	0,00001
ПТВ, с	1,651,15-1,92;	1-5,87	1,08; 0,97-1,16	0,86-1,32	0,01
АЛТ, ед/л	2,09; 1,01-76,03	0,69-138,08	1,03; 0,75-2,08	0,65-3,15	0,02
АСТ, ед/л	8,22; 0,93-236,34	0,09-932,79	1,0; 0,83-1,60	0,38-10,59	0,002
Креатинин, мкмоль/л	1,39; 1-1,97	0,75-2,23	1,03; 0,83-1,21	0,52-1,44	0,001
Мочевина,	2,71; 1,08-4,05	0,97-4,63	1,04; 0,75-1,18	0,47-2,36	0,000003
Билирубин, мкмоль/л	1,32; 0,98-9,45	0,6-9,82	1,27; 0,99-1,74	0,28-2,56	0,04

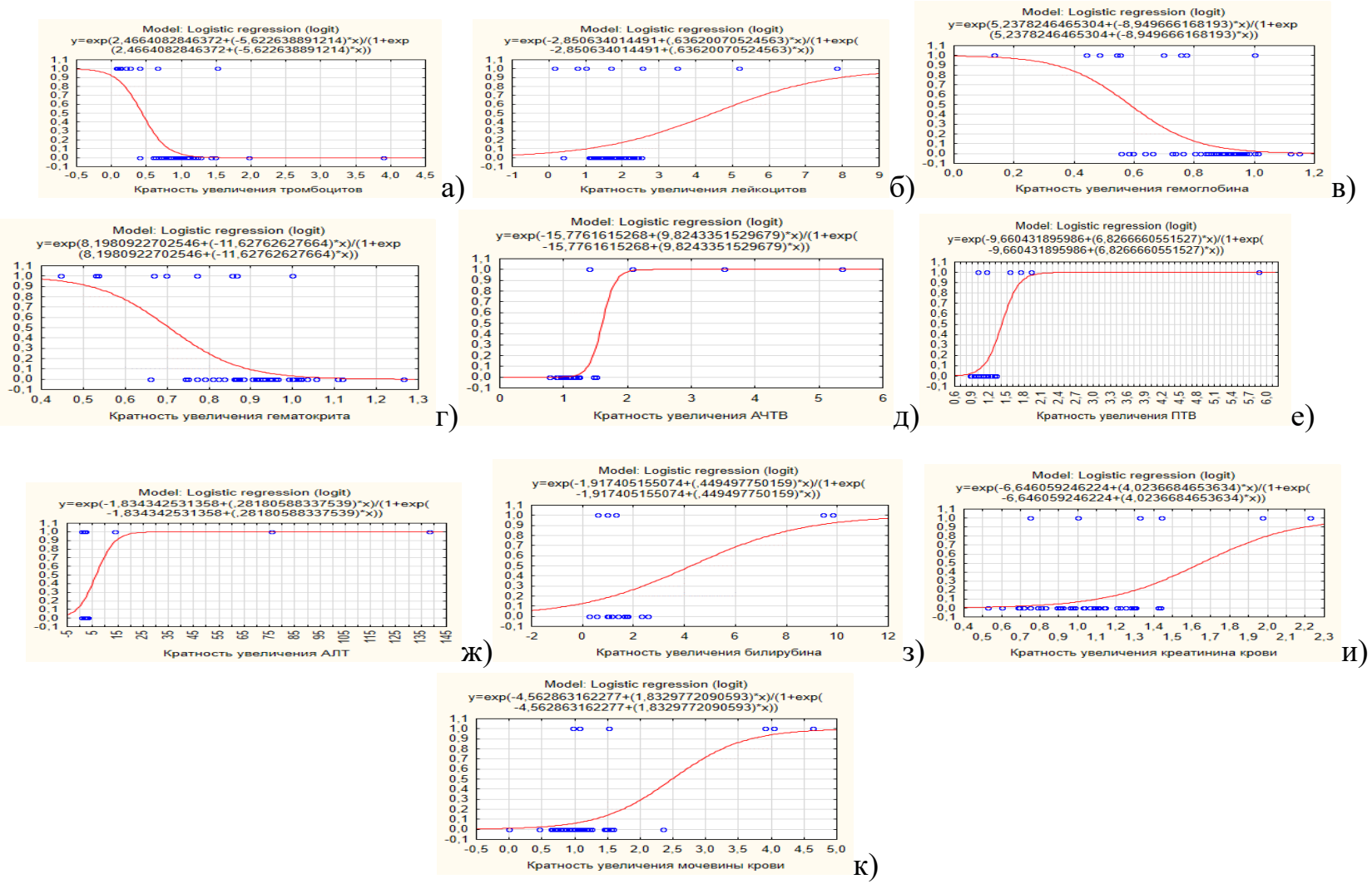


Рисунок 5.43 - Модель (logit-модель) прогнозирования МС или NM по кратности изменения показателей крови (x): тромбоцитов (а), лейкоцитов (б), гемоглобина (в), гематокрита (г), АЧТВ (д), ПТВ (е), АЛТ (ж), билирубина (з), креатинина (и) и мочевины (к). Переменные отклика: 0 - NM, 1 - МС

Несмотря на гетерогенность угрожающих жизни септических осложнений в акушерстве, комбинация кратности увеличения нескольких параметров, указанная в Таблице 5.27, позволила дискриминировать пациенток с различным исходом исход (МС или NM) (Лямбда Уилкса=0,06, p<0,029), прогнозировать его с точностью 100%.

Таблица 5.27 – Параметры уравнения дискриминантной функции для прогнозирования МС или NM на основании кратности увеличения показателей крови от поступления в стационар до пика тяжелого состояния

Параметр дискриминантного уравнения	NM	МС
k для кратности увеличения тромбоцитов	-23,121	-10,653
k для кратности увеличения лейкоцитов	17,945	26,702
k для кратности увеличения гемоглобина	196,214	87,023
k для кратности увеличения гематокрита	-20,975	-14,247
k для кратности увеличения АЧТВ	24,104	21,889
k для кратности увеличения ПТВ	-1,242	14,42
k для кратности увеличения АЛТ	-0,083	-0,075
k для кратности увеличения креатинина	38,04	58,751
Константа	-115,265	-120,645
Точность прогноза	100%	100%

Показано, что исход угрожающих жизни септических осложнений в акушерстве сопряжен с маркерами, не учтенными ни в отечественном [108], ни за рубежных [197, 342] протоколах по их диагностике и ведению, дифференциальной диагностике состояний NM. Более того, полученные прогностические модели относятся к исходам, не зависимо от септического осложнения (кода МКБ-10), что, с учетом представленных ранее различий, оставляет перспективы для дальнейшего изучения.

Мировое сообщество признала группу признаков, обозначенных как «Система раннего предупреждения» (англ. - EWS, Early Warning Systems), имеющие модификации - Ирландская материнская система раннего оповещения (IMEWS, Irish Maternity Early Warning System); модифицированные системы раннего акушерского предупреждения (MEOWS, Modified Early Obstetric Warning

Systems); материнские триггеры раннего предупреждения (MEWT, Maternal Early Warning Triggers); Национальная система раннего предупреждения (NEWS, National Early Warning System) (Umar A, Ameh CA, Muriithi F, Mathai M (2019) Early warning systems in obstetrics: A systematic literature review. PLoS ONE 14(5)). Основными параметрами, включенными в данные системы, являются: температура тела, систолическое и диастолическое АД, ЧСС, ЧДД, сатурация кислорода, оценка боли, неврологический ответ, подразделяемые так же на «красные» и «желтые» триггеры (red trigger, yellow trigger). Установленные маркеры (при поступлении в стационар, пике тяжелого состояния, кратности увеличения) значительно расширили возможности дифференцировки исхода угрожающих жизни септических осложнениях в акушерстве, его прогноза.

Показана высокоточная предиктивная значимость оценки органной недостаточности по шкале оценки ассоциированной с сепсисом органной дисфункции (англ. Sepsis-related Organ Failure Assessment, SOFA) и биомаркеров сепсиса в отношении исхода угрожающих жизни СОА (Таблица 5.28).

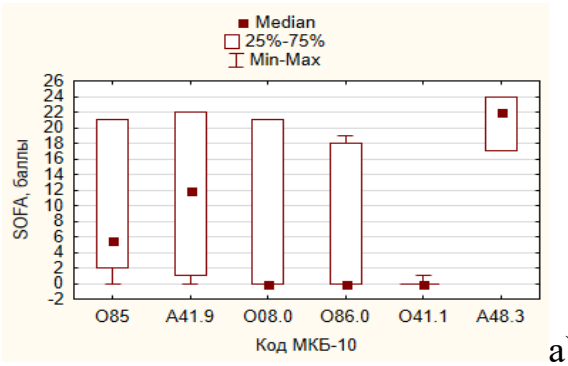
Таблица 5.28 – Маркеры оценки тяжести септических осложнений в акушерстве в группах исследования

Параметр	МС		NM		p
	Me; IQR	Min- Max	Me; IQR	Min- Max	
SOFA, баллы	21; 19-22	17-24	0; 0-0	0-8	0,01*
СРБ, мг/л	194,9; 37-323	36,5-437	54,9; 33-97	12-447	0,0002*
ПКТ, нг/мл	10,9; 6,25-25	0,5-70	>0,5	>0,5-11	0,000004*
Лактат, ммоль/л	8,9; 4,6-17,65	3,5-28	2; 1,2-2,2	0,6-5,72	0,007*

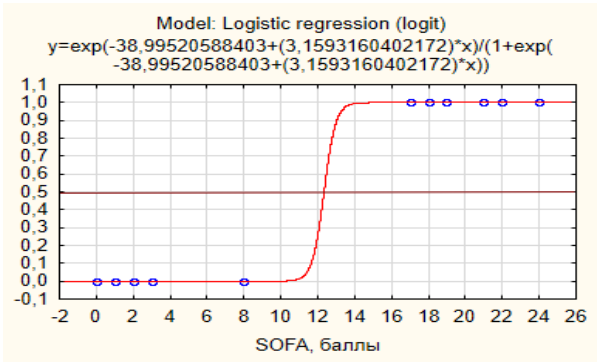
Примечание. SOFA — шкала оценки ассоциированной с сепсисом органной дисфункции (англ. Sepsis-related Organ Failure Assessment, SOFA)

Группы МС и NM статистически значимо различались по показателям шкалы SOFA, которые только при МС многократно превышали критерии сепсиса, а также по значениям лактата венозной крови, С-реактивного белка и прокальцитонинового теста — высокоинформативным маркерам сепсиса и других критических состояний.

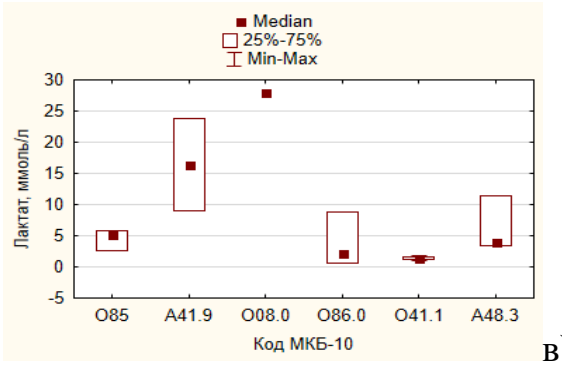
Несмотря на различия показателей при различном септическом осложнении (коде МКБ), установлены значения (точки отсечения), определяющие вероятность исхода угрожающих жизни состояний (Рисунок 5.44).



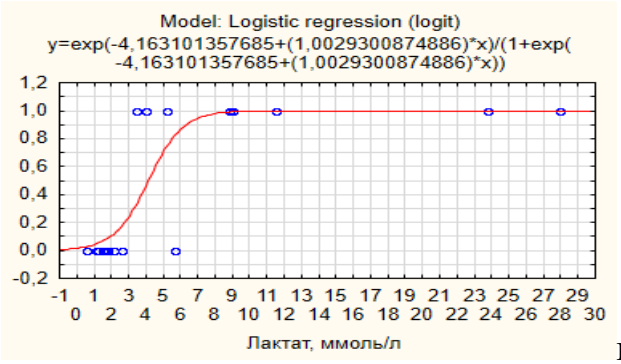
а)



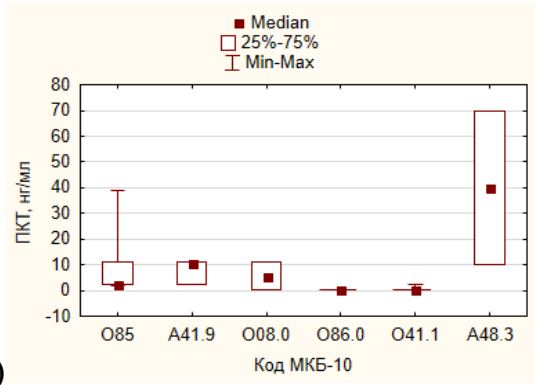
б)



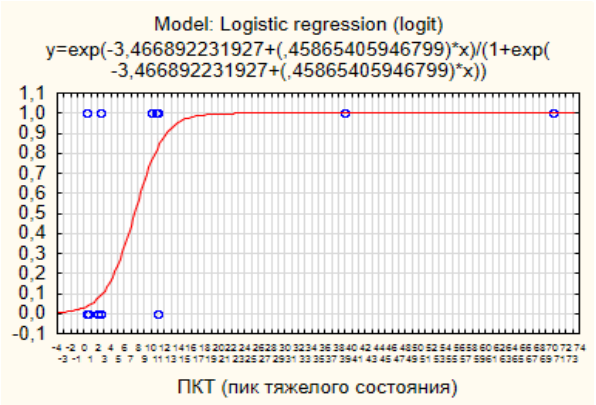
в)



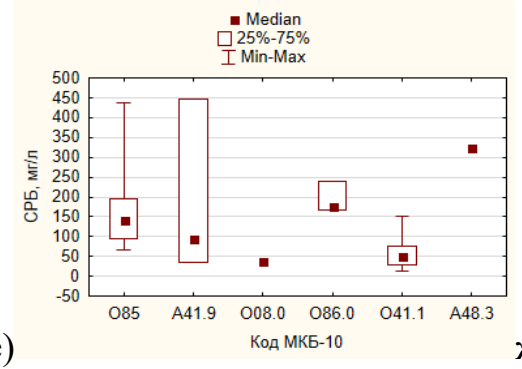
г)



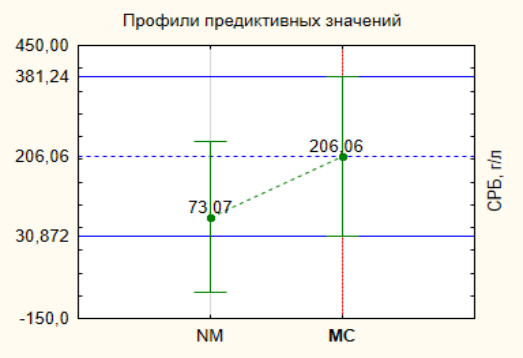
д)



е)



ж)



з)

Рисунок 5.44 – Оценка сепсиса по шкале SOFA(х) при различных септических осложнениях (а) и модель (logit-модель) прогнозирования МС или NM по ней(б); уровень лактата крови (х) при различных септических осложнениях (в) и модель (logit-модель) прогнозирования МС или NM по нему (г); уровень ПКТ (х) при различных септических осложнениях (д) и модель (logit-модель) прогнозирования МС или NM по нему (е); уровень СРБ крови (х) при различных септических осложнениях (ж) и модель (logit-модель) прогнозирования МС или NM по нему (з)/ Переменные отклика (у): 0 - NM, 1 - МС

Подтверждена значимость шкалы SOFA для прогноза неблагоприятного исхода угрожающих жизни септических осложнений в акушерстве, установлен критический уровень – 12 баллов, многократно (в 6 раз) превышающее критерий сепсиса, определяющий возможность преодоления МС. В группе МС установлена средняя прямая ранговая корреляция между оценкой SOFA с интервалом времени до критического ухудшения состояния (r=0,4), при NM - несущественная (r=0,04).

Для СРБ создать Logit-модель прогноза не представилось возможным. Однако при помощи общего дискриминантного анализа получены профили предиктивных значений СРБ для исхода МС - 206,06 г/л, для NM - 73,07 г/л.

Совокупность данных гематологических маркеров сепсиса так же значимо дискриминировала исходы угрожающих жизни септических осложнений в акушерстве, позволяя на основании уравнения дискриминантной функции (Лямбда Уилкса=0,355, p=0,021) прогнозировать МС с точностью 60%, NM – 100% (Таблица 5.29).

Таблица 5.29 – Параметры уравнения дискриминантной функции для прогнозирования МС или NM на основании биохимических гематологических маркеров сепсиса

Параметр уравнения	МС	NM
k для СРБ	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 (Общая - 84,62%)	60%	100%

Созданы logit-модели прогнозирования исхода угрожающих жизни СОА, на основании которых установлены критические значения клинических и лабораторных маркеров (точки возврата/невозврата) (Таблица 5.30).

Таблица 5.30 – Модели математического прогноза (Logit-model) исхода (y) NM или МС при СОА; предикторы (x) - показатели биохимического анализа крови, определенные при поступлении в ПЦ (переменные отклика: 1- МС, 0 - NM)

Предиктор	Уравнение логистической регрессии	Точка отсечения	Значимость модели Общая точность прогноза	Точность прогноза	
				NM	МС
Общеклинические параметры					
АД сист. min, мм.рт.ст. (qSOFA: снижение АД сист. до100 мм.рт.ст. и менее)	y=exp(22,520677605485+(-,2833930616292)*x)/(1+exp(22,520677605485+(-,2833930616292)*x))	При АД сист. менее 80 мм.рт.ст. вероятность МС выше ** (лимит ниже критерия NM, ресурс мегаполиса)	$\chi2$=30,68 p<0,0001 88,33%	96%	50%
АД диаст. min, мм.рт.ст.	y=exp(10,149226296371+(-,2259008345498)*x)/(1+exp(10,149226296371+(-,2259008345498)*x))	При АД диаст. менее 45 мм.рт.ст. вероятность МС выше	$\chi2$=23,98 p<0,0001 91,67%	98%	60%
ЧДД в мин, max (Критерий NM: частота дыхания > 40 вдохов в минуту	y=exp(-5,308829888482+(,17260304572917)*x)/(1+exp(-5,308829888482+(,17260304572917)*x))	При ЧДД в минуту более 30 вероятность МС выше*	$\chi2$=12,09 p=0,0005 86,67%	98%	30%
ЧСС в минуту, max	y=exp(-17,58190692357+(,14062979081944)*x)/(1+exp(-17,58190692357+(,14062979081944)*x))	При частоте более 125 ударов в минуту вероятность МС выше	$\chi2$=19,2 p<0,0001 86,49%	96,97%	60%
Лабораторные параметры					
Лейкоциты	y=exp(1,2138631771756+(-,2646697378228)*x)/(1+exp(1,2138631771756+(-,2646697378228)*x))	При уровне менее 5 10^9/л вероятность МС выше	$\chi2$=7,82 p=0,005	100%	33,33%
АЧТВ	y=exp(-4,797296833402+(,09189989624314)*x)/(1+exp(-4,797296833402+(,09189989624314)*x))	При уровне более 52 с вероятность МС выше	$\chi2$=3,57 p=0,059	100%	20%
ПТВ	y=exp(-9,819659635914+(,66892869505865)*x)/(1+exp(-9,819659635914+(,66892869505865)*x))	При уровне более 14,5 с вероятность МС выше	$\chi2$=6,78 p=0,009 82,35%	96,43%	16,17%
АЧТВ (x)	z=exp(-14,5800178965+(-		$\chi2$=9,03	96,3%	25%

Предиктор	Уравнение логистической регрессии	Точка отсечения	Значимость модели Общая точность прогноза	Точность прогноза	
				NM	MC
+ПТВ (y)	,0195228121243)*x+(1,0539018881038)*y)/(1+exp(-14,5800178965+(-,0195228121243)*x+(1,0539018881038)*y))		p=0,01 87,1%		
Креатинин (Критерий NM: ≥300 мкмоль/мл)	y=exp(-8,161897478066+(,08245591235642)*x)/(1+exp(-8,161897478066+(,08245591235642)*x))	При уровне более 100 мкмоль/л вероятность МС выше*	χ2=14,97 p=0,0001 91,3%	97,5%	50%
Мочевина	y=exp(-4,263574654511+(,66421251179786)*x)/(1+exp(-4,263574654511+(,66421251179786)*x))	При уровне более 6 ммоль/л вероятность МС выше	χ2=8,81 p=0,003	100%	33,33%
Креатинин (x) +Мочевина (y)	z=exp(-6,515480816086+(,04862076359517)*x+(,21230700029621)*y)/(1+exp(-6,515480816086+(,04862076359517)*x+(,21230700029621)*y))		χ2=12,28 p=0,002 90,7%	97,34%	40%
Лактат (Критерий NM: >5 ммоль/л)	y=exp(-4,163101357685+(1,0029300874886)*x)/(1+exp(-4,163101357685+(1,0029300874886)*x))	При уровне более 4,0 ммоль/л вероятность МС выше	χ2=14,301 p=,00016 82,35%	88,89%	75%
ПКТ	y=exp(-3,466892231927+(,45865405946799)*x)/(1+exp(-3,466892231927+(,45865405946799)*x))	При уровне более 7,0 нг/мл вероятность МС выше	χ2=23,6 p<0,0001 94,00%	97,62%	75%
Интегральная оценка по шкале SOFA					
SOFA	y=exp(-38,99520588403+(3,1593160402172)*x)/(1+exp(-38,99520588403+(3,1593160402172)*x))	При уровне более 12 баллов вероятность МС выше	χ2=54,07 p<0,0001 94,00%	100%	100%
Кратность увеличения показателей крови при пике тяжести общего состояния относительно исходных значений					
Тромбоциты	y=exp(2,4664082846372+(-5,622638891214)*x)/(1+exp(2,4664082846372+(-5,622638891214)*x))	При кратности увеличения менее, чем в 0,5 раз вероятность МС выше	χ2=20,97 p<0,0001	97,56%	77,78%
Лейкоциты	y=exp(-2,850634014491+(,63620070524563)*x)/(1+exp(-2,850634014491+(,63620070524563)*x))	При кратности увеличения более, чем в 5 раз вероятность МС выше	χ2=4,65 p=0,04	100%	22%
Гемоглобин	y=exp(5,2378246465304+(-8,949666168193)*x)/(1+exp(5,2378246465304+(-	При кратности увеличения менее, чем в 0,6 раз вероятность МС выше	χ2=15,55 p=0,00008	95,24%	55,56%

Предиктор	Уравнение логистической регрессии	Точка отсечения	Значимость модели Общая точность прогноза	Точность прогноза	
				NM	MC
	8,949666168193)*x))				
Гематокрит	y=exp(8,1980922702546+(-11,62762627664)*x)/(1+exp(8,1980922702546+(-11,62762627664)*x))	При кратности увеличения менее, чем в 0,7 раз вероятность МС выше	χ2=15,59 p=0,00008	97,44%	55,56%
АЧТВ	y=exp(-15,7761615268+(9,8243351529679)*x)/(1+exp(-15,7761615268+(9,8243351529679)*x))	При кратности увеличения более, чем в 1,5 раз вероятность МС выше	χ2=16,42 p=0,00005	100%	75%
ПТВ	y=exp(-9,660431895986+(6,8266660551527)*x)/(1+exp(-9,660431895986+(6,8266660551527)*x))	При кратности увеличения более, чем в 1,4 раз вероятность МС выше	χ2=12,03 p=0,0005	100%	66,67%
АЛТ	y=exp(-1,834342531358+(,28180588337539)*x)/(1+exp(-1,834342531358+(,28180588337539)*x))	При кратности увеличения более, чем в 5 раз вероятность МС выше	χ2=8,05 p=0,005	100%	42,86%
Билирубин	y=exp(-1,917405155074+(,449497750159)*x)/(1+exp(-1,917405155074+(,449497750159)*x))	При кратности увеличения более, чем в 4 раз вероятность МС выше	χ2=4,2 p=0,04	100%	40%
Креатинин	y=exp(-6,646059246224+(4,0236684653634)*x)/(1+exp(-6,646059246224+(4,0236684653634)*x))	При кратности увеличения более 1,7 вероятность МС выше	χ2=8,47 p=0,004	100%	33,33%
Мочевина	y=exp(-4,562863162277+(1,8329772090593)*x)/(1+exp(-4,562863162277+(1,8329772090593)*x))	При кратности увеличения более 2,5 вероятность МС выше	χ2=13,64 p=0,0002	100%	50%
Креатинина (x)+мочевины крови (y)	z=exp(-4,736990262593+(-,1522781808619)*x+(1,8227098441725)*y)/(1+exp(-4,736990262593+(-,1522781808619)*x+(1,8227098441725)*y))		χ2=13,66 p=0,001	100%	60%

* - вне критериев NM

Основным локусом инфекции в группах МС (90,0%) и NM (94,0%) прогнозируемо явилась матка ($\chi2 = 0,05$; $p = 0,82$), у единиц это были легкие ($\chi2 = 0,0$; $p = 1,0$) и почки ($\chi2 = 0,81$; $p = 0,37$). Микробиота цервикального канала и полости матки при МС и NM статистически значимо не различалась. Отличием женщин группы МС явилось выделение в крови живых культур *Staphylococcus saprophyticus* (но не *Staphylococcus aureus* - представитель группы ESKAPE*)* и четырех представителей группы 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* ($\chi2=5,09$, $p=0,03$) (Рисунок 5.45).

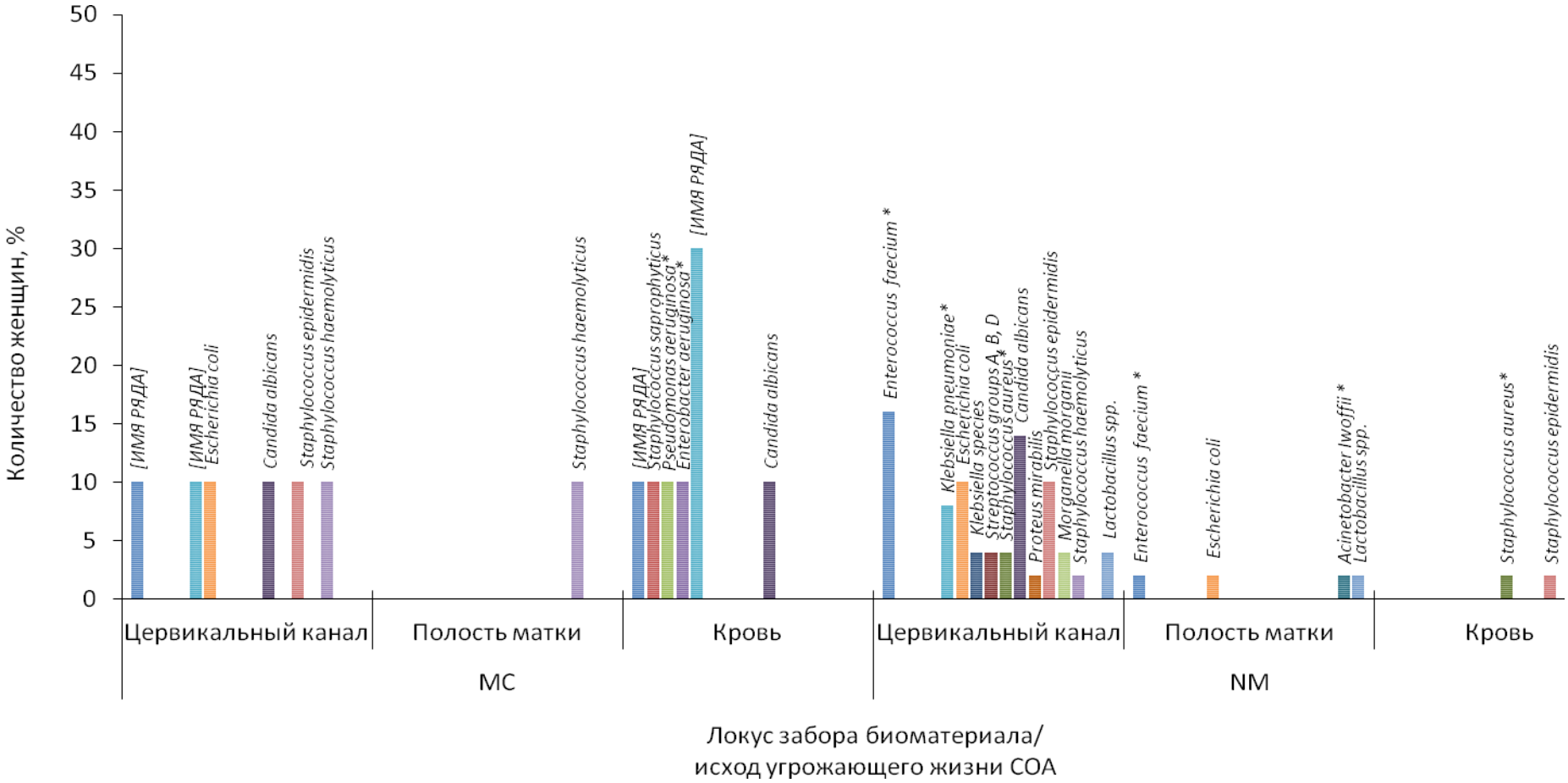


Рисунок 5.45 – Микробиота различных биологических сред у женщин с различным исходом угрожающих жизни СОА.

*представитель группы ESKAPE

В группе МС микроорганизмы в отделяемом биологических сред выделены не у всех, но их число на одну женщину составляло трех. Однако при NM число превышало, достигало пяти (Рисунок 5.46).

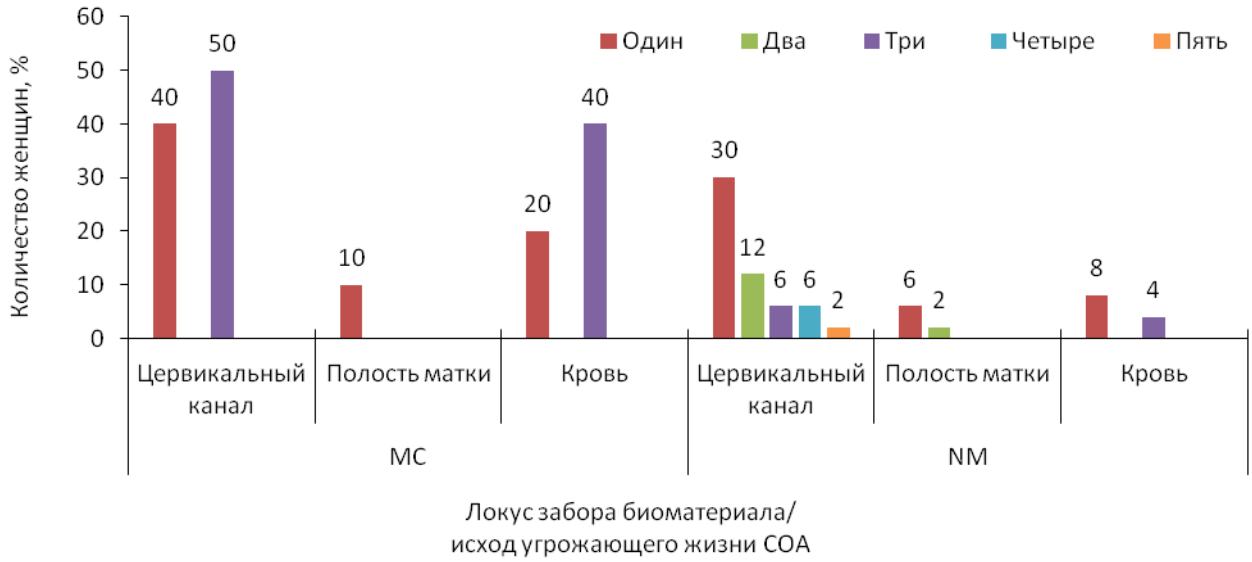


Рисунок 5.46 – Число микроорганизмов, выделенных в биологических средах при угрожающих жизни СОА

Значимым отличием женщин с МС явилось не только выделение живой культуры крови, но и более одного (до трех) микроорганизмов (Таблица 5.31).

Таблица 5.31 - Количество микроорганизмов (культуральный метод) в отделяемых из биологических сред

Локализация для забора биоматериала	МС	NM	p
	(Me; Q1-Q3 (Min-Max)		
Цервикальный канал	1; 0-1 (0-3)	1; 0-2 (0-5)	0,62
Полость матки	1; 1-1 (1-1)	0,5; 0-1 (0-2)	1,0
Кровь	2; 1-3 (1-3)	0; 0-1 (0-1)	0,043*

Принципиально важно, что только у наркозависимых МС была сопряжена с выделением трех видов живой культуры крови, как относящаяся к группе ESKAPE (*Staphylococcus saprophyticus, Klebsiella pneumoniae*), так и нет (*Candida albicans)*, а NM – с одним микроорганизмом, относящимся к группе ESKAPE

(*Staphylococcus aureus)*. Еще раз подчеркнут вклад социального неблагополучия (наркомании) в исход угрожающего жизни состояния в акушерстве, в частности - СОА.

Рассматривая плаценту как надежный барьер матери от инфекции плода (Heerema-McKenney A. Defense and infection of the human placenta. APMIS 2018; 126: 570–588), оценены морфометрические взаимосвязи с исходом угрожающих жизни СОА. Результаты морфологического исследования плаценты представлены в Таблице 5.32.

Таблица 5.32 - Результат морфологического исследования плаценты

Результат	МС (n=9)		NM (n=49)		Значимость отличий (χ2, p)
	n	%	n	%	
ХПН	4	44,44	21	42,86	χ2=0,08, p=0,78
Кровоизлияние в межворсинчатое пространство	1	11,11	1	2,04	χ2=0,14, p=0,71
Отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве плаценты	3	33,33	1	2,04	χ2=6,33, p=0,01*
Зоны гиповаскуляризации	1	11,11	0	0,00	χ2=0,79, p=0,38
Очаги некроза	2	22,22	2	4,08	χ2=1,58, p=0,21
Компенсаторные реакции	0	0,00	2	4,08	χ2=0,14, p=0,71
Отек вартонова студня	1	11,11	0	0,00	χ2=0,79, p=0,38
Ангиоматоз терминальных ворсин	0	0,00	1	2,04	χ2=0,79, p=0,38
Синтициальные почки повышены	0	0,00	1	2,04	χ2=0,79, p=0,38
Funикулит	0	0,00	5	10,20	χ2=0,13, p=0,72
Гнойный хориамнионит	3	33,33	2	4,08	χ2=4,96, p=0,03*
Афункциональные зоны сближения ворсин	0	0,00	1	2,04	χ2=0,79, p=0,38
Базальный децидуит	0	0,00	26	53,06	χ2=6,64, p=0,01*
Диссоциированное развитие котилледонов	0	0,00	6	12,24	χ2=0,26, p=0,61
Гнойный децидуит	3	33,33	1	2,04	χ2=6,33, p=0,01*
Подоболочечные кровоизлияния	0	0,00	1	2,04	χ2=0,79, p=0,38

Показано, что генерализованные септические процессы, исключающие даже в условиях мегаполиса предотвращение МС, сопряжены с отложением фибриноида в межворсинчатом пространстве плаценты (ОШ=24 (95% ДИ 2,14-

269,12), развитием гнойного децидуита (ОШ=24 (95%ДИ 2,14-269,12) и гнойного хориоамнионита (ОШ=11,75 (95% ДИ 1,26-85,17). Базальный децидуит, выявленный у 53,06% женщин в группе NM и ни у одной в группе МС, определял границу прогрессирования септических осложнений в акушерстве, сохраняющую возможность преодоления МС.

Исход угрожающих жизни состояний в целом не был сопряжен с методом родоразрешения (Таблица 5.33).

Таблица 5.33 - Исход беременности у пациенток групп сравнения

Исход беременности	МС		NM		Значимость различий (χ2, p)
	n	%	n	%	
Роды	1	10	24	48	χ2=3,51, p=0,06
КС всего	5	50	25	50	χ2=0,12, p=0,73
Интранатальное КС	1	10	4	8	χ2=0,18, p=0,68
Экстренное КС	4	40	21	42	χ2=0,06, p=0,82
В 19 недель	1	10	0	0	χ2=0,81, p=0,37
Выкидыш всего	4	40	1	2	χ2=11,17, p<0,001*
Септический выкидыш	1	10	1	2	χ2=0,1, p=0,75

В группе NM срок беременности при КС варьировал от 23 до 41 недели (Me = 31; IQR = 28–33), пациенткам зачастую требовался корпоральный или истмико-корпоральный разрез на матке, что минимизировало возможность попытки вагинальных родов в последующем.

Доля женщин в группе МС, родоразрешенных методом КС в сроке беременности 36 недель и выше составила 80% (Рисунок 5.47).

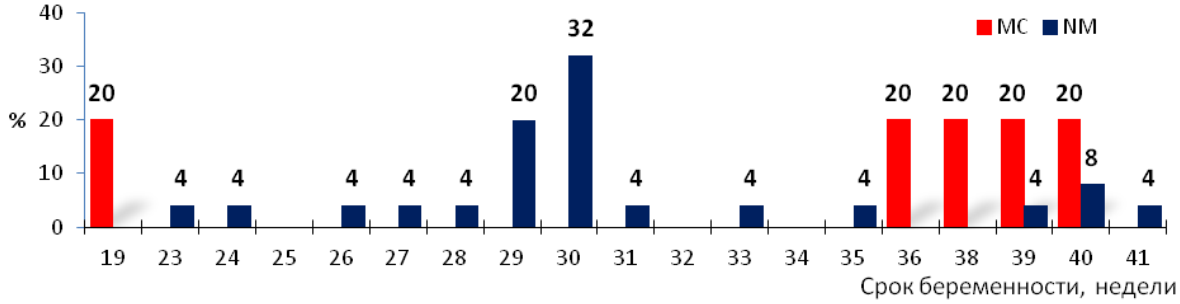


Рисунок 5.47 – Срока беременности при родоразрешении путем экстренного КС при угрожающих жизни состояниях, обусловленных СОА

Доношенный срок беременности совокупно с родоразрешением путем КС повышал шанс МС (ОШ = 21,0; 95%-й ДИ: 1,83–240,53), равно как и выкидыш (40,0% и 2,0% в группах МС и NM соответственно; p <0,001; ОШ = 32,67; 95%-й ДИ: 3,12–342,4). СОА в сроке до 22 недель при любом исходе беременности (выкидыше, неразвивающейся беременности) были сопряжены с еще более высоким шансом МС (ОШ = 49,0; 95%-й ДИ: 4,74–506,62).

У женщин с NM срок беременности при КС варьировал от 23 до 41 недель, но медиана соответствовала 31 неделе (Q25-75 28-33), требующей корпоральный или истмико-корпоральный разрез на матке, представляя перспективу сложного выбора метода родоразрешения в будущем, исключая предоставление попытки вагинальных родов.

Родоразрешение социально неблагополучных пациенток путем КС, усугубляли связанные с рубцом на матке риски будущей беременности в условиях бесконтрольной реализации фертильности (Таблица 5.34).

Таблица 5.34 - Метод родоразрешения/прерывания беременности у социально неблагополучных пациенток

Группа	Признаки социального неблагополучия	МКБ-10	КС	Роды	Выкидыш	Срок беременности, недели
NM	Наркомания, ВИЧ	O85	да	да		26
	Наркомания	O85		да		22
	ВИЧ	O41.1	да			39
МС	Наркомания	A48.3			да	20
	ВИЧ, полинаркомания	A41.9	да			19

Показания к КС у женщин исследуемой когорты с различным исходом угрожающих жизни септических осложнений в акушерстве крайне различались (Рисунок 5.48).

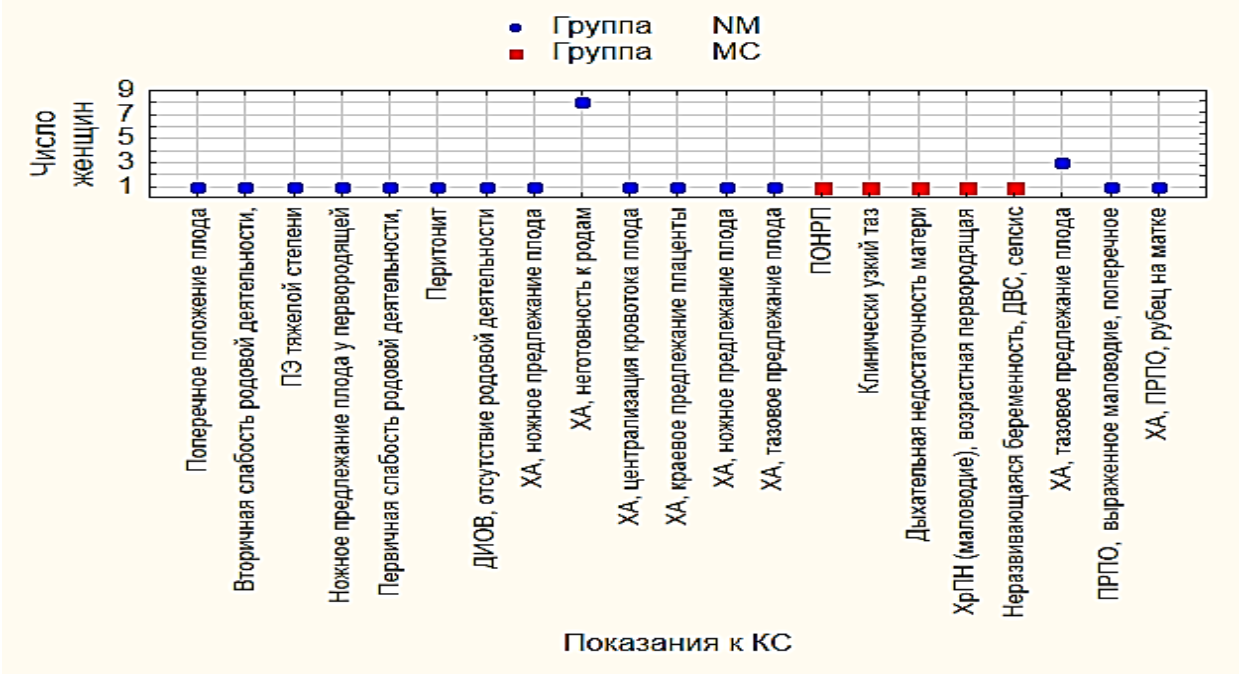


Рисунок 5.48 – Показания к кесареву сечению пациенток групп исследования

Хориоамнионит, потребовавший проведения КС, сопровождался только выживанием (68,0%; $\chi 2 = 5,32$; $p = 0,02$). При МС показанием к КС у единственной пациентки явилось СОА (диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС), сепсис), у одной — септическое, но не акушерское осложнение (деструктивная внебольничная пневмония), у остальных женщин показаниями были акушерские несептические осложнения (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, клинически узкий таз, хроническая внутриутробная гипоксия плода, выраженное маловодие у возрастной первородящей). Очевидно, что ресурс мегаполиса позволил преодолеть глобальный фактор риска МС — хориоамнионит, но оказался неэффективным при ургентном развитии тяжелых акушерских осложнений. Сочетание последних с септическими осложнениями, усугубленное не акушерскими конфаундерами (уровнем стационара, местом проживания, уровнем

социального благополучия, наличием экстрагенитальных заболеваний), явилось фатальным.

Пример. Пациентка 28 лет, жительница Республики Тыва, доставлена СМП в стационар второго уровня с ПОНРП в 36 недель беременности, экстренно родоразрешена при развившемся синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (массивное интраоперационное кровотечение (7200,0 мл). Послеоперационный период осложнился инфицированием и несостоятельностью швов на теле матки, гнойно-некротическим эндомиометритом, потребовавших релапаротомии в условиях серозного перитонита (2500,0 мл), иссечения швов на матке, экстирпации матки с правыми придатками. Тяжесть состояния усугубило нагноение послеоперационной раны передней брюшной стенки с частичной несостоятельностью швов, сепсис (при бактериологическом исследовании крови на стерильность выделены *Enterococcus faecalis, Pseudomonas aeuruginosa, Enterobacter aerogenes*).

Характеристика пациенток групп исследования с КС, показания к нему, послеоперационные осложнения представлены в Таблице 5.35.

Таблица 5.35 – Характеристика пациенток групп исследования с КС, показания к КС, послеоперационные осложнения

Группа	Социально неблагополучна	Код МКБ-10	Осложненное течение II-III триместра	Показания к КС	Осложнения после родоразрешения	Срок беременности	
						N	Me; Q25-Q75 (Min-Max)
NM	Да	O85	Полиартрит с болевым синдромом	Поперечное положение плода	Двусторонняя внебольничная очаговая пневмония, инфекционный эндокардит с поражением трикуспидального клапана, объемное пристеночное образование в полости правого желудочка, правосторонний плеврит	1	26
		O41.1	Обострение хронического вирусного гепатита С	Дородовое излитие вод, отсутствие родовой деятельности	Острый эндометрит	1	39
	Нет	O86.0	Кандидозный вагинт	Вторичная слабость родовой деятельности,	Пельвиоперитонит, эндометрит, несостоятельность швов на матке, абсцесс малого таза, нагноение раны передней брюшной стенки, гестационный пиелонефрит	1	41
		A41.9	Многоводие	ПЭ тяжелой степени	Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, внебольничная правосторонняя интерстициальная пневмония	1	33
		O86.0	Вагинит	Ножное предлежание плода у первородящей	Эндометрит, несостоятельность швов на матке с формированием инфильтрата малого таза, абсцесс передне-маточного пространства	1	40
		O86.0		Первичная слабость родовой деятельности,	Острый эндометрит, тазовый перитонит, инфицированная гематома шва на матке, двусторонняя полисегментарная пневмония на фоне застойных изменений по МКК	1	40
		O85	Флегмона желудка, распространенный серозно-фибринозный перитонит, абдоминальный сепсис	Перитонит		1	29

		O41.1		ХА, ножное предлежание плода	Острый эндометрит	1	35
		O41.1	ПРПО	ХА, биологическая незрелость родовых пут	Острый эндометрит	5	28; 28-32 (25-33)
		O41.1	ПРПО	ХА, централизация внутриплодового кровотока	Острый эндометрит	1	27
		O41.1	порок развития плода (высокая кишечная непроходимость), ПРПО	ХА, биологическая незрелость родовых путей	Острый эндометрит	1	34
		O41.1	ПРПО	ХА, краевое предлежание плаценты	Острый эндометрит	1	23
		O41.1	ПРПО	хориоамнионит, ножное предлежание	Острый эндометрит	1	29
		O41.1	ПРПО	ХА, тазовое предлежание	Острый эндометрит	1	24
		O41.1	Низкая плацентация, пролабирование плодного пузыря	ХА, тазовое предлежание плода	Острый эндометрит	1	25
		O41.1	Маловодие, ПРПО	ПРПО, выраженное маловодие, поперечное	Острый эндометрит	1	28
		O41.1	Маловодие, ПРПО	ПРПО, рубец на матке, ХА	Острый эндометрит	1	31
		O41.1	ПРПО, краевое предлежание плаценты	ХА, биологическая незрелость родовых пут	Острый эндометрит	1	32
		O41.1	ПРПО, маловодие, ГАГ	ХА, биологическая незрелость родовых пут	Острый эндометрит	1	31
		O41.1	ПРПО	ХА, тазовое предлежание плода	Острый эндометрит	1	31
		O41.1	Субклинический гипотиреоз, ПРПО	ХА, тазовое предлежание плода	Острый эндометрит	1	30
МС	Да	A41.9		Неразвивающаяся беременность, ДВС,	Хрониосепсис. ДВС. Геморрагический синдром. Эрозивно-язвенный эзофагогастродуоденит,	1	19

				сепсис	состоявшееся кровотечение из эрозий. Анемия. Отек легких, отек мозга. ТЭЛА. Инфекционный эндокардит.		
		O86.0		ПОНРП	Эндометрит, перитонит, ДВС	1	36
		O85		Клинически узкий таз	Эндометрит, перитонит, инфекционно-токсический шок, острая сердечная недостаточность, двусторонняя нижнедолевая пневмония, гидроперикард, гепатоспленомегалия, отек легких, отек головного мозга	1	39
		A41.9		Дыхательная недостаточность	Деструктивная внебольничная пневмония. Комбинированный порок сердца ревматического генеза: стеноз и недостаточность митрального клапана III степени, недостаточность трикуспидального клапана III ст. Септический и кардиогенный шок. Полиорганная недостаточность: острая дыхательная недостаточность, острая сердечно-сосудистая недостаточность, острая почечная недостаточность, острая печеночная недостаточность, острая церебральная недостаточность, коаглопатия, метаболический ацидоз. Аурикуломегалия.	1	38
		O86.0		ХПН (хроническая внутриутробная гипоксия плода, выраженное маловодие), возрастная первородящая	Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Несостоятельность шва на матке. Полисерозит. Внебольничная нижнедолевая пневмония ДН 2ст. Гидроперикард. Двусторонний гидроторакс. Гепатомегалия. Перипартальная кардиомиопатия. Миокардит. ТЭЛА.	1	40

Несостоятельность рубца на матке осложнила 10% от всех КС в когорте (у 3 из 30 пациенток), выявлялась с сопоставимой частотой при МС и NM (20% (1 из 5) и 8% (2 из 25), $\chi2=0,0$, $p=1,0$), незначимо повышала вероятность МС (ОШ = 2,88; 95%-й ДИ: 0,21–39,68).

Релапаротомия, отягчающий акушерский фактор [10], повышала шанс МС (ОШ = 6,71; 95%-й ДИ: 1,13–40,08), экстирпация матки была выполнена только в группе МС ($p = 0,03$) (Таблица 5.36).

Таблица 5.36 – Частота экстирпации матки и релапаротомии в группах исследования

Манипуляция	МС N=10		NM N=50		$\chi2$, p
	n	%	n	%	
Экстирпация матки	2	20	0	0	$\chi2=5,07$, $p=0,03*$
Релапаротмия	3	30	3	6	$\chi2=5,33$, $p=0,02*$

Произведенная только при МС экстирпации матки продемонстрировала ресурс мегаполиса, позволяющий всем женщинам с NM вследствие септических осложнений в акушерстве, сохранить репродуктивный орган – матку.

Исход септических осложнений в акушерстве был сопряжен не только с экстирпацией матки, но и с уровнем стационара и местом жительства (Таблица 5.37).

Таблица 5.37 – Нелинейная связь между исходом септических осложнениях в акушерстве, экстирпацией матки, местом жительства и уровнем стационара. Обучение нейронных сетей

Название сети	Точность			Обучающий алгоритм	Функция ошибки	Скрытая активация	Активация выхода
	Обучения	Тестирования	Валидации				
Сопряженность исхода септических осложнений в акушерстве (categorical target) с экстирпацией матки (categorical inputs), уровнем стационара (continuous inputs) и местом жительства (categorical inputs)							
RBF 8-12-2	87,80	77,78	100	RBFT	Entropy	Gaussian	Softmax
MLP 8-3-2	87,80	77,78	100	BFGS 4	Entropy	Tanh	Softmax
MLP 8-5-2	87,80	77,78	100	BFGS 4	Entropy	Tanh	Softmax

Следствия СОА, усугубивших тяжесть состояния и определивших исход угрожающих жизни состояний, отразил ресурс современного мегаполиса, показаны в Таблице 5.38.

Таблица 5.38 – Следствия СОА при МС и NM

Осложнения	МС		Near miss		Значимость различий (χ2, p)
	n	%	n	%	
Септический шок	9	90	2	4	χ2=35,62, p<0,001*
ДВС/Коагулопатия	6	60	2	4	χ2=18,03, p<0,001*
Пневмония	4	40	4	8	χ2=4,88, p=0,03*
Эндометрит	2	20	21	42	χ2=0,9, p=0,34
ТЭЛА	2	20	0	0	χ2=5,07, p=0,03*
Перитонит	2	20	0	0	χ2=5,07, p=0,03*
Острая почечная недостаточность/шоковые почки	2	20	0	0	χ2=5,07, p=0,03*
Нетравматическое внутримозговое кровоизлияние	2	20	0	0	χ2=5,07, p=0,03*
Перипартальная кардиомиопатия	2	20	0	0	χ2=5,07, p=0,03*
Острая печеночная недостаточность	1	10	1	2	χ2=0,1, p=0,75
Инфекционный эндокардит	1	10	1	2	χ2=0,1, p=0,75
Плеврит	1	10	1	2	χ2=0,1, p=0,75
Кровотечение	1	10	2	4	χ2=0,0, p=1,0
Несостоятельность швов на матке	1	10	2	4	χ2=0,0, p=1,0
Кишечная непроходимость	1	10	0	0	χ2=0,8, p=0,37
Пельвиоперитонит	0	0	2	4	χ2=0,1, p=0,75
Гематома шва на матке	0	0	1	2	χ2=0,8, p=0,37
Абсцесс малого таза/передне-маточного пространства	0	0	2	4	χ2=0,1, p=0,75
Нагноение раны передней брюшной стенки	0	0	1	2	χ2=0,8, p=0,37
Инфильтрата малого таза	0	0	1	2	χ2=0,8, p=0,37
Гипотоническое кровотечение в РППП	0	0	2	4	χ2=0,1, p=0,75
Флебит	0	0	1	2	χ2=0,8, p=0,37

Примечание: ДВС – синдром диссемиированного внутрисосудистого свертывания; м. таз – малый таз; нетравм. – нетравматическое; ОПН – острая почечная недостаточность; РПП – ранний послеродовый период; пер.-мат. – передне-маточное; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

Септический шок развился при NM только у пациенток с послеродовым сепсисом, в группе МС — с различными септическими осложнениями (Таблица 5.39).

Таблица 5.39 - Срок беременности при развитии септического шока у пациенток с СОА

Исход	Код МКБ-10	N	Me	Q25	Q75	Min	Max
NM	O85	2	24	22	26	22	26
МС	A48.3	3	17	12	20	12	20
	O08.0	1	17	17	17	17	17
	O85	2	40	39	41	39	41
	A41.9	2	28,5	19	38	19	38
	O86.0	1	40	40	40	40	40

Как видно из представленных данных, септический шок, ДВС/коагулопатия, пневмония, тромбоэмболия легочной артерии, перитонит, острая почечная недостаточность/«шоковые почки», нетравматическое внутримозговое кровоизлияние, перипартальная кардиомиопатия и кишечная непроходимость диагностированы статистически значимо чаще ($p < 0,05$) или исключительно в группе МС. Вероятность неблагоприятного исхода значительно увеличивали септический шок (ОШ = 216,0; 95%-й ДИ: 17,66–2641,58), ДВС (ОШ = 36,0; 95%-й ДИ: 5,4–240,15) и пневмония (ОШ = 7,67; 95%-й ДИ: 1,51–38,98).

Пельвиоперитонит, гематома шва на матке, абсцесс малого таза или переднематочного пространства, нагноение раны передней брюшной стенки, инфильтрат малого таза, гипотоническое кровотечение в раннем послеродовом периоде, флебит в условиях мегаполиса ассоциировались с выживанием. Острая печеночная недостаточность, в отличие от почечной, инфекционный эндокардит, плеврит, кровотечение, несостоятельность швов на матке, эндометрит, сохраняя угрозу жизни, не исключали исхода в ситуацию NM.

Несмотря на крайне тяжелое состояние матерей, неблагоприятный исход для плода в группе МС отсутствовал, а в группе NM произошел у 6,12% пациенток ($\chi 2 = 0,63$; $p = 0,43$) при экстремальной недоношенности (22–23 недели).

Весовые параметры новорожденных широко варьировали (Рисунок 5.49).

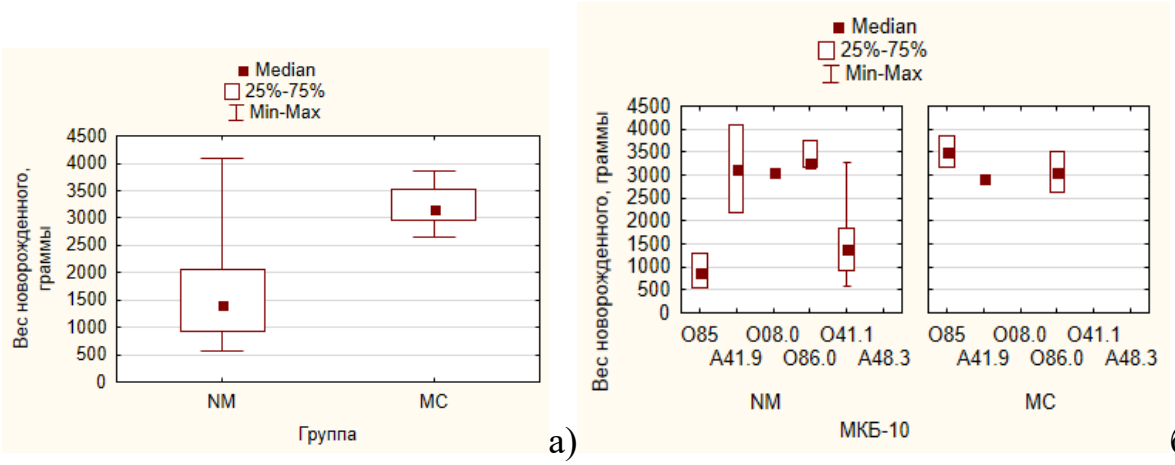


Рисунок 5.49 - Вес новорожденных при различном исходе угрожающих жизни СОА

При МС во всех случаях (n = 5) отсутствовали маловесные новорожденные (Таблица 5.40), что отражало потенциал организма матери противостоять ЭГЗ и осложнениям гестации, ургентное развитие сочетанных септических и не септических акушерских осложнений, приведших к МС, возможность сохранить жизнь ребенку при родоразрешении в условиях мегаполиса.

Таблица 5.40 – Градации весовых характеристик новорожденного при различном исходе угрожающих жизни СОА

Вес, граммы	МС	NM	p
	Me, Q1-Q3 (Min-Max)		
Все	3160,0; 2950-3520 (2640-3850)	1410; 940-2070 (560-4080)	0,003*
Экстремально низкий вес (менее 999 грамм	нет	n=14 (29,17%) 760; 670-900 (560-960)	
Очень низкий вес (1000-1490 граммов)	нет	n=12 (25%) 1335; 1240-1400 (1050-1420)	
Низкий вес (1500-2499) граммов	нет	n=15 (31,25%) 1910; 1730-2170 (1510-2330)	
Норма	n=5 (100%) 3160,0; 2950-3520	n=6 (12,5%) 3228; 3070-3290	p=1,0

	(2640-3850)	(3010-3750)	
Крупный плод	нет	n=1 (2,08%)4080	

Тенденция повышения шанса МС отмечена при весе плода более 3600 г (ОШ=5,75, 95% ДИ 0,42-78,11) (Рисунок 5.50).

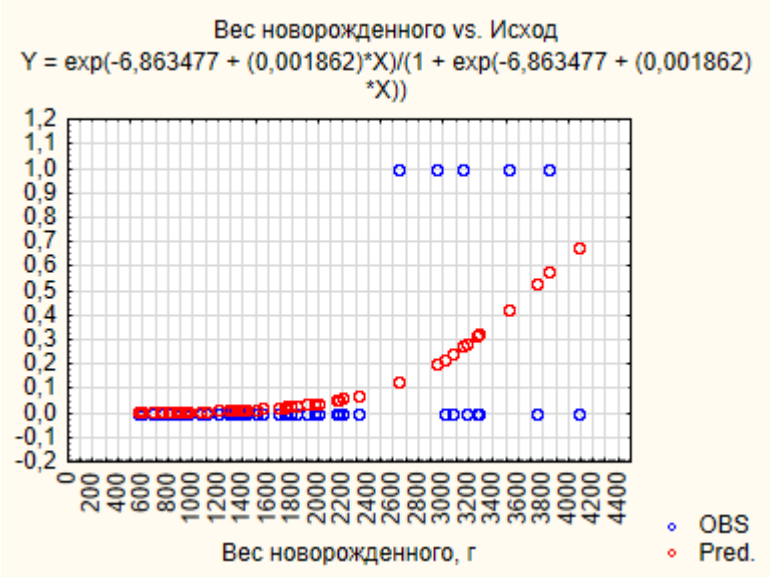


Рисунок 5.50 – Вес новорожденного при СОА

При NM медиана веса была статистически значимо ниже, и из 48 плодов 85,42% были маловесными: 29,17% — с экстремально низким, 25,0% — с очень низким, 31,25% — с низким весом. 78,57% новорожденных с экстремальной недоношенностью выжили благодаря маршрутизации и госпитализации женщины в стационар соответствующего уровня. Нормальные весовые характеристики новорожденных подтверждают представленные ранее сведения об ургентном развитии сочетанных, септических и не септических, акушерских осложнений, приведших к неуправляемым и необратимым полиорганным нарушениям у матери, родоразрешение которой в условиях мегаполиса позволило сохранить жизнь ребенку.

Таким образом, исключительными предикторами МС являются: 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).

Вероятность МС при УЖС по причине СОА сопряжена со сроком беременности либо менее 22 недель (ОШ = 49,00; 95%-й ДИ: 4,74–506,62), либо более 37 недель (ОШ = 4,10; 95%-й ДИ: 0,92–18,29); клиническими параметрами, установленными при поступлении - АД сист. менее 80 мм.рт.ст. ($\chi2$=30,68, p<0,0001), АД диаст. менее 45 мм.рт.ст. ($\chi2$=23,98, p<0,0001), ЧДД в минуту более 30 ($\chi2$=12,09, p=0,0005), ЧСС более 125 уд/мин ($\chi2$=19,2, p<0,0001); оценкой по шкале SOFA более 12 баллов ($\chi2$=54,07, p<0,0001); лабораторными гематологическими маркерами – уровнем лейкоцитов менее 5*109/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), лактата более 4,0 ммоль/л ($\chi2$=14,30, p=0,0002), ПКТ более 7,0 нг/мл ($\chi2$=23,6, p<0,0001). Показана значимость не только самих значений показателей крови, но и кратности их увеличения на пике тяжести общего состояния: 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 ($\chi2$=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).

Доказана значимость выделения в крови живых культур при МС (*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), только у наркозависимых – представителей ESKAPE (*Staphylococcus saprophyticus, Klebsiella pneumoniae*) и *Candida albicans*; числа микроорганизмов более одного (до трех) (p=0,04).

МС сопряжена с морфометрическими особенностями плаценты: отложением фибриноида (ОШ=24 (95% ДИ 2,14-269,12), гнойным децидуитом (ОШ=24 (95%ДИ 2,14-269,12) и гнойным хориоамнионитом (ОШ=11,75 (95% ДИ 1,26-85,17). На повышение шанса МС влияет способ исхода беременности (КС

при доношенном сроке беременности (ОШ = 21,0; 95%-й ДИ: 1,83–240,53) или выкидыш (ОШ = 32,67; 95%-й ДИ: 3,12–342,4). МС ассоциирована со следствиями СОА - септическим шоком (ОШ = 216,0; 95%-й ДИ: 17,66–2641,58), ДВС (ОШ = 36,0; 95%-й ДИ: 5,4–240,15) и пневмонией (ОШ = 7,67; 95%-й ДИ: 1,51–38,98), равно как и с релапаротомией (ОШ = 6,71; 95%-й ДИ: 1,13–40,08).

Установлен тренд на повышение шанса МС вследствие несостоятельности рубца на матке (ОШ = 2,88; 95%-й ДИ: 0,21–39,68); весе плода более 3600 г (ОШ=5,75, 95% ДИ 0,42-78,11).

Получена математическая модель прогнозирования исхода УЖС по причине СОА на основании сочетания нескольких параметров: общеклинических – исходные значения минимального АД сист. и АД диаст., максимальных ЧДД и ЧСС (лямбда Уилкса=0,376, p<0,0001); лабораторных − уровня лейкоцитов, АЧТВ, ПТВ, креатинина, мочевины крови при поступлении в стационар (лямбда Уилкса=0,478, p<0,004); гемоглобина, гематокрита, АЧТВ, ПТВ, АЛТ, общего белка, общего билирубина крови на пике тяжелого состояния (лямбда Уилкса=0,31, p<0,005); кратность изменения тромбоцитов, лейкоцитов, гемоглобина, гематокрита, АЧТВ, ПТВ, АЛТ и креатинина (Лямбда Уилкса=0,06, p<0,029); биохимических гематологических маркеров сепсиса – СРБ, ПКТ и лактата (Лямбда Уилкса=0,355, p=0,021).

5.1.4 Дифференцировка исхода УЖС по причине кровотечения

УЖС по причине кровотечения в целом развивалось преимущественно в III триместре беременности (в сопоставимом для МС и NM сроке (Me=36 (Q25-Q75=35-36) и Me=37 (Q25-Q7534-39,5), p=0,27), но МС не исключала I триместр беременности (до 12 недель). В отличие от ПЭ, ЭГЗ и СОА, развивалось в предельно ограниченном промежутке времени. Однако показаны противоречия при сравнении объема кровопотери: несмотря на межгрупповую сопоставимость (p=0,36), при МС объем кровопотери (Me=3500 (2900-3700) мл, Max=4150 мл (68,33 мл/кг) оказался ниже, чем при NM (Me=3800 (Q25-Q75=2500-5000) мл; Max=6000 мл (95,94 мл/кг) (Рисунок 5.51).

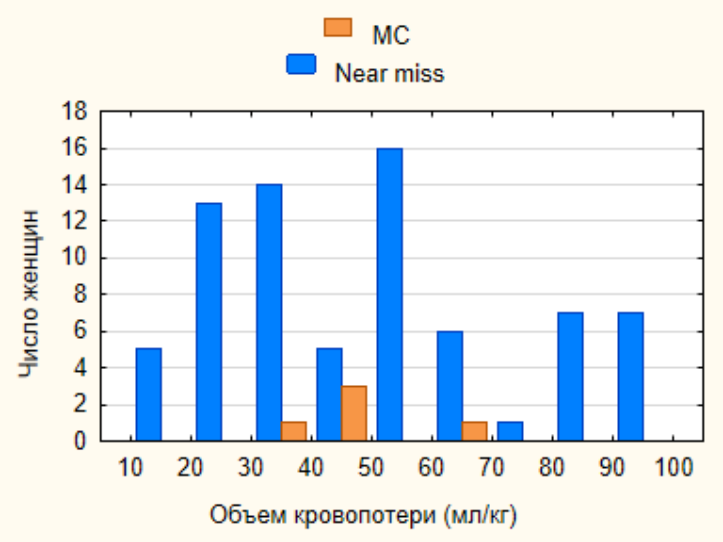


Рисунок 5.51 – Объем кровопотери женщин

При поиске общеклинических предикторов исхода УЖС по причине кровотечения первостепенную роль придавали весовым характеристикам женщины. Как ни при одной другой причине, они определяли значимость кровопотери и последующие риски. Например: при МС и NM минимальный объем кровопотери был равнозначен – 1400 мл и 1500 мл, но соответствуя 35,71 мл/кг при ИМТ 21,26 привел к МС, а при ИМТ 16,14 и кровопотере 20 мл/кг – к NM. Установлена несущественная и незначимая, но разнонаправленная корреляция между ИМТ и объёмом кровопотери (мл): обратная для МС ($r = -0,2286$; $p = 0,71$) и прямая для NM ($r = 0,2234$; $p = 0,06$). Однако ожирение II и III ст. отмечено только при МС и предиктором МС при ПОНРП явился ИМТ более 25 ($\chi2=6,03$, $p=0,01$) (Рисунок 5.52).

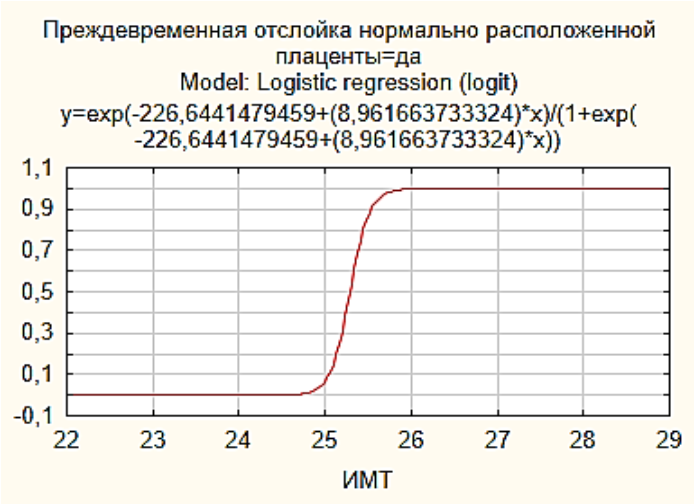
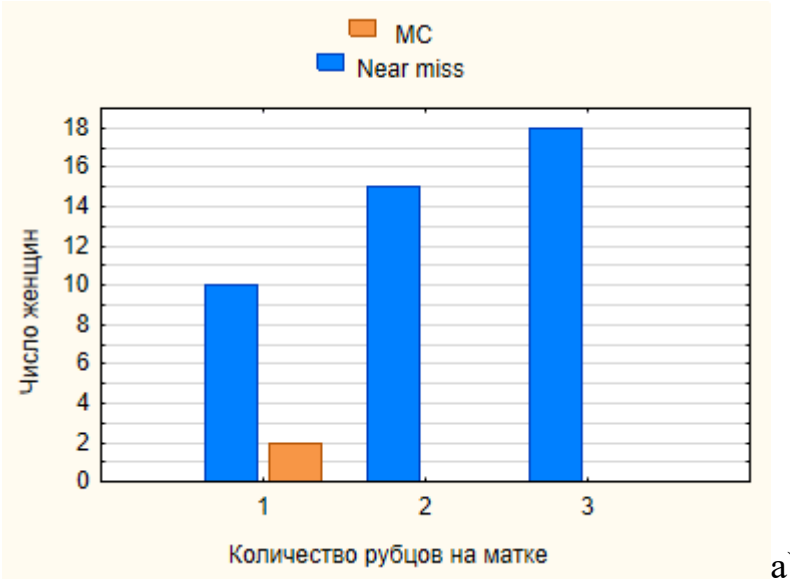


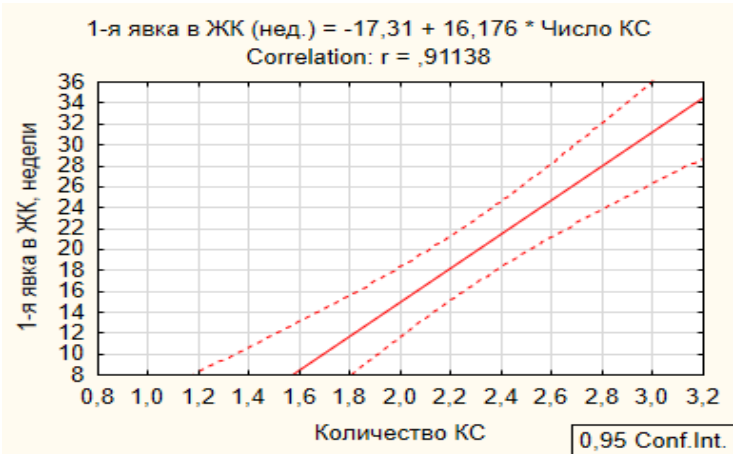
Рисунок 5.52 - Logit-модель прогноза исхода угрожающего жизни состояния, обусловленного ПОНРП на основании ИМТ женщины. Переменные отклика: 0 – NM, 1 – MC

Таким образом, утверждать о протективной роли избытка веса в исходах угрожающих жизни состояний, обусловленных кровотечением, не представилось возможным.

Анализ причин кровотечения требовал учета перенесенных на матке оперативных вмешательств, предполагающих формирование «рубца». КС перенесли в анамнезе 57,14% женщин с NM (одно – 14,29%, два – 19,48%, три – 23,38%), 22,22% – с MC (одно КС) ($\chi 2=2,67$, $p=0,1$). Число КС у 23,38% выживших женщин достигало 3 (Рисунок 5.53, а). С учетом тяжелого осложнения настоящей беременности необходимо отметить, что установлена значимая корреляционная связь между сроком 1-й явки в ЖК, которая достигала 30 недель при MC и34 недель при NM, и количеством перенесенных КС ($r=0,96$, $p<0,05$) (Рисунок 5.53, б). Сведения о миомэктомии отсутствовали.



а)



б)

Рисунок 5.53 – Количество перенесенных в анамнезе КС у женщин групп исследования (а); корреляционная связь между сроком беременности при 1-й явке в женскую консультацию и количеством КС в анамнезе у женщин исследуемой когорты

Таким образом, более половины (53,49%) женщин исследуемой когорты имели в анамнезе КС, что требовало поиска возможных связей со структурой причин кровотечения, которая крайне различалась у умерших и выживших (Рисунок 5.54).

Примечание: ТБ – трубная беременность, ГК – гипотоническое кровотечение, СВ – самопроизвольный выкидыш, ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, РПП – ранний послеродовый период, ППП – поздний послеродовый период

Рисунок 5.54 – Структура причин кровотечения при МС и NM

Показано, что в Московском мегаполисе структура причин МС, обусловленной кровотечением, отличалась от общемировой [376] и общероссийской [7], только в 22,22% была обусловлена родоразрешением (11,11% вследствие комбинации преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) и интраоперационного гипотонического кровотечения (ГК) и в 24,68% вследствие полного разрыва матки. 33,33% случаев МС были обусловлены крайне редким осложнением – спонтанным разрывом аневризмы селезеночной артерии в доношенном сроке беременности.

С учетом исхода УЖС установлена, что причиной кровотечения исключительно при МС явились 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); исключительно при NM - предлежание плаценты $\chi2$=8,37, p=0,004), врастание плаценты $\chi2$=6,08, p=0,01), маточная аневризма ($\chi2$=0,85, p=0,36), разрыв матки ($\chi2$=1,60, p=0,21), ГК в раннем послеродовом периоде ($\chi2$=4,31, p=0,04), шеечная беременность ($\chi2$=1,69, p=0,19).

С сопоставимой частотой при МС и NM выявлены ГК интраоперационное ($\chi2$=0,63, p=0,43), ПОНРП ($\chi2$=0,17, p=0,68), гипотоническое маточное кровотечение после СВ ($\chi2$=0,46, p=0,50).

Срок беременности оказался фактором, сопряженным со структурой УЖС (Рисунок 5.55).

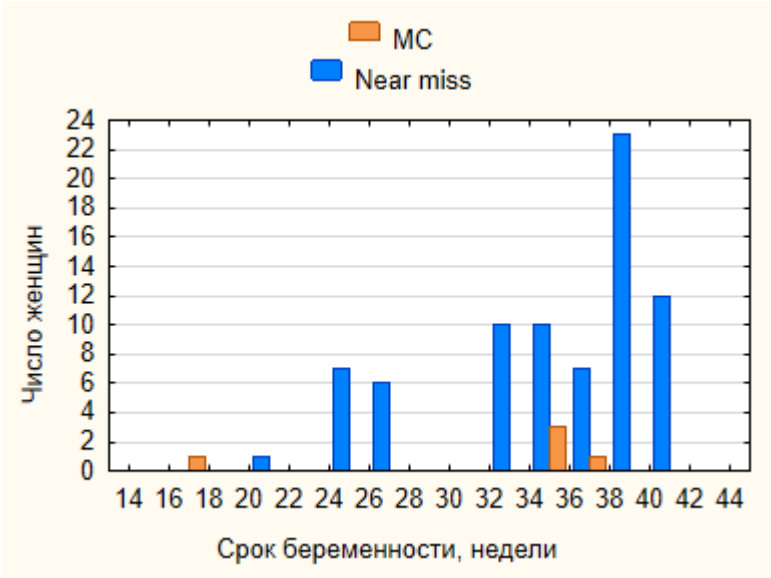


Рисунок 5.55 – Срок беременности при развитии угрожающего жизни кровотечения (без учета малого срока)

Доля женщин со сроком беременности менее 22 нед. при МС был значительно выше, чем при NM (55,56 и 1,3%, ч2=28,67, p<0,001; ОШ=95, 95% ДИ 8,87–1017,103). У 33,33% женщин с МС срок беременности соответствовал малым срокам, и причины кровотечения были связаны с трубной беременностью: либо непосредственным разрывом маточной трубы вследствие беременности, либо ятрогенным повреждением правой подвздошной артерии и двух ранениях нижней трети нижней полой вены с кровотечением при выполнении лапароскопической правосторонней тубэктомии по поводу трубной беременности. Срок беременности менее 22 недель не исключал развитие гипотонического кровотечения после СВ, что не влияло на исход.

При сроке беременности более 22 нед. основными причинами кровотечения, угрожающего жизни, показаны ПОНРП, аномалии расположения (предлежание) или инвазии (врастание) плаценты, гипотоническое кровотечение (интраоперационное, в раннем или позднем послеродовом периоде) и разрыв матки (полный, неполный, маточная аневризма). Заслуживает внимания крайне редкое осложнение - спонтанный разрыв аневризмы селезеночной артерии, произошедший у трех женщин (33,33%), обусловивший МС. Структура причин кровотечения характеризовалась вероятностью комбинации факторов, каждый из которых мог обусловить массивную кровопотерю, угрожающее жизни состояние, но не влияла на исход (Таблица 5.41), обусловившую угрожающее жизни состояние. Дискутабельным является родоразрешение 15,58% женщин с предлежанием и аномалией инвазии плаценты в сроке беременности более 37 недель.

Таблица 5.41 – Срок беременности и объем кровопотери при различной причине кровотечения

ПП	ПОНРП	АИП	Разрывы мягких тканей	Разрыв матки	ГК			Другие причины	Срок беременности (недели)			Кровопотеря (мл/кг)		
					Интраоперационый	РПП	ППП		Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75
NM														
+		+			+				37	40	40	62,50	83,33	83,33
						+			39	41	41	20,0	20,0	44,12
+				Неполный					28	28	28	20,83	20,83	20,83
+		+		МА			+		35	35	35	38,89	38,89	38,89
+	+	+		МА	+				25	25	25	95,24	95,24	95,24
			+			+			39	39	39	26,87	26,87	26,87
									34	34	34	52,33	52,33	52,33
+		+		Неполный	+				39	39	39	54,11	54,11	54,11
								Шеечная беременность				58,33	58,33	58,33
				+					41	41	41	58,33	58,33	58,33
								Гипотоническое кровотечение после СВ	21	21	21	44,0	44,0	44,0
				+		+			41	41	41	30,16	30,16	30,16
				Неполный				Внутрибрюшное кровотечение	39	39	39	39,05	39,05	39,05
+		+							33	36	36	39,68	39,68	58,35
+		+				+			38	38	38	61,86	61,86	61,86
МС														
								Спонтанный разрыв аневризмы селезеночной артерии	36	36	38	47,30	47,30	47,30
	+							Гипотоническое кровотечение после СВ	17	17	17	35,0	35,0	35,0
								Ятрогенное повреждение				68,33	68,33	68,33

								правой подвздошной артерии						
								Левосторонняя ТБ				45,45	45,45	45,45
								Правосторонняя ТБ				35,71	35,71	35,71

Примечание: АИП – аномалии инвазии плаценты; ГК – гипотоническое кровотечение; МА – маточная аневризма; ПП – предлежание плаценты; ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; ППП – поздний послеродовый период; РПП – ранний послеродовый период; СВ – самопроизвольный выкидыщ; ТБ – трубная беременность

Перенесенное в анамнезе КС определяло так же структуру причин кровотечения, но не было связано с исходом (Таблица 5.42).

Таблица 5.42 – Связь между числом перенесенных в анамнезе КС и причиной кровотечения, обусловившей исход

ПП	АИП	Разрыв матки		ГК			Число КС
		Полный	Неполный	Интраоперационно	РПП	ППП	
NM							
+	+			+			2-3
+			+				0
+	+		МА			+	3
+	+		МА	+			2
+	+		+	+			1
		+					3
		+			+		0
			+				2
+	+						1-2
+	+				+		2
МС							
		+					1

Примечание: КС – кесарево сечение; МА – маточная аневризма; ППП – поздний послеродовый период; РПП – ранний послеродовый период

Наличие более 1 КС было сопряжено с 3 причинами кровотечения, каждая из которых высоко угрожаема по массивной кровопотере: предлежание плаценты, аномалии инвазии плаценты, интраоперационное гипотоническое кровотечение. Маточная аневризма (МА) была диагностирована только в группе NM – у 18,18% женщин при наличии 2–3 КС. Разрыв матки произошел у 5,2% женщин с NM при наличии 3 КС в анамнезе и у 11,11% в группе МС с 1 КС. Неполный разрыв матки произошел только у 6,5% женщин с NM и 1–3 КС в анамнезе и у 7,79% без КС в анамнезе. Установлена связь между наличием КС в анамнезе и такими причинами кровотечения, как предлежание плаценты (ОШ=26,92, 95% ДИ 8,48–85,45), несостоятельность рубца на матке в целом (неполный разрыв матки, маточная аневризма) (ОШ = 3,44, 95% ДИ 1,35–8,82) и врастание плаценты ($\chi 2$=59,2, $p<0,001$). В отличие от имеющихся данных [102], МА диагностирована только при наличии рубца на матке. Врастание плаценты также отмечено только при наличии рубца на матке.

Отличием кровотечения от других причин УЖС явилась абсолютная сопряженность экстренного КС с фатальным исходом (100% и 53,25%, $\chi 2$= 5,44, p=0,02).

Показана высокая эффективность ресурса мегаполиса (современные кровесберегающие, эндоваскулярные и др. технологии, обеспеченность высокоэффективными утеротониками, возможности применения современных методик хирургического гемостаза (Рисунок 5.56) в предотвращении МС у «почти умершей» женщины, у 70,13% женщин сохранить матку.

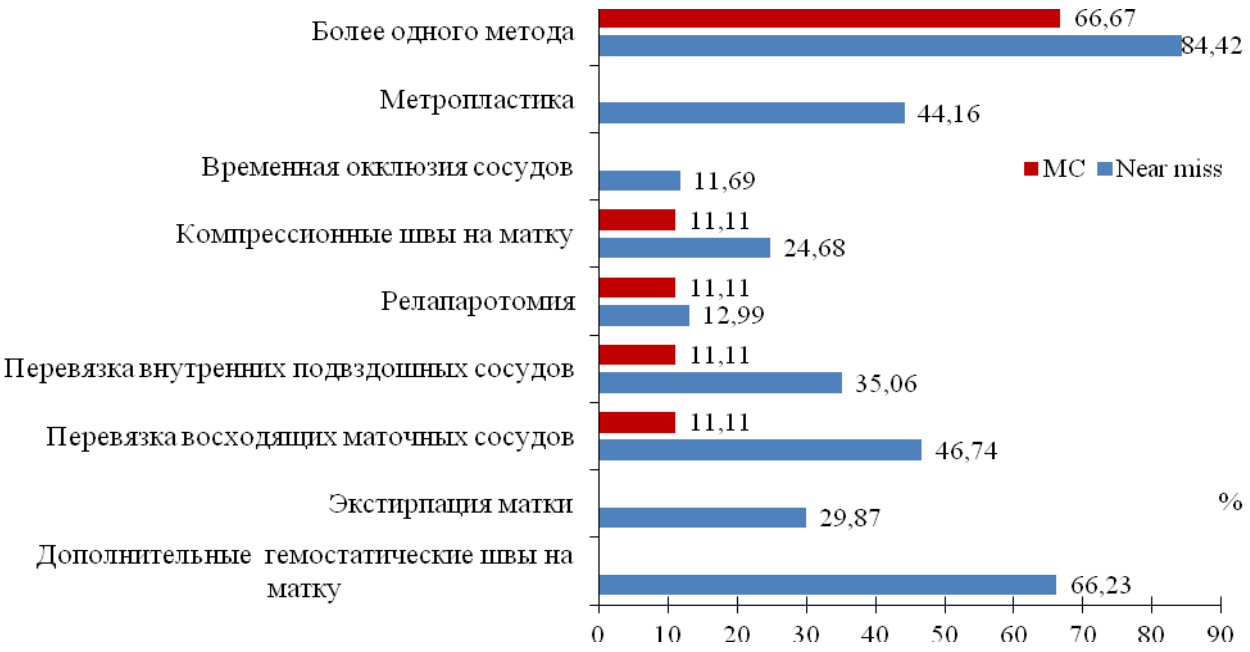


Рисунок 5.56 – Хирургические методы гемостаза у женщин групп исследования

Показан шанс сохранить женщине жизнь в условиях мегаполиса при критических показателях крови (определены на основании бинарной логистической регрессии): значениях эритроцитов крови более $1,6*10^{12}$/л ($\chi 2$=35,58, p<0,0001), гемоглобина - более 43 г/л ($\chi 2$=20,22, p=0,00001), ПТВ менее 23 с ($\chi 2$=12,08, p=0,0005), фибриногена - более 1,6 г/л ($\chi 2$=22,08, p<0,0001) (Рисунок 5.57).

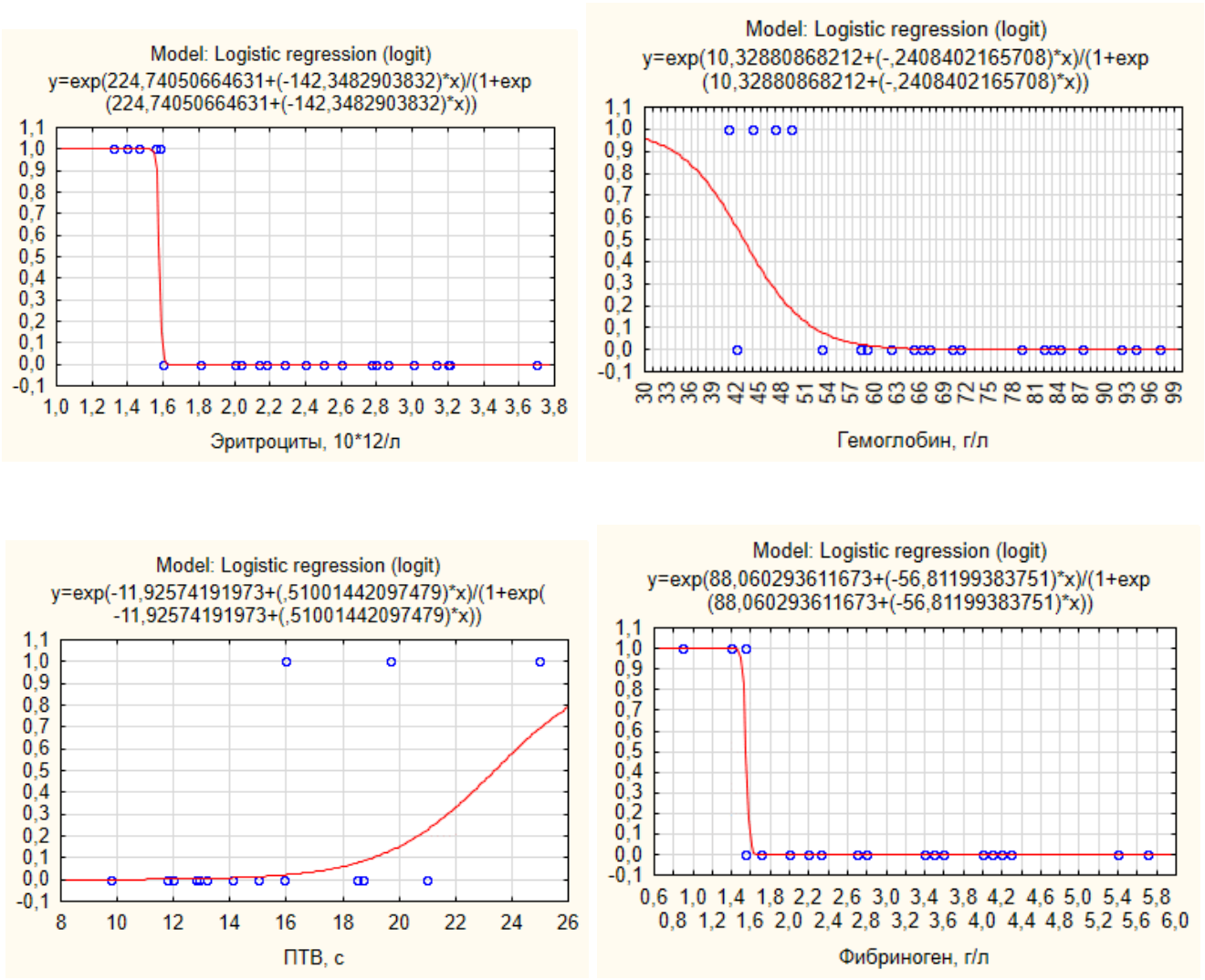


Рисунок 5.57 – Logit-модель прогноза исхода угрожающих жизни состояний при кровотечении на основании гематологических показателей; переменные отклика: 1 – МС; 0 – NM

При кровотечении, в отличие от всех других причин, релапаротомия не повышала шанс МС ($\chi 2$=0,14, p=0,71; ОШ=0,84, 95% ДИ=0,9-7,43); экстирпация матки была сопряжена только с выживанием. Установлено, что в условиях мегаполиса проблема акушерского кровотечения заключалась не столько в суммарном объеме кровопотери, сколько в скорости кровотечения и возможности немедленного оказания высококвалифицированной помощи в полном объем, реализации имеющегося ресурса. При травме (спонтанной или ятрогенной) кровеносных сосудов крупного калибра, удаленности от лечебного учреждения при развитии кровотечения шансы предотвратить МС крайне низкие.

При оценке исхода родов для новорожденного установлено, что у умерших женщин вес новорожденных был выше, хотя и статистически незначимо (3391,33±1021,21 и 2751,91±874,84 г, p=0,22). У умерших основная доля новорожденных имела нормальный вес (Рисунок 5.58). Несмотря на очевидное относительное преимущество, статистической значимости различий в сравнении с NM не установлено (χ2=0,26, p=0,61).

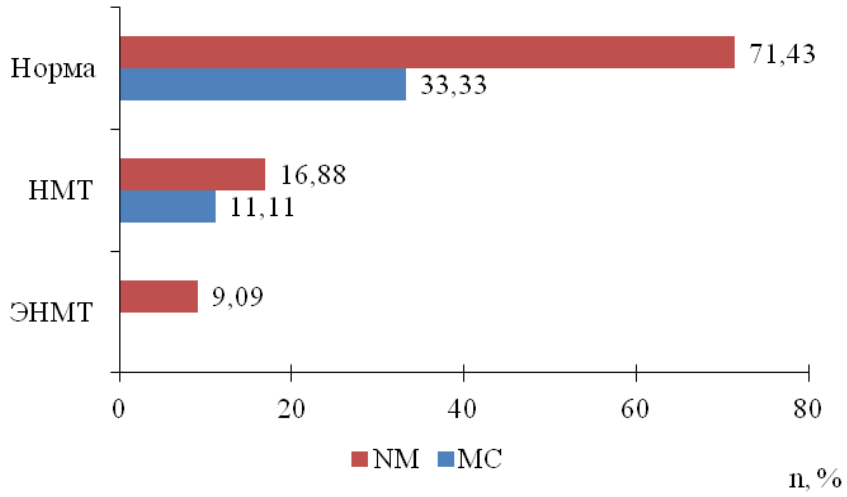


Рисунок 5.58 – Вес новорожденных

ЭНМТ отмечена только у выживших, новорожденных с ОНМТ не было вообще. Антенатальная гибель плода весом 2239 г произошла у единственной женщины с NM в сроке беременности 34 недели при кровотечении по причине ПОНРП. Следовательно, УЖС по причине кровотечения показали сопряженность с выкидышем, но не с исходом для плода.

Таким образом, исключительными предикторами МС по причине кровотечения показаны ожирение II и III ст. МС сопряжена не только со сроком беременности менее 22 нед. (ОШ=95, 95% ДИ 8,87–1017,103), но и такими причинами, как 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); ПОНРП, но при сроке более 22 недель и ИМТ более 25 (χ2=6,03, p=0,01). Установлен уникальный тренд на повышение шанса МС после выкидыша (ОШ=9,5, 95% ДИ 0,54-166,88). Подтверждена

ассоциированность экстренного КС с МС по причине кровотечения ($\chi2$=5,44, p=0,02). Представлены гематологическими предикторами МС – 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).

5.1.5 Дифференцировка женщин с NM, обусловленным кровотечением вследствие разрыва матки при наличии или отсутствии на ней рубца

Разрыв матки радикально отличал исход УЖС в Московском мегаполисе в сравнение с общемировыми и отечественными данными − явился полностью преодоленной причиной МС. Поиск значимых анте-, интранатальных и послеродовых дифференцирующих критериев женщин с рубцом на матке и без него оказался на удивление безуспешным. Возраст не дифференцировал женщин с рубцом на матке и без него (34,0±3,84 лет и 34, 27±5,77 лет, p=0,90), но отражал риск накопления неблагоприятных репродуктивных событий и/или гинекологических заболеваний, ассоциированных с травмой миометрия при выскабливании матки и/или длительного воспалительного процесса. Срок беременности при родоразрешении не определял риск разрыва матки при наличии рубца или его отсутствии (35,17±4,02 и 36,43±5,19, p=0,56). Более того, срок беременности при появлении признаков несостоятельности рубца на матке варьировали и был взаимосвязан с причиной формирования рубца (Рисунок 5.59).

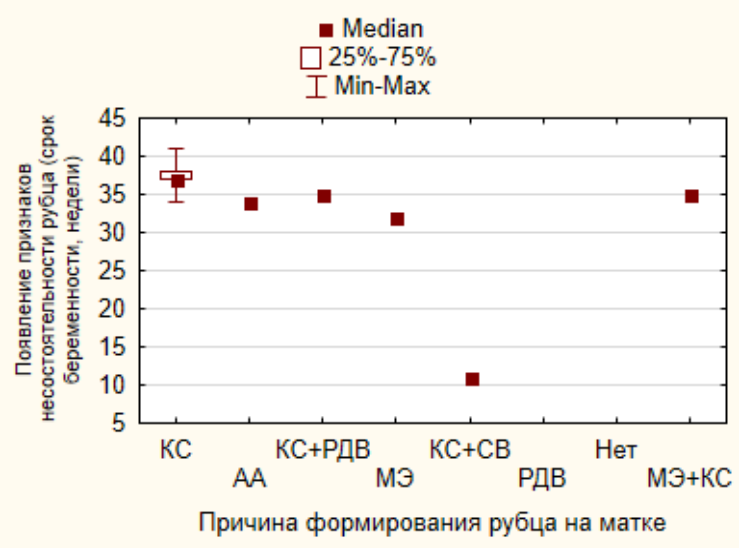


Рисунок 5.59 – Срок беременности при несостоятельности рубца на матке после различных операций на матке

Из Рисунка 5.59 следует, срок первичной диагностики несостоятельности рубца после перенесенного КС соответствовал 37,4±2,51 нед, а, например, при сочетании КС и СВ – 11 неделям.

Установлено, что размеры разрыва матки были сопоставимы при наличии рубца на матке и его отсутствии, но при его наличии – достигали 14 см (Рисунок 5.60).

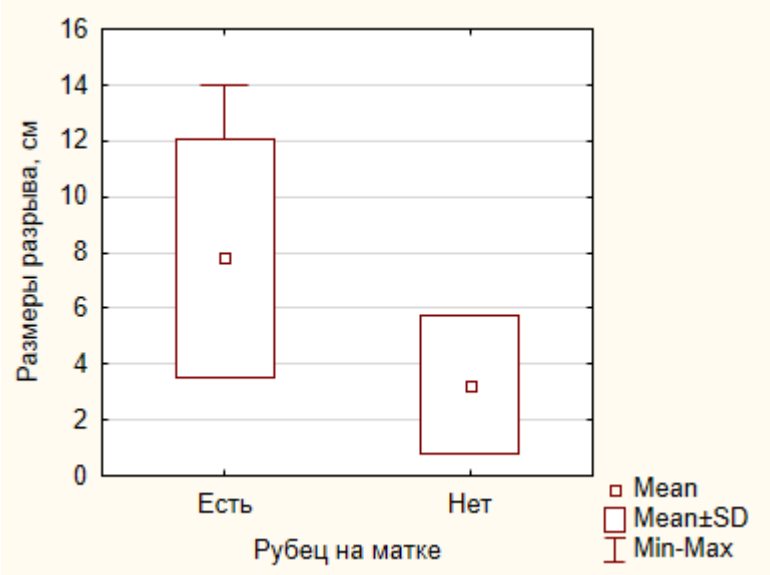


Рисунок 5.60 – Размеры разрыва матки

При отсутствии рубца медиана размера разрыва была вдвое меньше, но топография – намного разнообразнее (Рисунок 5.61).

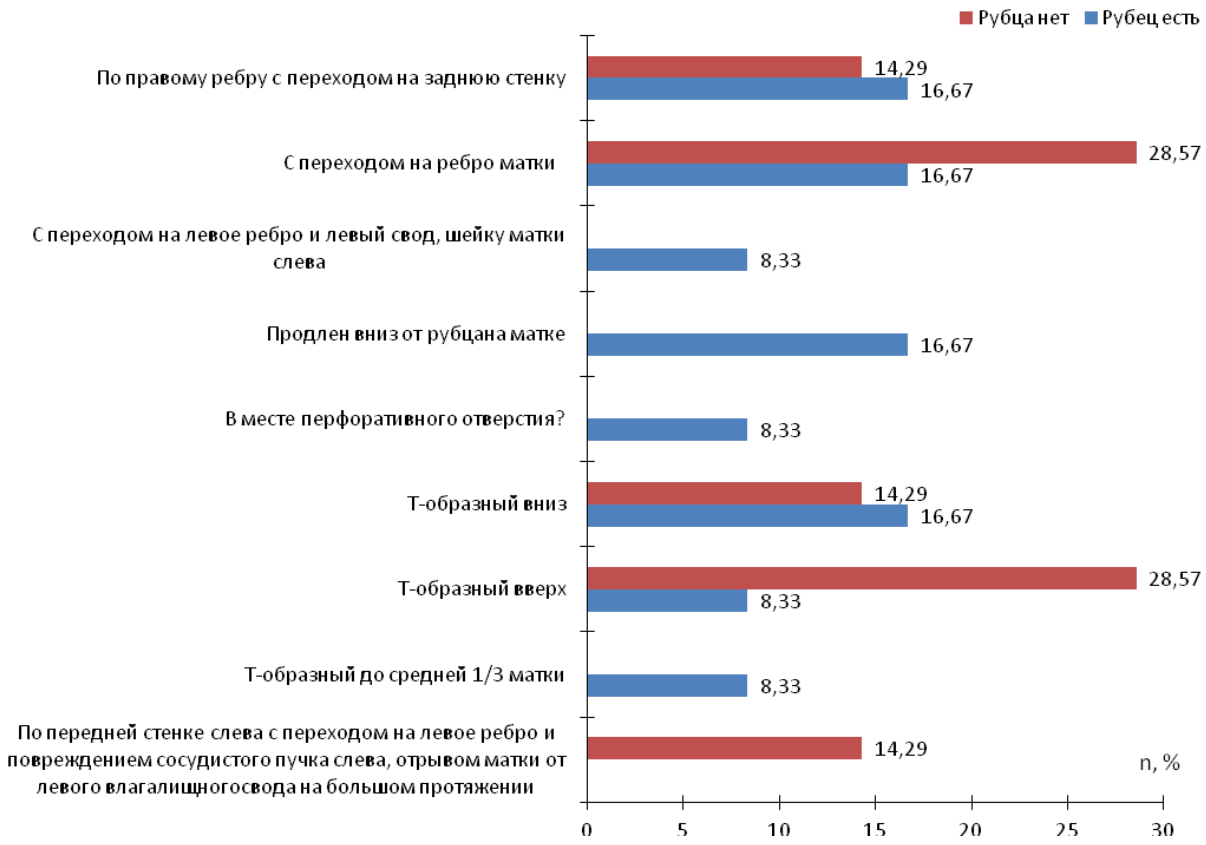


Рисунок 5.61 – Топография разрыва матки

Несмотря на сопоставимость количества женщин с той или иной топографией разрыва, заставляет задуматься разрыв матки при отсутствии рубца по передней стенке с переходом на левое ребро и повреждением сосудистого пучка, ее отрывом от левого влагалищного свода на большом протяжении.

Скрупулезный поиск потенциальных первопричин разрыва из всего спектра изучаемых параметров (Таблица 5.43) установил, к удивлению, единственный значимый дифференцирующий предиктор - продолжительность I периода родов ($p=0,01$).

Таблица 5.43 – Клинико-ультразвуковые параметры

Параметр	Рубец есть (n=12)	Рубца нет (n=7)	p
УЗИ рубца до начала р/д (мм), M±SD	0,53±0,05	-	-
Размеры разрыва, см; Me, Q25-Q75	7, 0 (4-10)	3,25 (1,5-5)	0,33
Раскрытие ШМ/маточного зева с началом родов; Me, Q25-Q75	1,75 (0,5-3,0)	5,50 (4-7)	0,25
Продолжительность КС, ч	3,00±1,63	2,50±1,41	0,51
Продолжительность 1 периода, ч	15,50±2,18	6,13±1,49	0,01
Продолжительность 2 периода (в минутах)	15,00±0,0	17,50±5,0	0,9
БП, ч; Me, Q25-Q75	0 (0-0)	7,08 (9,25)	0,08
Кровопотеря, мл	3850,0±961,53	3333,33±1211,06	0,32
Вес новорожденного, г	2479,17±735,50	3074,29±1166,15	0,19

К сожалению, не представилось возможным создать модель дифференцировки женщин с разрывом матки при наличии и отсутствии рубца на основании данного параметра. На Рисунке 5.62 графически изображена функция прогноза, где очевидно пороговое значение – 3 ч.

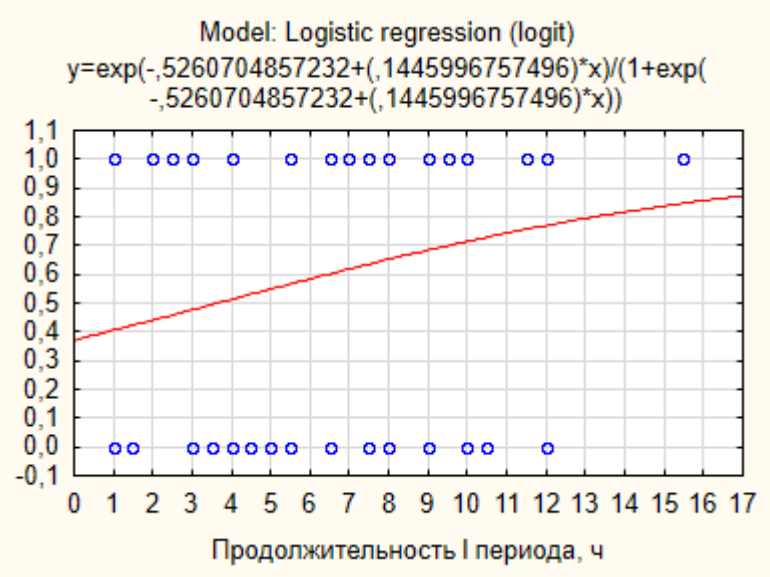


Рисунок 5.62 – Logit-модель дифференцировки женщин с рубцом на матке и без него при NM по причине разрыва матки на основании продолжительности I периода родов. Переменные отклика: 0 – рубца нет, 1 – рубец есть

То есть, противореча ожиданиям, вероятность разрыва матки при отсутствии рубца высока в первые часы начала регулярной родовой деятельности, при том, что стимуляции родовой деятельности не было. Точность

дифференцировки женщин с рубцом, действительно, оказалась высокой – 86,84%, но при отсутствии рубца – нет (16%), обуславливая общую низкую информативность (58,73%, $\chi 2=2,49$, $p=0,11$).

Обращает внимание наличие у женщин с рубцом на матке меньшего диаметра раскрытия ШМ/маточного зева с началом родов (Me=1,75 (Q25-Q75=0,5-3,0 и Me=5,50, (Q25-Q75=4-7), несмотря на отсутствие статистического различия (p=0,25).

Вес новорожденного позволял условно дифференцировать женщин с рубцом на матке и без него. Вес менее 3500 г был сопряжен с разрывом матки при наличии рубца (точность прогноза 100%), а больший вес – с отсутствием рубца, но точность дифференцировки оказалась не высокой (57,14%) (Рисунок 5.63).

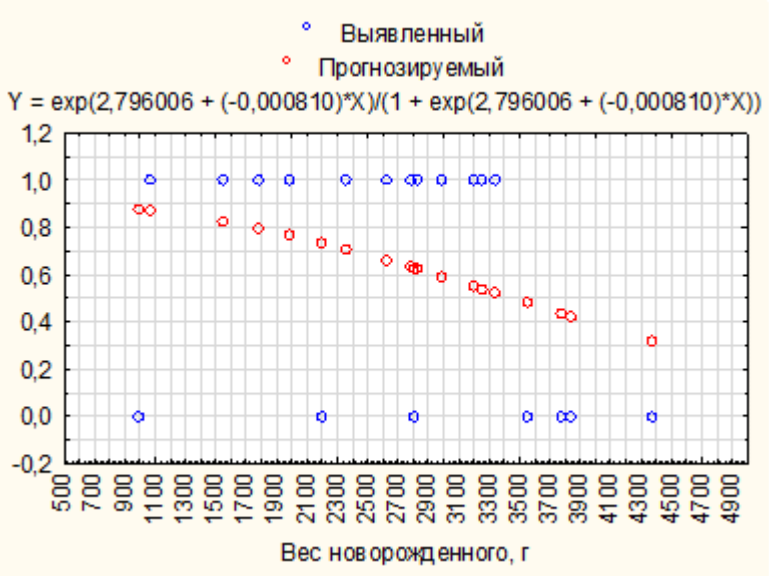


Рисунок 5.63 – Logit-модель дифференцировки женщин с рубцом на матке и без него при NM по причине разрыва матки на основании веса новорожденного. Переменные отклика: 0 – рубца нет, 1 – рубец есть

При сравнении гестационного периода при свершившемся разрыве матке, особенностей родоразрешения и его осложнений установлено (Таблица 5.44), что рубец на матке сопряжен с ее разрывом до родов (при беременности) (ОШ=27,5, 95%, ДИ=1,2-378,86), а его отсутствие - только после родов (p=0,02), что в обоих случаях отражают дефекты прогнозирования и своевременной диагностики. В

подтверждение - при наличии и отсутствии рубца показана сопоставимость частоты полного разрыва матки.

Таблица 5.44. Особенности осложнений родоразрешения для матери и исходов для плода у женщин с разрывом матки

	Рубец есть (*n*=12)	Рубца нет (*n*=7)	*p*
Гестационный период диагностики разрыва матки			
При беременности	11 (91,67%)	2 (28,6%)	χ2=5,48, p=0,02*
В родах	1 (8,33%)	1 (14,3%)	χ2=0,148, p=0,71
После родов	0	4 (57,1%)	χ2=5,59, p=0.02*
Начало естественных родов			
Спонтанное	1 (8,33%)	3 (42,86%)	χ2=3,17, p=0,08
Катетер Фолея	0	1 (14,29%)	χ2=0,08, p=0,78
КС	11 (91,67%)	3 (42,86%)	χ2=5,43, p=0,02*
Обезболивание родов			
ДЭА	1 (8,33%)	1 (14,29%)	χ2=0,148, p=0,71
Степень разрыва матки			
Полная	12 (100%)	5 (71,4%)	χ2=1,4, p=0,24
Неполная	0	2 (28,6%)	
Гемостатические мероприятия			
Перевязка внутренних подвздошных артерий с двух сторон	3 (25%)	0	χ2=0,62, p=0,043*
Перевязка внутренней подвздошной артерии	1 (8,33%)	0	χ2=0,08, p=0,78
Перевязка восходящей ветви обеих маточных артерий	1 (8,33%)	3 (42,9%)	χ2=1,43, p=0,23
Перевязка внутренних подвздошных артерий с двух сторон и восходящей ветви маточных артерий	2 (16,67%)	0	χ2=0,14, p=0,71
Компрессионные швы на матку	0	1 (14,3%)	χ2=0,08, p=0,78
Компрессионный шов на нижний маточный сегмент	1 (8,33%)	0	χ2=0,08, p=0,78
Экстирпация матки с левыми придатками	0	1 (14,3%)	χ2=0,08, p=0,78
Ранний неонатальный исход			
ОРИТН	4 (33,33%)	2 (28,6%)	χ2=0,09, p=0,77
Антенатальная гибель	3 (25%)	0	χ2=0,62, p=0,043*

ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных

Как видно из Таблицы, при наличии рубца на матке доминировало родоразрешение путем КС (ОШ=14,67, 95% ДИ 1,16-185,24), при его отсутствии – спонтанное начало родов (ОШ=8,25, 95% ДИ 0,65-104,20). Подготовка шейки матки к родам (катетер Фолея) применялась исключительно при отсутствии рубца на матке (14,29%, $\chi 2$=0,08, p=0,78), стимуляция родовой деятельности – ни у кого. Сведений об аномалиях родовой деятельности отсутствовали. В итоге при NM не представилось возможным подтвердить двойственность дефиниции разрыва матки - маркера акушерского травматизма, обусловленного затрудненными родами, и фактора риска массивной кровопотери.

Единственным показанием к антенатальному КС при наличии рубца на матке и без него явились признаки угрожающего или начавшегося разрыва матки, к интранатальному - клиническая картина разрыва матки.

Рубец на матке был сопряжен с необходимостью перевязки внутренних подвздошных артерий с двух сторон ($p<0,05$), а его отсутствие – с перевязкой восходящей ветви обеих маточных артерий, однако статистически незначимо ($p>0,05$). Не показана так же сопряженность рубца на матке с необходимостью таких гемостатических мероприятий, как перевязка внутренних подвздошных артерий с одной или двух сторон, в совокупности с восходящими ветвями маточных артерий или нет.

Приковывает внимание необходимость экстирпация матки только при отсутствии рубца. Не получены так же убедительные данные о более высокой кровопотере вследствие ее разрыва при наличии рубца, так ка кровопотеря оказалась сопоставимой при наличии и отсутствии рубца на матке (3850,0±961,53 и 3333,33±1211,06 мл соответственно, p=0,34). Толщина нижнего маточного сегмента в проекции рубца на матке перед родоразрешением не превышала 0,6 мм, но корреляционная связь между толщиной нижнего сегмента матки в области рубца и объемом кровопотери была положительной, но слабой и незначимой ($r=0,33$, $p>0,05$) (Рисунок 5.64).

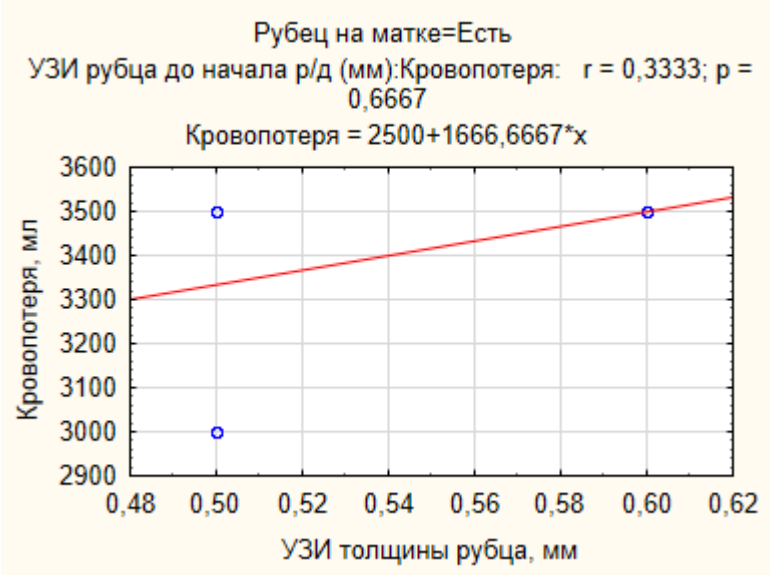


Рисунок 5.64 — Корреляция между толщиной рубца на матке (по УЗИ) и объемом кровопотери

Значит, большей толщине рубца соответствовал больший объем кровопотери, что подтверждало низкую информативность данного критерия в оценке риска кровотечения при разрыве матке в том числе [98].

Геморрагический шок 1-3 степени не явился дифференцирующим критерием женщин с рубцом на матке и без него, что демонстрировало значимость оценки риска разрыва не оперированной матки (Рисунок 5.65).

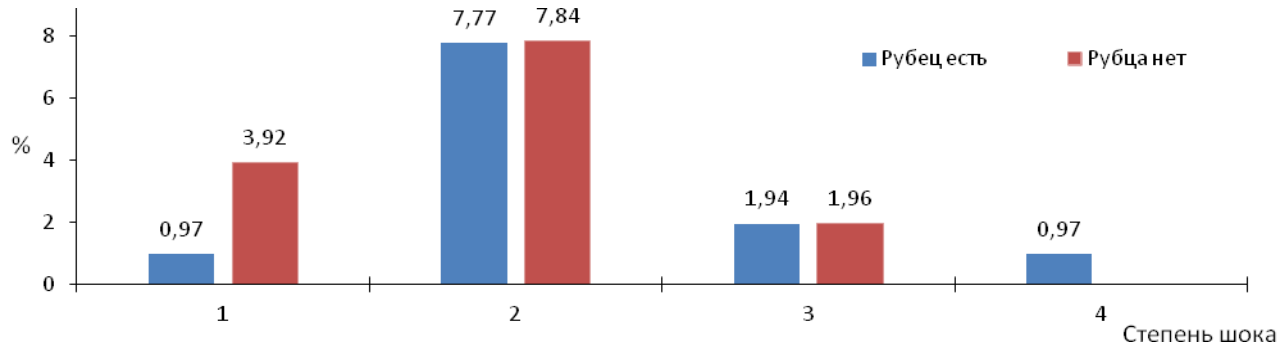


Рисунок 5.65 — Доля женщин с геморрагическим шоком различной степени

Однако, рубец на матке подтвердил известную роль в рисках угрожающих жизни состояний, так явился исключительной причиной геморрагического шока четвертой степени (8,33%). Показан ресурс мегаполиса, позволяющий при

разрыве матки и кровопотери до 6000 мл своевременно применить кровосберегающие технологии и хирургический гемостаз, ликвидируя МС вследствие этой причины. Учитывая особенности родоразрешения, вес плода (от 980 до 4370) граммов не представлен как потенциальный самостоятельный фактор риска разрыва матки при наличии рубца или отсутствии. Обозначена вероятность разрыва матки при весе плода, далеком от крупного: при наличии рубца – при среднем весе плода 2479,17±735,5 г, при отсутствии – 3074,286±1166,15 г (p=0,18). Возможность преодоления МС вследствие разрыва матки не исключила перинатальную смертность (15,79%), которая была ассоциирована исключительно с рубцом на матке ($\chi 2$=0,62, p=0,04), и заболеваемость (31,58% новорожденных потребовали наблюдения в ОРИТН), независимо от наличия у матери рубца на матке или отсутствия.

Морфологическое исследование иссеченного в области разрыва миометрия не позволило поставить точки над «i» в понимании его первопричин. Исключительно при наличии сведений о рубце выявлены среди гладкомышечной соединительной ткани, с плотноволокнистым склерозом, отеком, очаговыми кровоизлияниями, участками грубоволокнистой соединительной ткани с геморрагическим пропитыванием, очаговой лейкоцитарной инфильтрацией и другими доказательствами перенесенных ранее хирургических травм, представленными на Рисунке 5.66.

При отсутствии разрыва матки обнаружены только фрагменты наркотизирующейся децидуальной ткани, группы терминальных ворсин, фрагменты гладкомышечной ткани миометрия, но ни намека на рубцовую ткань, оставляя множество вопросов открытыми.

Таким образом, показана значимость наличия или отсутствия рубца на матке при ее разрыве и развитии NM. Установлено, что наличие рубца ассоциировано с бОльшей протяженностью разрыва (Me=7,0 (Q25-Q75=4-10) и Me=3,25 (Q25-Q75=1,5-5), p=0,33); разрывом матки до развития регулярной родовой деятельности (ОШ=27,5, 95%, ДИ=1,2-378,86); меньшим диаметром раскрытия 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), равно как и весом плода (менее 3500 г, точность дифференцировка 100%). Подтверждена сопряженность рубца на матке и ее разрыва с родоразрешением путем операции КС (ОШ=14,67, 95% ДИ 1,16-185,24). Выделена характерная форма разрыва матки – Т-образная, варианты продления разрыва (до средней 1/3 матки, переход на левое ребро и левый свод, ШМ). Показана 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 или нет). Выявлена сопряженность с антенатальной гибелью плода (15,79%; χ2=0,62, p=0,04).

Рисунок 5.66 – Морфология миометрия в участке разрыва матки

Особенностями разрыва матки без рубца показаны: 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. Экстирпация матки представлена исключительным следствием разрыва матке без рубца на ней.

Резюме. Анализ прогресса УЖС в акушерстве представил высокоинформативные предикторы исхода в исследуемой когорте, в большей степени отличающиеся от общеизвестных, не освещенные 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** умерших от выживших дифференцировали следующие предикторы. Уникальными явились: клинические – судороги (в ПЦ (p=0,04) и при транспортировке); ОНМК ($\chi2$=13,5, p<0,001), только после родоразрешения ($\chi2$=13,5, p<0,001); 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); рентгенологическими – гитроторакса ($\chi2$=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); офтальмологических – отеком 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), HELLP-синдром (ОШ=1,7, 95%ДИ 0,65-4,4), кома (ОШ=9,9, 95%ДИ 0,86-114,51); 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).

Тренд повышения шанса МС – ранний дебют ПЭ (ОШ=1,22, 95% ДИ 0,57-3,63); HELLP-синдром (ОШ=1,7, 95%ДИ 0,65-4,4), кома (ОШ=9,9, 95%ДИ 0,86-114,51); развившиеся до родоразрешения эклампсии (ОШ=37,13, 95% ДИ 4,19-329,05) и неконтролируемая значительная АГ ($\chi2$=5,53, p<0,02).

Дискриминацию исхода УЖС по причине ПЭ определяют: комбинация кардиоваскулярных маркеров – АД диаст. до госпитализации и АД сист. при поступлении (АД диаст. до госпитализации и АД сист. при поступлении; точность 92,21%); лабораторных (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.

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

При МС по причине ПЭ отмечен тренд увеличения шанса антенатальной гибели (ОШ=2,1, 95% ДИ=0,5-8,85) и ЭНМТ плода (ОШ=1,82, 95% ДИ=0,44-7,48). Предикторами антенатальной гибели плода, независимо от исхода УЖС, показаны материнские показатели: АД сист. (менее 40 мм.рт. ст., $\chi2$=4,39, p=0,04) и АД диаст. (менее 30 мм.рт. ст., $\chi2$=4,58, p=0,03); уровни гемоглобина (менее 70

г/л, $\chi2$=7,12, p=0,008), лейкоцитов (более 23*10^9/л, $\chi2$=9,48, p=0,002), креатинина (более 210 мкмоль/л, $\chi2$=9,38, p=0,002); ИАЖ менее 3,0 ($\chi2$=6,38 p=0,01).

Основу математического прогнозирования исхода для плода (жив и антенатальная гибель) у женщин с МС по причине ПЭ составляет комбинация параметров матери при поступлении: АД сист. и диаст., гемоглобин, лейкоциты, креатинин, АлТ, билирубин, АЧТВ.

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 ее исхода ($\chi2$=3,82, p=0,05); клинические – тахипноэ (более 34 дых/мин, $\chi2$=6,37, p=0,01); тахикардия (более 124 уд/мин, $\chi2$=8,25, p=0,004), АДсист_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 – АСТ (пик тяжести) (более 200 Ед/л (ОШ=12,86, 95% ДИ=1,29-128,15).

Тренд на повышение шанса МС определяли: обуславливающая ЭГЗ кардиоваскулярная (ОШ=3,11, 95% ДИ 0,47-20,65) или печеночная (ОШ=2,73, 95% ДИ 0,22-34,01) дисфункция; сопряженность с акушерскими осложнениями (ОШ=23,83, 95% ДИ 3,35-169, 39); выделение в крови до трех живых культур, присутствие исключительно у наркозависимых представителей высоко патогенной инфекции группы ESKAPE (*Enterococcus faecium, Klebsiella pneumoniae и Staphylococcus saprophyticus)*.

По причине **СОА** умерших от выживших отличали следующие критерии. 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%-й ДИ: 4,74–506,62) или более 37 недель (ОШ=4,10; 95%-й ДИ: 0,92–18,29); УЖС в родах/после родов (ОШ=12,25, 95% ДИ 0,99-151,36); общеклинические (при поступлении) – АД сист. менее 80 мм.рт.ст. ($\chi2$=30,68,

p<0,0001), АД диаст. менее 45 мм.рт.ст. ($\chi2$=23,98, p<0,0001), ЧДД в минуту более 30 ($\chi2$=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*109/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 ($\chi2$=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 в 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*; более одного (до трех) микроорганизмов (p=0,04); морфометрическими – отложением фибриноида (ОШ=24 (95% ДИ 2,14-269,12), гнойным децидуитом (ОШ=24 (95%ДИ 2,14-269,12) и гнойным хориоамнионитом (ОШ=11,75 (95% ДИ 1,26-85,17); способ исхода беременности – КС при доношенном сроке беременности (ОШ = 21,0; 95%-й ДИ: 1,83–240,53) или выкидыш (ОШ = 32,67; 95%-й ДИ: 3,12–342,4); следствия СОА - септический шок (ОШ = 216,0; 95%-й ДИ: 17,66–2641,58), ДВС (ОШ = 36,0; 95%-й ДИ: 5,4–240,15) и пневмония (ОШ = 7,67; 95%-й ДИ: 1,51–38,98); релапаротомия (ОШ = 6,71; 95%-й ДИ: 1,13–40,08).

Тренд на повышение шанса МС обосновывают: несостоятельность рубца на матке (ОШ = 2,88; 95%-й ДИ: 0,21–39,68); вес плода более 3600 г (ОШ=5,75, 95% ДИ 0,42-78,11).

Дискриминацию исхода УЖС по причине ПЭ определяют: сочетание параметров общеклинических – исходные значения минимального АД сист. и АД диаст., максимальных ЧДД и ЧСС (точность 94,6%); лабораторных – уровня лейкоцитов, АЧТВ, ПТВ, креатинина, мочевины крови при поступлении в стационар (точность 92,86%); гемоглобина, гематокрита, АЧТВ, ПТВ, АЛТ, общего белка, общего билирубина крови на пике тяжелого состояния (точность прогноза 91,3%); кратность изменения тромбоцитов, лейкоцитов, гемоглобина, гематокрита, АЧТВ, ПТВ, АЛТ и креатинина (точность прогноза 100%); биохимических гематологических маркеров сепсиса – СРБ, ПКТ и лактата (точность прогноза 84,62%).

По причине **кровотечения** уникальным предиктором МС явились ожирение II и III ст. Шанс МС повышали: срок беременности менее 22 нед. (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 – ПОНРП ($\chi2$=6,03, p=0,01); 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).

При NM по причине **разрыва матки** дифференцирующие критерии, сопряженные с наличием или отсутствием рубца на ней. Для наличие рубца на матке характерны: 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 (при беременности) (ОШ=27,5, 95%, ДИ=1,2-378,86); меньший диаметр раскрытия

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 или нет); 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.

Представленные результаты совокупно с дифференцированными нами прегестационными и гестационными предикторами исхода УЖС в акушерстве позволили создать протокол дифференцированной диагностики, прогнозирования и предотвращения МС в условиях Московского мегаполиса, оценка эффективности которого будет изложена далее.

5.2 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 по дифференцированной диагностике и предотвращению МС в условиях Московского мегаполиса, регламентированного Приказом Департамента здравоохранения г. Москвы от 18.04.2016 № 324 [83]. Наименования направлений данных мероприятий, основанные на установленных прегестационных,

гестационных факторах риска МС и ее конфаундерах УЖС и МС, представлены в Приложении № 1.

На основании полученных данных, разработанных моделей дифференцировки и прогнозирования исхода УЖС в акушерстве, с целью предотвращения МС была дополнена и апробирована программа мероприятий (далее – «Программа мероприятий»):

– 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 смежными профильными специалистами (терапевтом, нефрологом, гастроэнтерологом, кардиологом, эндокринологом и др.) пациенток по вопросам:

- диагностики и коррекции нарушений,
- согласования сроков безопасной фертильности,
- нормализация веса до определенных акушером-гинекологом и эндокринологом целевых значений;

– на диспансерном этапе обеспечена и промониторирована эффективность долгосрочной реабилитации репродуктивного и соматического здоровья женщин, перенесших тяжелые осложнения беременности, состояние NM;

– сформированы профили тяжелой материнской заболеваемости, тяжелых исходов беременности для мегаполисов, региональных, территориальных и федеральных округов в РФ с учетом акушерских и не акушерских (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 женскую консультацию;

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

– внесены предложения в разработку, внедрение междисциплинарных протоколов ведения беременности, родов и послеродового периода при наличии не акушерской (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 в сравнении с 2013-2017 гг Период 2017 - 2019 гг ознаменовался снижением коэффициента МС на 4,6 или в 1,48 раз; в РФ – наоборот, его незначительным ростом (Рисунок 5. 67).

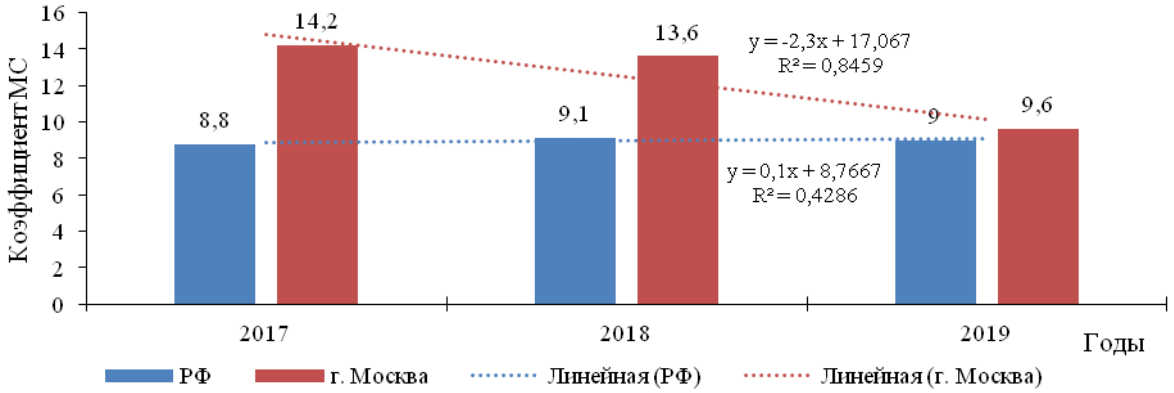


Рисунок 5.67 - Эффективность внедренных мер по предотвращению МС в Московском мегаполисе в период 2017-2019 гг. Примечание: Линейная – линейный тренд

На Рисунке 5.67 отражен устойчивый тренд снижения коэффициента МС в г. Москве с 14,2 на 100 000 ж.р. (2017 г) до 9,6 (2019), что подкреплено величиной значимости линейной аппроксимации, близкой к 1 (R^2=0,85), и отрицательным

показателем наклона (–2,3). В РФ коэффициент МС, наоборот, возрос с 8,8 (2017 г) до 9,1 (2018 г) и 9,0 (2019), что подтверждено низкой величиной значимости линейной аппроксимации (R^2=0,43) и незначительным, но положительным показателем наклона (0,1).

Возрастной диапазон женщин остался крайне широким (19-41 лет). Сохранилось доминирование возраста периода расцвета (32,45±5,34 года (Рисунок 5.68), соответствующего основной доле рабочей силы населения страны [26, 31, 104], но отсутствовали юные первородящие – основной контингент умирающих в большинстве развивающихся стран [57].

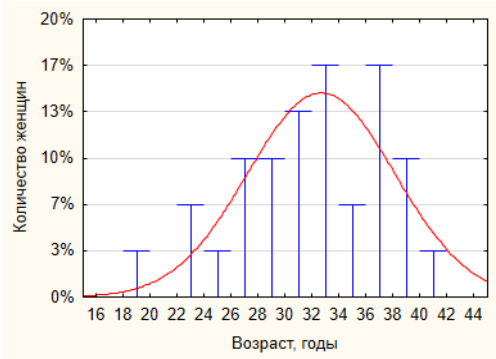


Рисунок 5.68 – Возраст женщин с МС в г. Москве в 2018-2019 гг.

Неискоренимым конфаундером МС осталось расстройство питания: ожирение (19,36%) и ассоциированный с исключительно ВИЧ-инфицированием (характерным для Московского мегаполиса) дефицит веса (6,45%).

Внедрение мер, базируемых на внесенных нами предложениях, оказание медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» в рамках ОМС женщинам-мигрантам, не искоренили МС среди иностранок (Рисунок 5.69), но снизили их долю с 17,5% (2013-2017 гг) до 16% (2018-2019 гг).

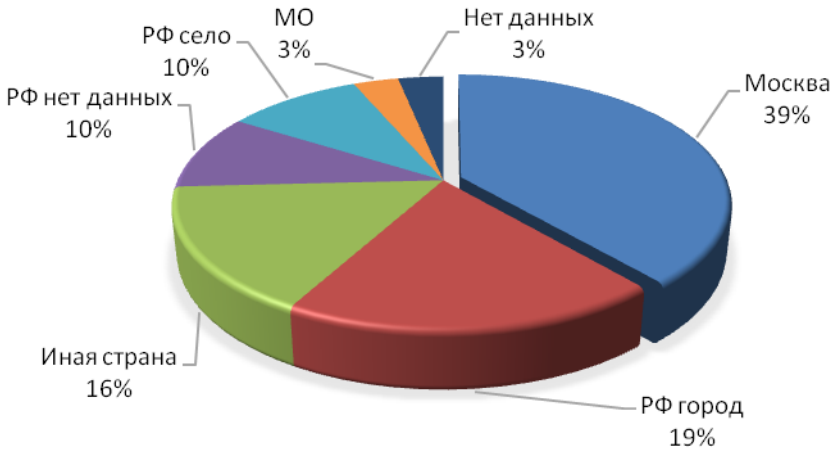


Рисунок 5.69 – Территория проживания женщин

Конечно, проживание в иной стране или скрытое, «подпольное» в Москве, ограничивали медицинское воздействие на этот контингент. Исключалась преемственность ведения беременности, лимитировали доступ к первичной документации. Женщины лишались предоставляемых Московским мегаполисом профилактики и своевременной диагностики потенциальных угроз здоровью и жизни на этапе прегравидарного консультирования. Но из Рисунка 5.69 следует, что непоколебимым «лидером» МС в Московском мегаполисе явились именно его жительницы (почти ½ от всех умерших женщин), для которых (парадокс!) в полном объеме доступна акушерско-гинекологическая помощь самого высокого уровня, начиная с периода становления репродуктивной функции, вплоть до прегравидарной подготовки, ведения беременности и т.д. Нами выявлены основные причины, их оказалось неожиданно много.

В основополагающем Приказе Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» регламентировано оказание медицинской помощи женщинам в период беременности, родов и в послеродовом периоде на основе листов маршрутизации. В большинстве регионов РФ беременные, отнесенные врачами ЖК в группы высокого перинатального риска, своевременно направляются для родоразрешения в ЛПУ исключительно III группы, их число в каждом Российском регионе 1, максимум – 2. Маршрутизация

в регионах позволяет дифференцировать объем медицинского обследования и лечения в зависимости от степени риска развития осложнений с учетом структуры, коечной мощности, уровня оснащения и обеспеченности квалифицированными кадрами медицинских организаций. Радикальным отличием Московского мегаполиса является отсутствие подобной маршрутизации. Это потребовало создания системы, ориентированной на совершенствование деятельности ЖК и служб родовспоможения медицинских организаций государственной системы здравоохранения г. Москвы, путём слияния многопрофильных больниц со столичными роддомами и ЖК. Создана принципиально новая модель системы родовспоможения, единая система (вертикаль) – «женская консультация – родильный дом – многопрофильная больница», обеспечивающая оказание медицинской помощи в рамках одного медицинского учреждения. Уникальностью Московского мегаполиса явилось обеспечение единого подхода к оказанию помощи беременным, родильницам и пациенткам с гинекологическими заболеваниями; консультирование женщин на амбулаторно-поликлиническом этапе врачами-специалистами стационара с использованием диагностической базы и больницы, и роддома.

В целях дальнейшего совершенствования организации оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи взрослому населению по профилю "Акушерство и гинекология" Приказом N 404 от 2 июня 2017 года [84] утвержден перечень медицинских организаций, участвующих в мероприятиях по совершенствованию деятельности ЖК медицинских организаций государственной системы здравоохранения г. Москвы. В настоящее время эту систему формируют 24 акушерских стационара (пять из них - перинатальные центры), являющиеся структурными подразделениями крупных многопрофильных больниц. В итоге, Московский мегаполис включает 19 объединений «многопрофильный стационар (включая гинекологическое отделение) — родильный дом — женская консультация». Выделены акушерские стационары согласно некоторым профилям пациенток: сахарному диабету (ГКБ № 29 имени Н.Э. Баумана, ГКБ № 1 имени Н.И. Пирогова); заболеваниям

сердечно-сосудистой системы (ГКБ имени Е.О. Мухина и ГКБ № 15 имени О.М. Филатова); мочевыводящей системы (ГКБ имени А.К. Ерамишанцева и ГКБ имени С.С. Юдина); ОРВИ (инфекционная клиническая больница № 1), ВИЧ, сифилису и гепатиту (инфекционная клиническая больница № 2); туберкулезу (Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом (МНПЦ БТ) и т.д. Клинически это реализовалось в предотвращение 584 случаев МС в 2018 г и 323 в 2019 г. Внедренная «Программа мероприятий» показала эффективность предотвращения МС по четырем основным причинам: разрыва матки, эклампсии/тяжелая ПЭ, сепсиса, кровотечения при беременности, в родах и послеродовом периоде (Рисунок 5.70).

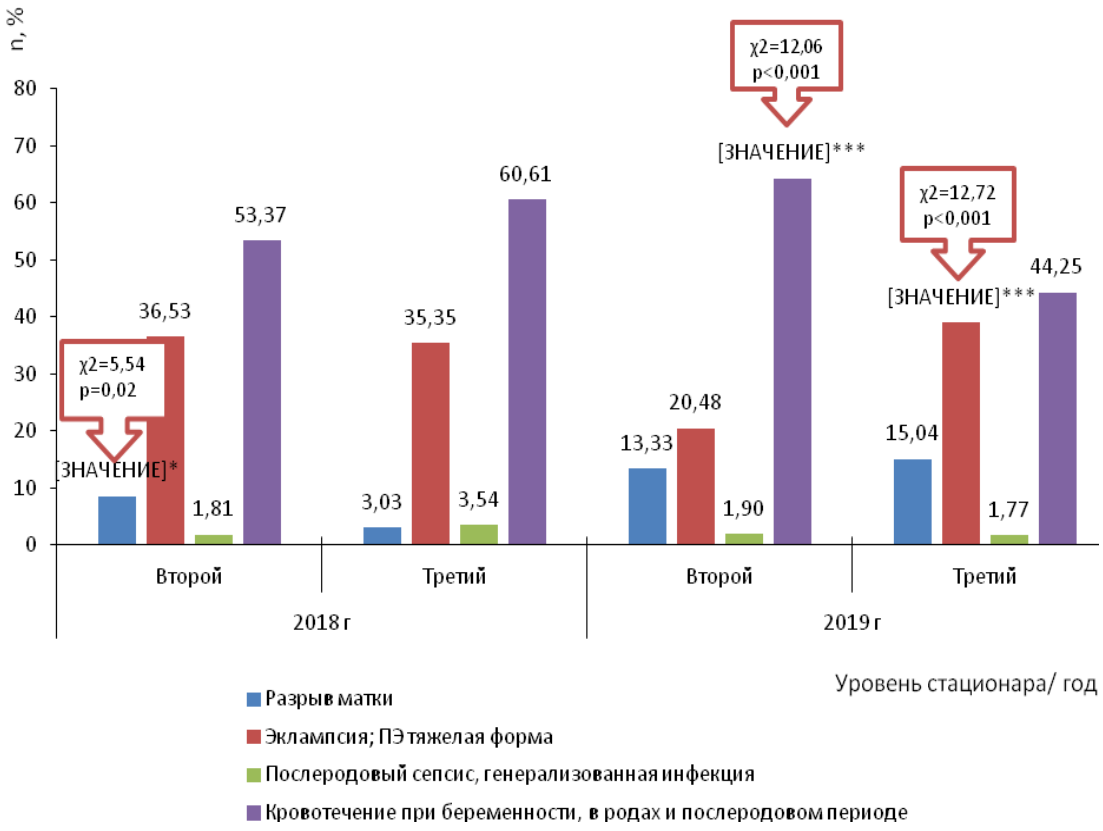


Рисунок 5.70 – Основные причины NM в стационарах второго и третьего уровней

Рисунок 5.70 позволяет сравнить частоту NM и ее динамику. 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 предотвращенною МС, а не допущенный прогресс потенциально УЖС в NM.

Однако спектр непреодоленных причин МС остался намного шире (Таблица 5.45).

Таблица 5.45 – Нозология, обусловившая МС в г. Москве в 2008-2019 гг

Код МКБ-10	Нозология
O98.7	Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], осложняющая беременность, роды и послеродовой период
O98.5	Другие вирусные болезни, осложняющие беременность, деторождение или послеродовой период
O99.4	Болезни системы кровообращения, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период
O99.1	Другие болезни крови и кроветворных органов и отдельные нарушения с вовлечением иммунного механизма, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период
O14.1	Тяжелая преэклампсия
O21.1	Чрезмерная или тяжелая рвота беременных с нарушениями обмена веществ
O99.8	Другие уточненные болезни и состояния, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период
O87.1	Глубокий флеботромбоз в послеродовом периоде
O85	Послеродовой сепсис
I26.9	Легочная эмболия без упоминания об остром легочном сердце
O08.0, O02.1, O41.1	Другие формы внематочной беременности+ Несостоявшийся выкидыш+ Инфекция амниотической полости и плодных оболочек
O72.0	Кровотечение в третьем периоде родов
O99.4, O98.9, 098.4	Болезни системы кровообращения, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период+ Инфекционные и паразитарные болезни матери, осложняющие беременность, деторождение или послеродовой период, неуточненные+ Вирусный гепатит, осложняющий беременность, деторождение или послеродовой период
O99.4, O98.7	Болезни системы кровообращения, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период+ Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], осложняющая беременность, роды и послеродовой период
R57.2, A40.8, O99.6, O00.1	Септический шок+ Другие стрептококковые сепсисы+ Болезни органов пищеварения, осложняющие беременность,деторождение и послеродовой период+ Трубная беременность
O88.1	Эмболия амниотической жидкостью
O75.1	Шок матери во время или после родов и родоразрешения

К сожалению, «привязанность» женщины к учреждению родовспоможения в составе конкретного объединения исключает ее маршрутизацию в ПЦ III уровня при потенциальных или развившихся УЖС. Вот почему сохранилась сопряженность МС с учреждением родовспоможения 2-го уровня – непреодоленного конфаудера МС (Рисунок 5.71).

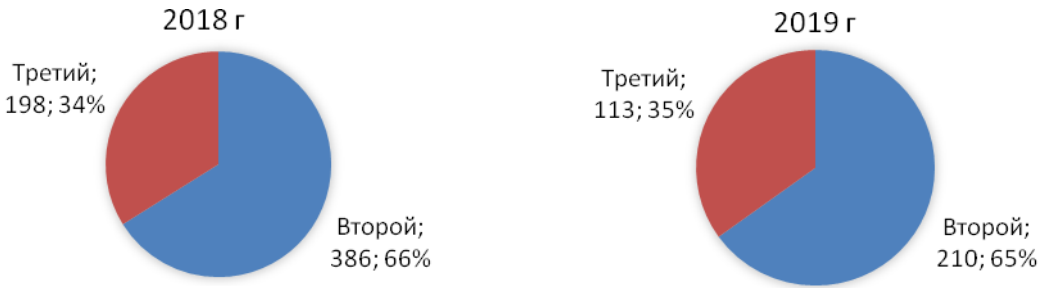


Рисунок 5.71 – Количество МС (абс. и отн.) в стационарах второго и третьего уровня в г. Москве в 2018-2019 гг

Как видно, стационары третьего уровня составляют всего 1/3 всех случаев МС. Необходимо отметить, что в 2018-2019 гг заявил о себе новый тренд фатального исхода УЖС – вне стационара (дома) у 1/4 женщин, ставя новые требования для предотвращения проблемы (Рисунок 5.72).

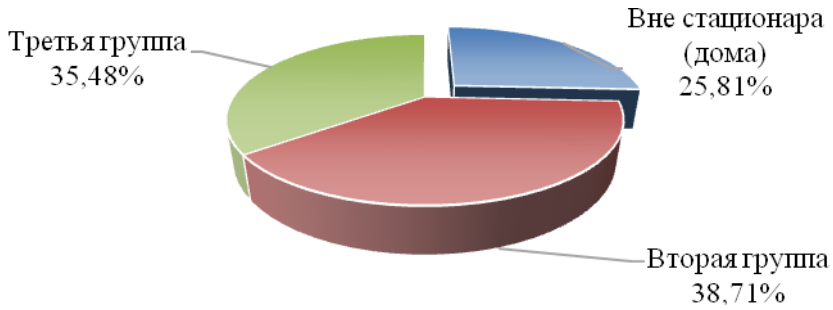
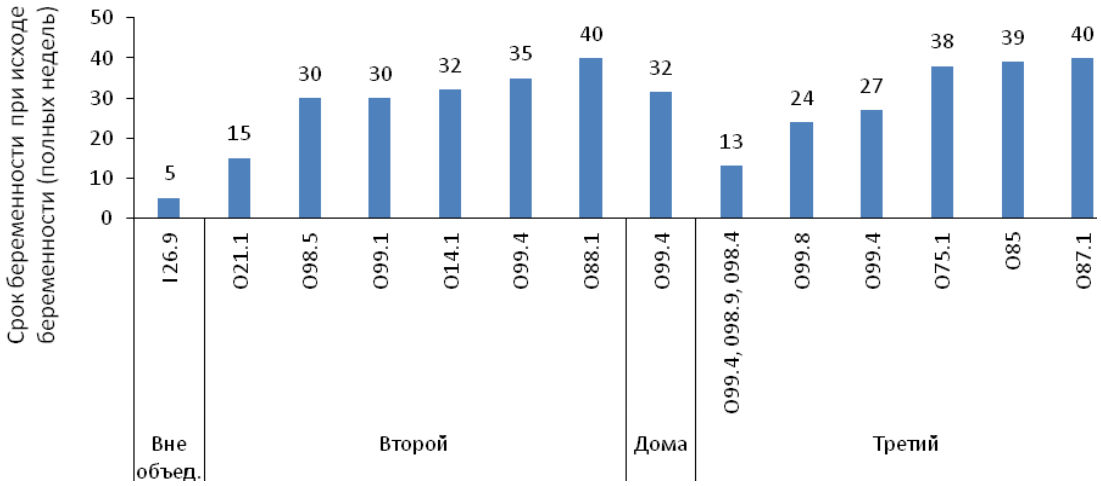
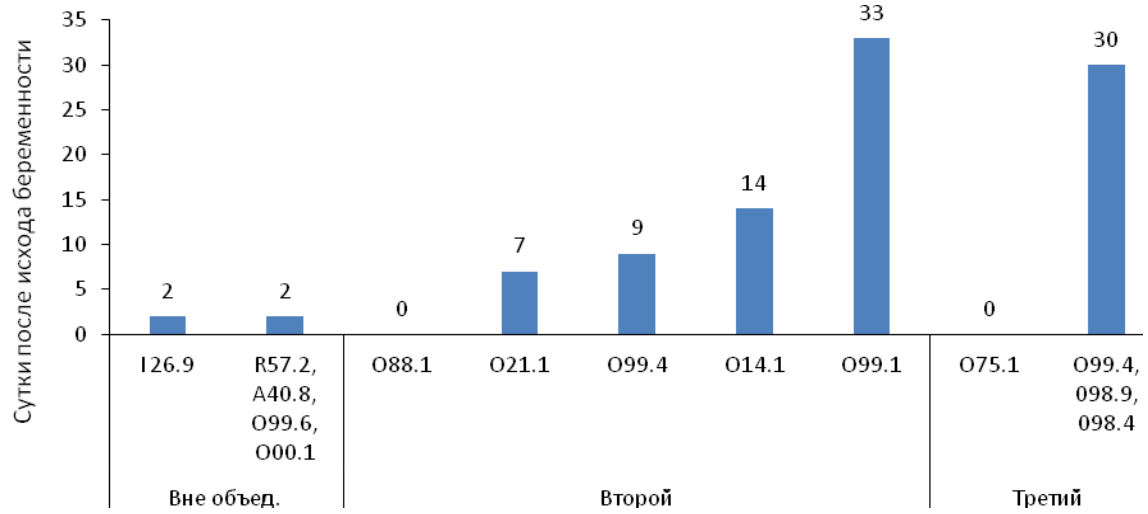


Рисунок 5.72 – Уровень учреждения родовспоможения

Срок беременности варьировал при различной причине МС, но в среднем был сопоставим в стационарах второго и третьего уровней (33,17±10,76 и 30,33±9,05 нед, p=0,97) (Рисунок 5.73, а).



а)



б

)

Рисунок 5.73 – Срок беременности (а) и сутки после ее исхода (б) при МС

Рисунок 5.73, б, отражает «обратную сторону» госпитализации женщины с УЖС после исхода беременности в стационар второго уровня – бОльшее число МС в сравнение с третьим.

Клинический анализ причин МС в Московском мегаполисе показал «универсальность» двух из них: О99.4 (инфекционный эндокардит с поражением клапанов сердца и пристеночного эндокарда; обширный трансмуральный инфаркт миокарда), приведшую к фатальному исходу как дома, так и в стационарах второго или третьего уровня; О98.7 (ассоциированные с ВИЧ-инфекцией – на фоне героиновой наркомании очагово-сливная абсцедирующая пневмония,

сепсис; генерализованная саркома Капоши, полисегментарная бактериально-грибковая пневмония (выделены *Klebsiella pneumoniae* + *Candida*), микотический язвенный эзофагит, кахексия) – к МС дома и в стационаре второго уровня (Рисунок 5.74).

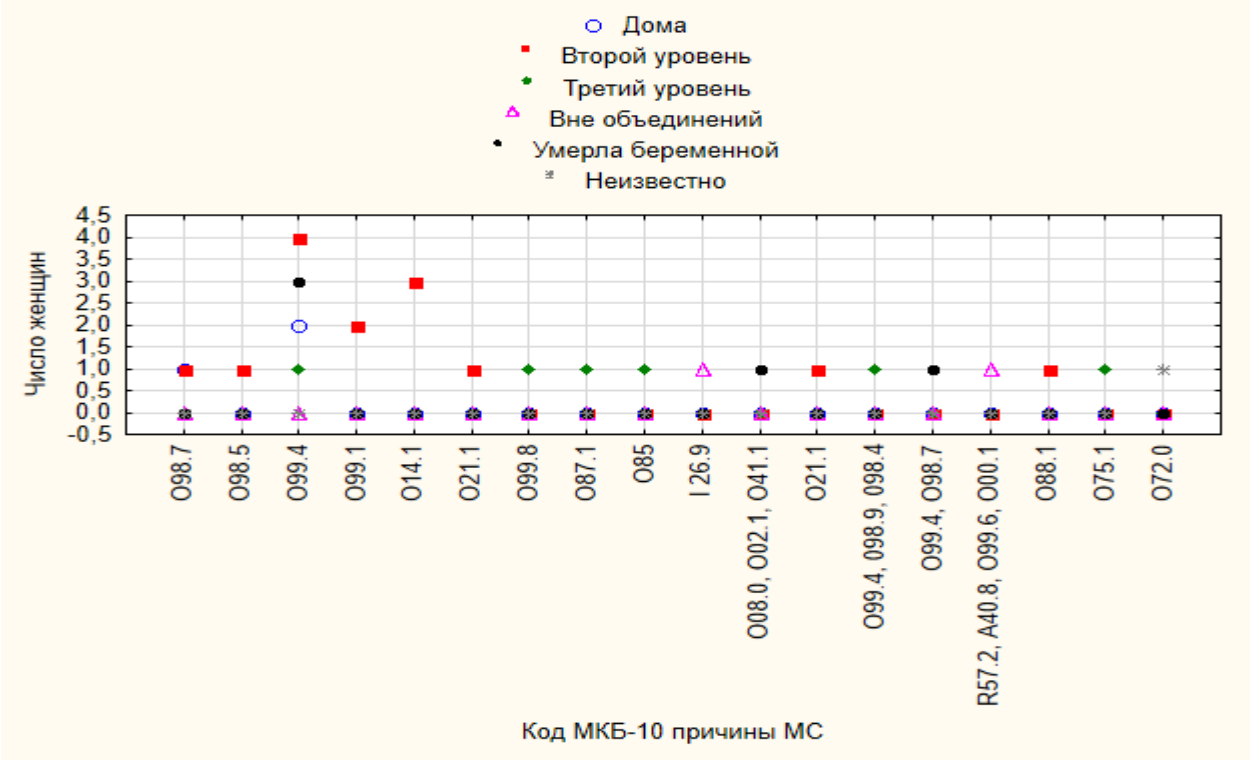


Рисунок 5.74 — Уровень учреждения здравоохранения, где произошла МС в 2018-2019 гг

Установлено доминирование некоторых причин МС в стационарах различного уровня (Рисунок 5.75).

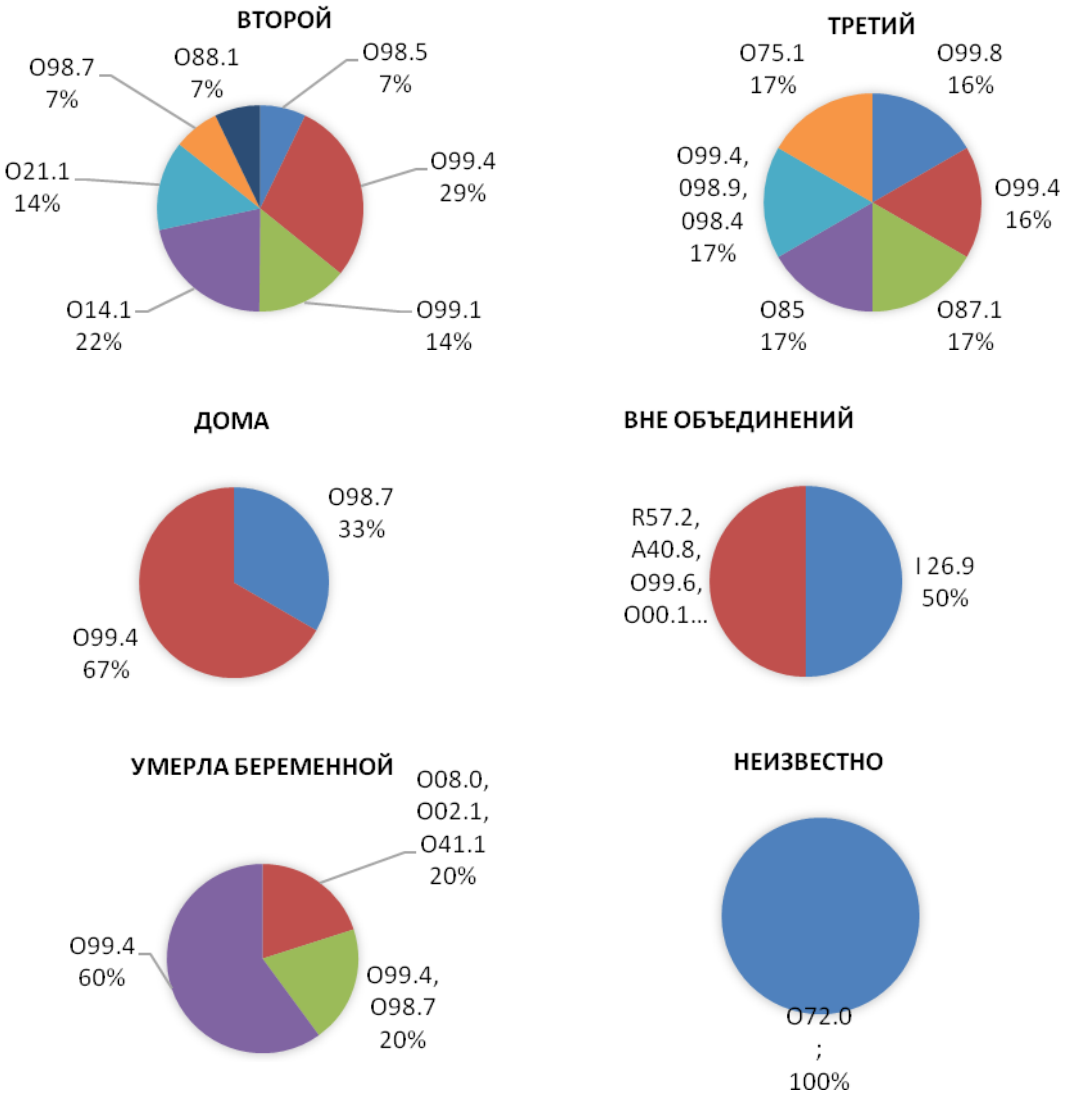


Рисунок 5.75 — Причины МС в стационарах различного уровня

Представленные секторальные диаграммы позволяют убедиться в разительном отличии причин МС в стационарах различного уровня или вне их. В Московском мегаполисе установлены причины МС, непреодолимые в стационарах конкретного (второго или третьего, вне объединений) уровня, для умерших дома, беременными в том числе (Рисунок 5.76).

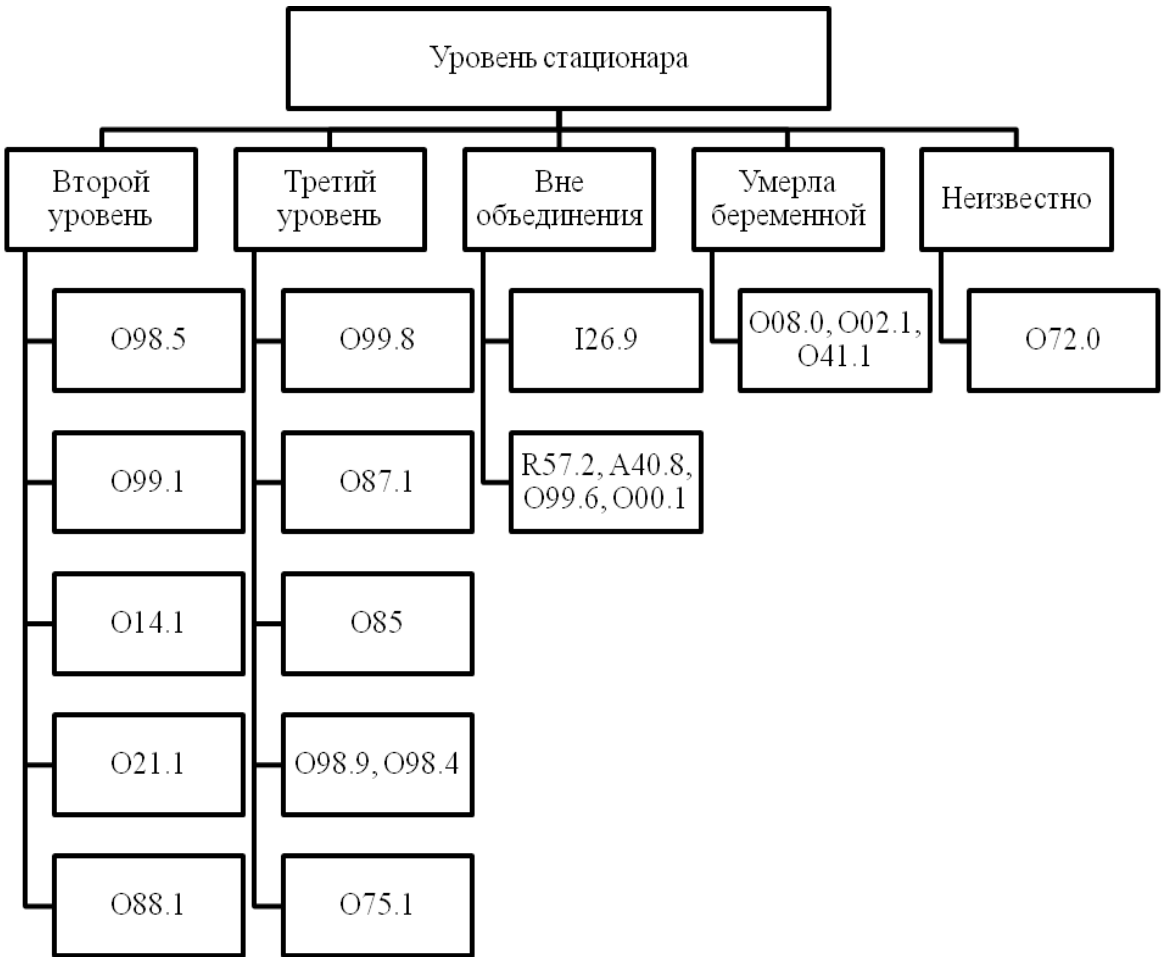


Рисунок 5.76 — Уникальность причин МС соответственно уровню стационара

На Рисунке 5.76 показано, что только в стационарах второго уровня непреодолимыми причинами МС оказались не только O98.5 (именно – генерализованная вирусная (герпетическая) инфекция), O99.1 (именно – катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС), O14.1 (тяжелая ПЭ), O88.1 (эмболия амниотической жидкостью), но и O21.1 (чрезмерная или тяжелая рвота беременных с нарушениями обмена веществ). Однако даже ресурс стационаров третьего уровня Московского мегаполиса остался уязвим перед такими причинами, как O99.8 (диффузная В-крупноклеточная лимфома высокой степени злокачественности и пролиферативной активности), O87.1 (тромбоэмболия ветвей лёгочной артерии), O85 (послеродовой сепсис), сочетанием O99.4 (инфекционного эндокардита трикуспидального клапана на фоне полинаркомании), O98.9 (сепсиса, в крови - Staphilococcus aureus) и O98.4 (вирусного гепатиат С), O75.1 (шок геморрагический).

Тем не менее, реализация «Программы мероприятий», в целом, привела к смене лидера причин МС в Московском мегаполисе. В сравнении с 2013-2017 гг клиническим проявлением доминирующих причин МС предстали ЭГЗ, как самостоятельные, так их сочетание: онкологические (диффузная В-крупноклеточная лимфома высокой степени злокачественности и пролиферативной активности, О99.4); крови и кроветворных органов и отдельные нарушения с вовлечением иммунного механизма (КАФС, О99.1); органов пищеварения (генерализованные гнойные пародонтит, гингивит и остеомиелит альвеолярных отростков челюстей при наличии множественного кариеса зубов, О99.6). ЭГЗ со второго переместилась на первое место, сменив ПЭ, подтвердив свою потенциальную неуправляемость и непреодолимость (Рисунок 5.77).

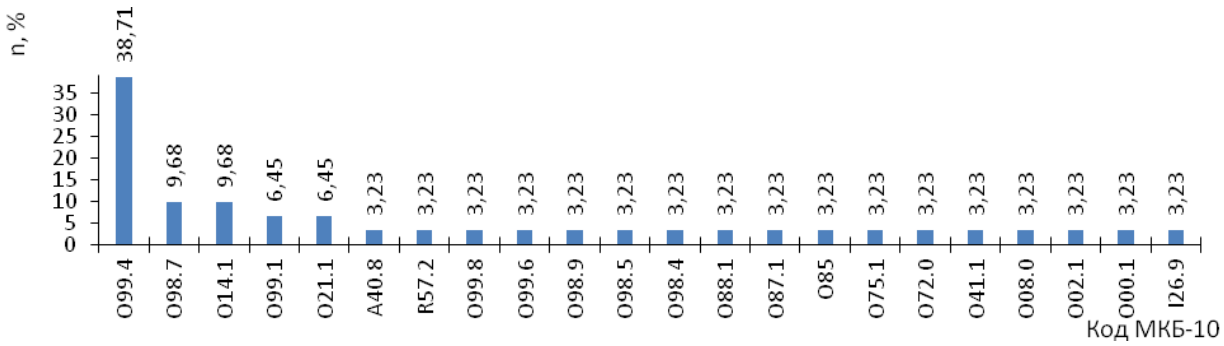


Рисунок 5.77 — Причины МС в г. Москве в 2018-2019 гг.

Из Рисунка 5.77 видно, что с тяжелой ПЭ (О14.1) по частоте конкурирует «Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], осложняющая беременность, деторождение и послеродовой период» как единственная причина МС (О98.7).

В унисон с собственными результатами, МС в Московском мегаполисе сохранила фатальную сопряженность с индикаторами социального неблагополучия (Рисунок 5.78).

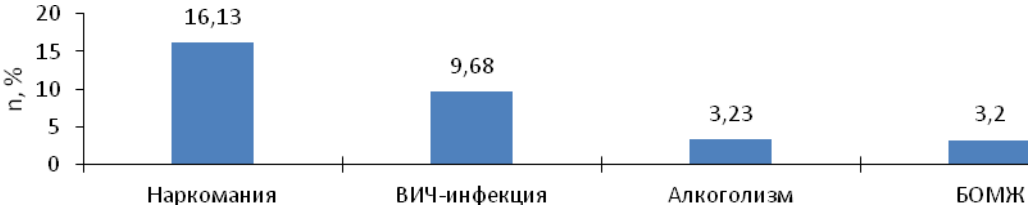


Рисунок 5.78 — Доля женщин с индикаторами социального неблагополучия

Рисунок 5.78 наглядно отражает высокую частоту маркеров социального неблагополучия при МС. Однако выполнение Приказа Департамента здравоохранения г. Москвы от 17.08.2018 N 563 "О дальнейшем совершенствовании мероприятий по профилактике перинатальной передачи ВИЧ-инфекции в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы", основанного в том числе на результатах настоящего исследования, внедрение предложенной «Программы мероприятий» обеспечило искоренение в 2019 г ассоциированной только с ВИЧ-инфекцией МС (Рисунок 5.79).

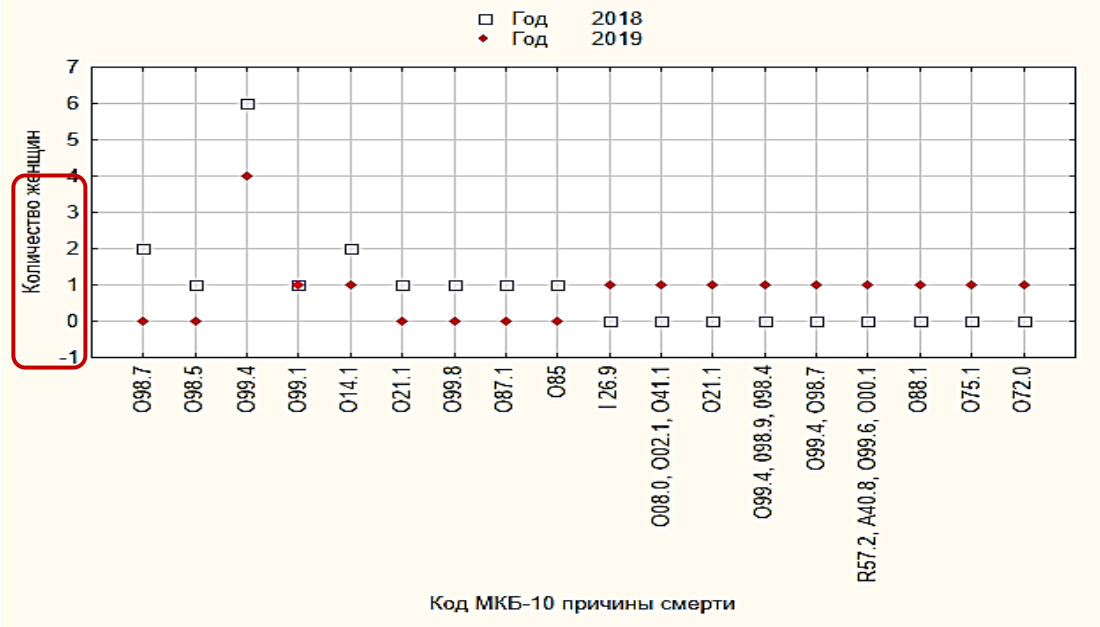


Рисунок 5.79 — Причины МС (по МКБ-10) в г. Москве в 2018-2019 гг

Клиническими особенностями единственной умершей ВИЧ-инфицированной в 2019 г в 5 недель беременности явились: инфекционный эндокардит (первичного, острого, правостороннего, полипозно-язвенного;

посмертно установлен рост золотистого стафилококка) на фоне наркомании; хронический интерстициальный нефрит с обострением, осложнившиеся сепсисом).

Неуправляемость МС была обоснована совокупной долей непрямых причин МС около 2/3 от всех причин (61,29%). Непредотвратимой МС расценена у 39% женщин (Рисунок 5.80).

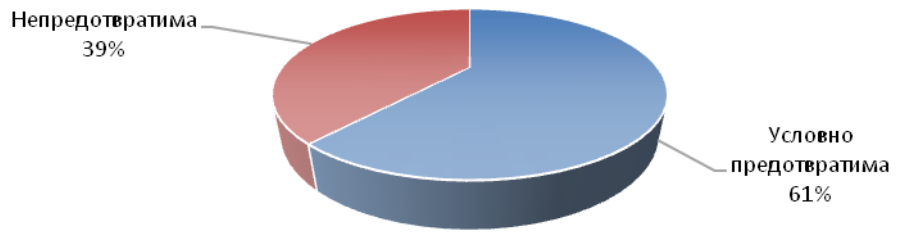
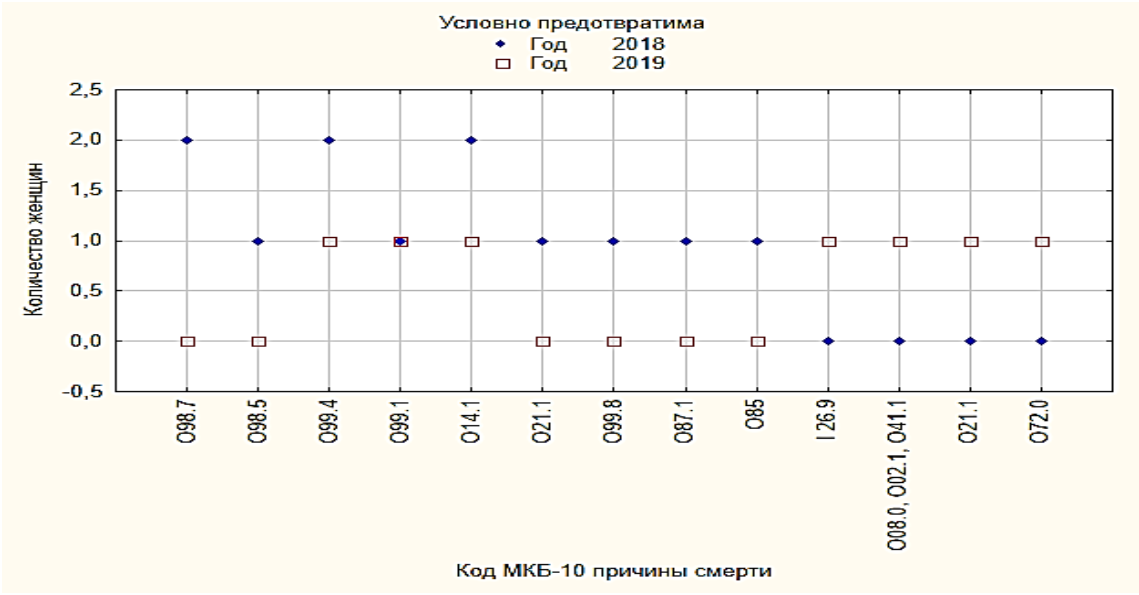
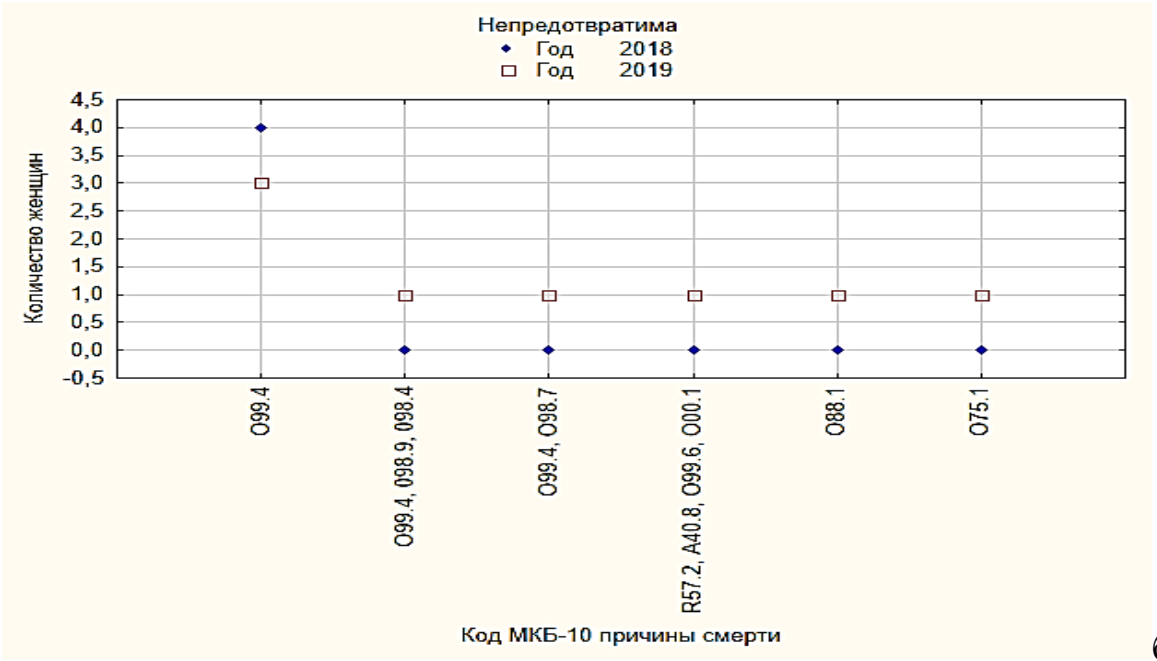


Рисунок 5.80 — Предотвратимость МС в г. Москве в период 2018-2019 гг

Индивидуальный аудит показал отсутствие предотвратимых случаев МС. Важно, что клинически условно предотвратимые и непредотвратимые причины МС принципиально различались (Рисунок 5.81). Исключение составили болезни системы кровообращения (O99.4), МС по причине которых расценивалась как условно-, так не предотвратимой, демонстрируя отсутствие 100%-но эффективных мер.



а)



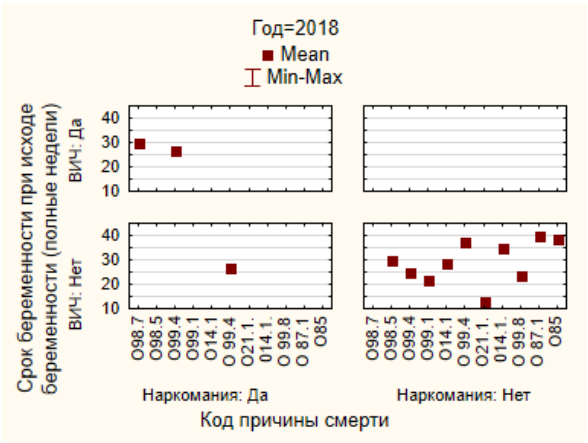
б)

Рисунок 5.81 – Причины МС в г. Москве в 2018-2019, условно предотвратимые (а) и непредотвратимые (б).

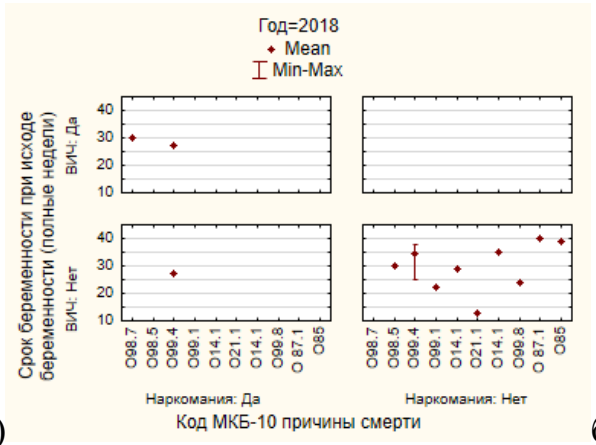
Список непреодолимых причин МС в 2019 очевидно сузился, но представлял эмболию амниотической жидкостью (O88.1), геморрагический шок (O75.1), которых в 2018 г не было, либо фатальную комбинацию причин: болезней системы кровообращения в сочетании с ВИЧ инфицированием (O99.4+O98.7), или с инфекционными/ паразитарными болезнями и вирусным

гепатитом (O99.4+098.9+098.4); трубной беременности, осложненной септическим шоком на фоне одонтогенного сепсиса (R57.2+A40.8+O99.6+O00.1).

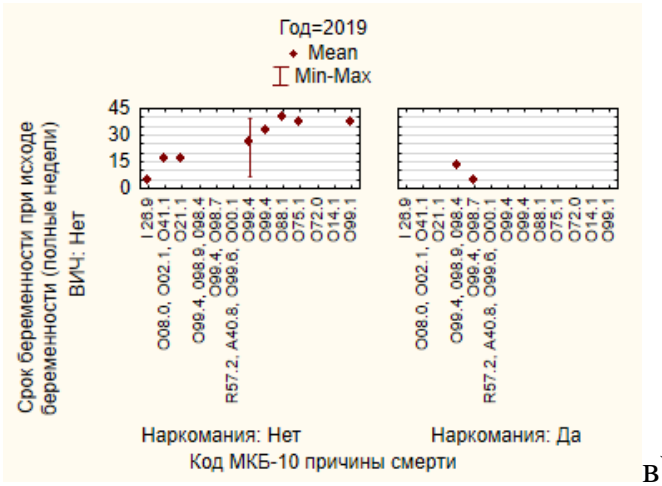
Различные причины (по коду МКБ-10) обуславливали МС в разные сроки беременности, и немалую роль играли индикаторы социального неблагополучия – наркомания и ВИЧ-инфекция (Рисунок 5.82).



а)



б)



в)

Рисунок 5.82 – Сопряженность срока беременности с причиной МС (кодом МКБ-10)

Несмотря на предложенные нами меры, организованную и внедренную в ЖК г. Москвы медико-социальную помощь женщинам в период беременности, соответствующие последующему приказу Минтруда России и Минздрава России от 17 февраля 2020 г. № 69н/95н «Порядок оказания медицинскими организациями услуг по правовой, психологической и медико-социальной помощи женщинам в период беременности» [89], социальное неблагополучие

препятсвовало искоренению МС в разных аспектах. 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.). Более того, срок беременности при МС сохранил более низкие значения при наркомании (20,4±10,85 и 28,86±11,06 нед, p=0,13) и ВИЧ-инфицировании (15,0±11,14 и 28,86±11,06), предельно ограничивая интервал времени для прогнозирования своевременной диагностики УЖС врачом ЖК или исключая таковые при отсутствии диспансерного наблюдения.

Родоразрешение женщин с УЖС даже в Московском мегаполисе не искличило неблагоприятные перинатальные исходы (Рисунок 5.83).

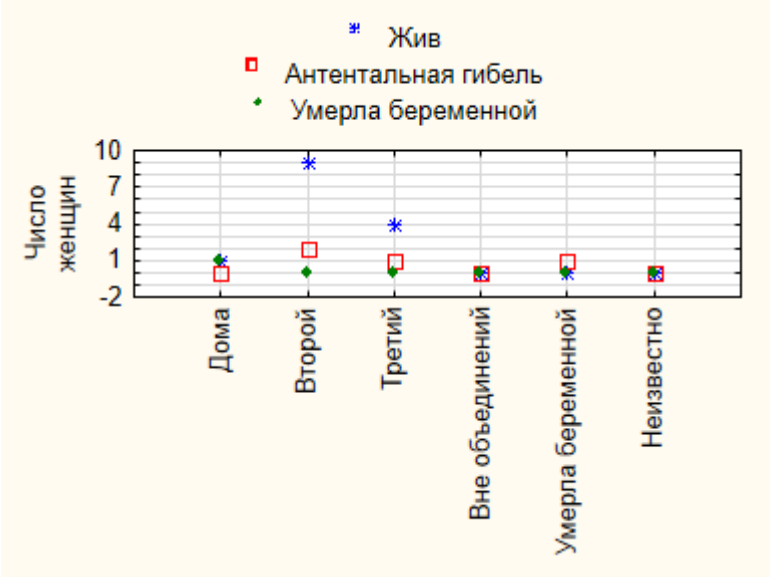
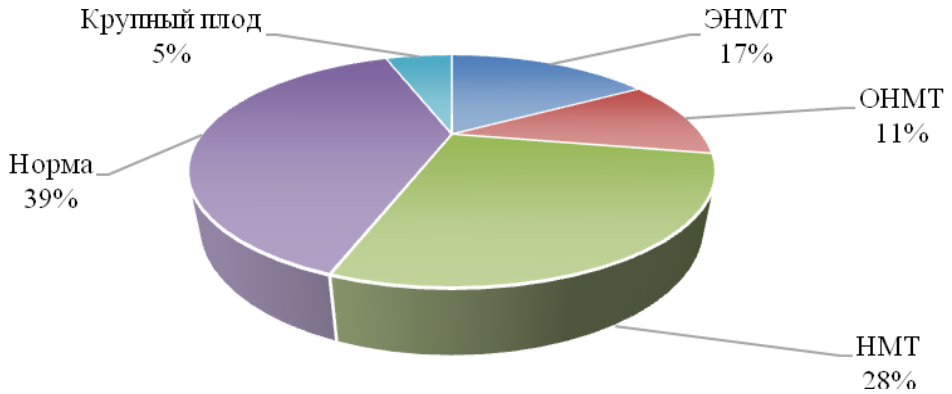


Рисунок 5.83 – Перинатальные исходы

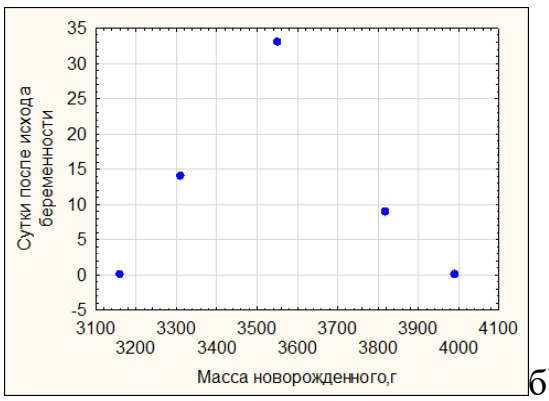
Доля живых новорожденных оказалась менее 1/2 (45,16%), антенатальной гибели плода – 12,9%; 16,13% женщин умерли беременными. Но родоразрешение в «прикрепленном» родильном доме не было сопряжено с перинатальным исходом. Наибольшая доля антенатально погибших плодов произошла в стационарах третьего уровня (1 из 4), но не второго (2 из 11). Клиническую значимость этого трудно переоценить: несмотря на перенесенные матерью УЖС,

закончившиеся МС, Московский мегаполис предоставил шанс выжить недоношенным маловесным новорожденным даже в условиях родильных домов второго уровня или рожденной дома (от инфекцированной ВИЧ и вирусом гепатита С героиновой наркозависимой, преждевременные самопроизвольные роды которой в сроке 30-31 неделя осложненились сепсисом).

Отражением ресурса Московского мегаполиса явилось наличие живых новорожденных: в 55,56% маловесных, из них 11% с ОНМ и 17% – с ЭНМТ (Рисунок 5.84, а).



а)



б)

Рисунок 5.84 – Вес всех новорожденных (а) и рожденных умершими (б) (МС)

Вес всех рожденных умершими после родоразрешения был нормальным (Рисунок 5.84, б).

Таким образом, систематизированы факторы, схематично отображенные на Рисунке 5.85, препятствующие 100% эффективности разработанной и апробированной программы мероприятий искоренению МС, несмотря на ресурс Московского мегаполиса,

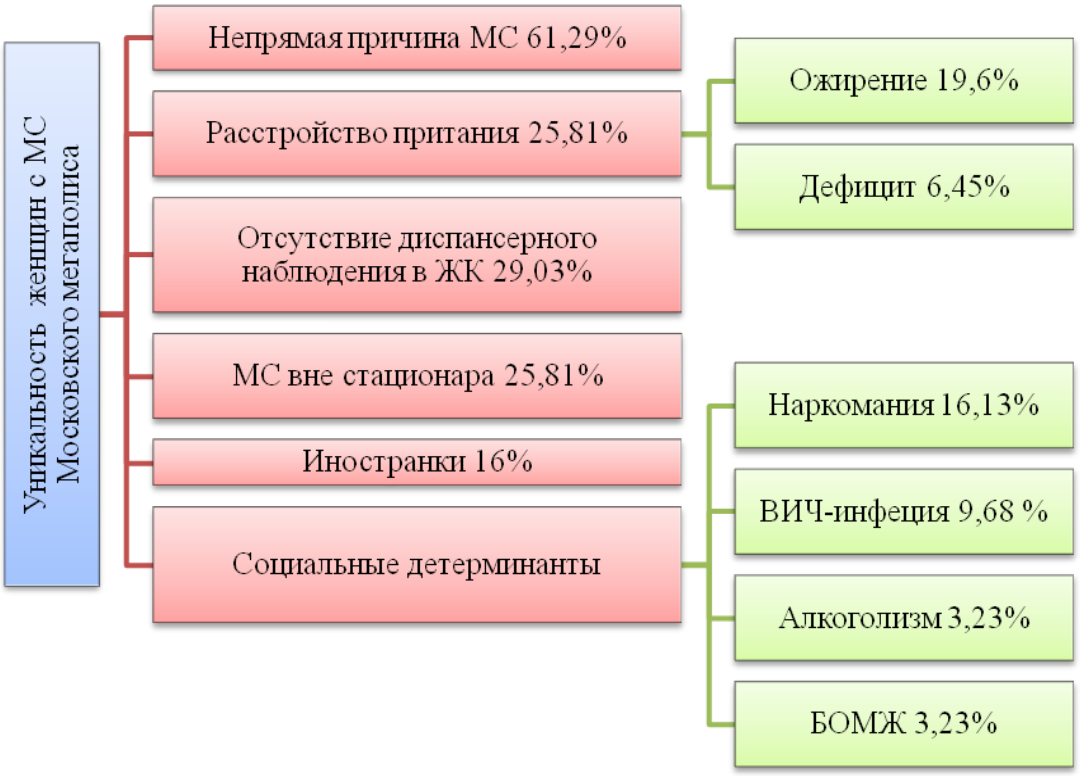


Рисунок 5.85 – Основные препятствия для искоренения МС в условиях Московского мегаполиса

Непреодолимость МС в Московском мегаполисе определили:

– непрямые причины МС (не акушерские (экстрагенитальные) заболевания / состояния), демонстрирующие «неуправляемость» их контроля, междисциплинарность проблемы;

– расстройство питания – как дефицит веса, так и ожирение, оправдывая объединение инфекционных, материнских и неонатальных заболеваний, а также болезни питания (англ. - Communicable, maternal, neonatal, and nutritional diseases) в единую группу мировой статистики [165];

– социальные детерминанты, определяющие известную уникальность жительниц мегаполиса с МС [103]: отсутствие диспансерного наблюдения в

ЖК (более ¼ пациенток), предельно затрудняющее своевременную профилактику, лечение тяжелых гестационных осложнений; МС вне лечебного учреждения, исключающее маршрутизацию пациентки в стационар соответствующего уровня, использование ресурса мегаполиса в предотвращении фатального исхода; проживание в иной стране; социальное неблагополучие женщины, комбинация с героиновой наркоманией, ВИЧ-инфекцией (снизившаяся в мире, но не в Московском мегаполисе), требующие интеграции мер профилактики и контроля УЖС в акушерстве, активного социального мониторинга, выходящих за рамки оказания акушерско-гинекологической медицинской помощи. Клинически значимыми риск-факторами МС в этих когортах остаются не акушерские детерминанты – ЭГЗ (болезни системы кровообращения, инфекционные и паразитарные, вирусные, онкологические заболевания, дефицит веса, септические осложнения).

Полученные данные частично или полностью совпадают или противоречат общемировым. Анализ результатов исследования в ракурсе имеющихся в России и за рубежом сведений будет представлен в следующей главе.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ахиллесовой пятой современной медицины являются проблемы, ассоциированные с женским полом: предотвратимая МС, трудности планирования семьи, сексуальное насилие и пагубные обычаи (детские браки, калечащие операции на женских половых органах и др.) [178]. Наблюдаемый в последние декады (2000-2017 гг) грандиозный мировой спад коэффициента МС – с 342 до 211 на 100 000 ж.р. или на 2,9% ежегодно − не оправдал ожиданий. Реалии уступили глобальной цели тысячелетия: снизить МС более чем в 2 раза (70 случаев на 100 000 ж.р. к 2030 году или 6,4% в год) [380, 381].

6.1 Обоснование дизайна исследования в ракурсе глобальных тенденций

Непреодолимость МС определили известные причины МС, которые в 2012 г классифицированы ВОЗ в руководство «Применение ВОЗ Международной классификации болезней (МКБ-10) к случаям смерти в перинатальном периоде (МКБ-ПС)» [125]. Достоинством данной классификации было разграничение и обобщение прямых (беременность с абортивным исходом, гипертензивные расстройства во время беременности, родов и послеродового периода, акушерское кровотечение, инфекции, связанные с беременностью, другие акушерские осложнения, непредвиденные осложнения менеджмента), непрямых (не акушерских) и не установленных (неизвестных / неопределенных) причины МС. Была также заострена необходимость спецификации причины МС. Например, отмечена недопустимость обобщения причины МС как следствие затрудненных родов, но − необходимость конкретизации причины (разрыва матки, кровотечения или сепсиса). Но предлагаемая внутригрупповая детализация причин МС породила множество вопросов, сохраняющихся до сих пор, как среди клиницистов, так и ученых [170, 180, 185, 263, 292, 365]. Так, кровотечения (группа №3), помимо аномалий прикрепленная, предлежания и преждевременной отслойки плаценты, объединили кровотечения на ранних сроках беременности, другие

дородовые кровотечения, разрыв матки до начала или во время родов, разрыв шейки матки, высокий разрыв влагалища, гематому таза и др. множество причин. Несовершенство данной классификации, невозможность в едином ракурсе составить представление о глобальной структуре МС, сопоставимости данных были признаны ВОЗ. В 2014 г был представлен систематический анализ (417 источников данных из 115 стран), по-новому группирующий причины МС, на который до настоящего времени опирается мировое сообщество [210]. К основным категориям причин МС отнесены аборт, эмболия, акушерское кровотечение, гипертензивные расстройства, связанный с беременностью сепсис, другие прямые и косвенные причины. Но в данной интерпретации принадлежность некоторых причин МС к соответствующей группе сохранила не универсальность, а контраверсионность. Категория абортов объединила индуцированный аборт, выкидыш и внематочную беременность; кровотечений – подкатегории антенатальных, интранатальных и послеродовых кровотечений; другие прямые причины – крайне обширный диапазон: осложнения в родах, затрудненные роды и все другие прямые причины; косвенные причины – подкатегории существующих ранее соматических заболеваний (medical disorders, pre-existing medical conditions), связанную с ВИЧ МС (HIV-related maternal deaths), и все другие косвенные причины. Затрудненные роды по-прежнему потребовали конкретизации причин МС: сепсиса или разрыва матки с кровотечением. Особую озабоченность вызывает невозможность двойственной или множественной кодировки причин, а необходимость выбора единственной приоритетной, что искажает представление об истинной картине, эпидемиологической, клинической и др. МС в мире и отдельных территориях [317].

В РФ классификация МС имеет свои особенности, объединяя внематочную беременность, медицинский аборт, аборт (начатый вне лечебного учреждения и неустановленный) в единую группу. Кровотечения в связи с отслойкой и предлежанием плаценты и в родах и послеродовом периоде представляют разные группы. Обособлен разрыв матки без указаний на

конкеретную причину МС (кровотечение, септические осложнения или др.). Несмотря на наличие группы «Другие причины акушерской смерти», осложнения анестезии, акушерская эмболия представлены самостоятельной группой, подразделяется эмболия околоплодными водами, воздушная и тромбоэмболия легочной артерии. Экстрагенитальные заболевания (ЭГЗ) как причина МС отнесены к непрямым причинам МС, включая инфекционные заболевания (осложнения ВИЧ-инфекции, вирусного гепатита, злокачественных новообразований) [60].

Не все однозначно с аудитом УЖС в акушерстве, перечень которых [197] намного меньше всех известных УЖС, как в РФ [88], так и в мире [141, 157, 201, 230]. До настоящего времени не утихают споры касательно отобранных критериев NM и их повсеместной адаптированности и воспроизводимости [136, 147, 268, 369, 370].

В России в декаду 2005–2016 гг МС определили преимущественно непрямые причины акушерской смерти (26,1%), акушерская эмболия (17%), прочие причины акушерской смерти (12,2%), и значительно уступали прямые (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 отслойкой и предлежанием плаценты (6,4%), кровотечения в родах и послеродовом периоде (6,4%), аборт, начатый и начавшийся вне лечебного учреждения или неустановленного характера (5,9%), медицинский аборт (3,2%), 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%). Осложнения анестезии составляли 2,1% [25]. Хотя, согласно аудиту критических акушерских состояний в 2016 г в различных федеральных округах РФ, лидерами УЖС было кровотечение (41,2–73%), которому уступали по частоте тяжелая ПЭ (12,42%), ЭГЗ (0,7–15,3%), родовой травматизм (разрыв матки, гематома влагалища) (6,1%), сепсис и послеродовые септические осложнения (0,9–7%), эмболия околоплодными водами (0,4–0,5%),

тромбоэмбо-лические осложнения (до 3,3%), разрыв матки (до 6,5%), внематочная беременность, аборт, осложнения анестезии (до 0,5%) и прочие причины (до 3,5%). Доля ЭГЗ по России в целом не превышала 15,3%, хотя не акушерские (экстрагенитальные) заболевания/состояния на протяжении многих лет сохраняли позиции неуправляемых причин МС, характерные для экономически развитых стран [96]. Очевиден современный тренд отечественной медицины предотвращать транзит УЖС в МС вследствие прямых причин, но отличия ресурса мегаполиса в этом ракурсе остаются неизученными.

Помимо невозможности составить представление о масштабе и специфике МС в мире и различных отдельных регионах, вызывает отчаяние МС по предотвратимым причинам в количестве ≈ 810 женщин/ год [233]. Злободневность вопроса усугубляет расплывчатость и не универсальность понятия «предотвратимости» МС: для каждой страны, а иногда и отдельных территорий, отмечены свои лидеры МС и ее предотвратимые причины. Данная недоговоренность порождает сложность учета, анализа причин МС и неизбежно - сложности индивидуализации мер по ее прогнозированию и преодолению.

Настоящее исследование подчеркнуло неизбежную связь лидерства Московского мегаполиса в геополитической, экономической, социальной урбанистике, концентрации основного потока внешней и внутренней миграции с превосходством МС в сравнение с РФ в 2013 г (11,3 и 8,1 на 100 тыс ж.р.). Но систематизированных представлений об особенностях предотвращенной (NM) и непредотвращенной МС в Московском мегаполисе до настоящего времени нет, что препятствует динамичной адаптации мер по борьбе с учетом уровня имеющегося ресурса. Настоящее исследование показало, что в Московском мегаполисе доля женщин с тяжелым осложнением беременности от общего числа родов в период 2013-2017 гг составила 4,3%, из них доля потенциально УЖС – 96,81%, NM – 2,84%, МС – 0,35%. Из 29 основных причин [92], обусловивших тяжелое осложнение беременности, 55,17% были непрямыми

(связанными с не акушерскими/ экстрагенитальными причинами). Отличием структуры причин МС от общемировых и общероссийских явилось лидерство 2 основных конкурентов: ПЭ – 28,57% (тяжелая ПЭ, эклампсия, ассоциированные с ПЭ острые нарушения мозгового кровообращения) и ЭГЗ (25,51%). Общая частота септических осложнений (сепсис, инфицированный выкидыш, другие гнойно-септические осложнения) составила 12,24%, а кровотечения и акушерского шок (по 2,04%), эмболия околоплодными водами и разрыва матки (по 1,02%) – представляли крайне редкие причины, единичные случаи. Структура NM принципиально отличалась: доминировали акушерские кровотечения (40,15%), частота разрыва матки (26,52%) превосходила ПЭ (25,76%), частота септических осложнений составляла 4,42%, других причин (ЭГЗ, анестезиологические, венозные осложнения и др.) – менее 1%, требуя разработки и внедрения соответствующих ресурсу мегаполиса мер по их предотвращению.

Разноречия классификаций причин МС обосновали сложности разработки дизайна настоящего исследования. Выбор критериев включения женщин в исследуемую когорту и формирование клинических групп основывались на установленных нами «лидерах» причин МС в Московском мегаполисе. Они оказались идентичными основной «пятерке» глобальных и отечественных причин: ПЭ, ЭГЗ, СОА, кровотечение. Отдана дань традиционному выделению разрыва матки в отечественном аудите как самостоятельной причины УЖС и МС: выполнен дополнительный анализ с поправкой на наличие или отсутствие на ней рубца. Обусловившее УЖС (NM) кровотечение обосновало включение женщин с разрывом матки в одноименную группу.

При анализе исхода УЖС нас первоочередно интересовал вопрос: насколько предотвратима МС и на каком этапе? Оказалось, что исход УЖС в акушерстве – не «сиюминутный» результат, берет истоки до наступления беременности, и сопряжен преимущественно с не(!) акушерскими факторами. Несмотря на общеизвестные факты о роли этнических, экономических,

социальных и др. факторов в рисках МС, крайне скудно изучено влияние прегестационных факторов на возможности предотвратимости МС, тем более в условиях конкретного мегаполиса.

6.2 Особенности прегестационных риск-факторов исхода УЖС

В этой связи установленные нами прегестационные конфаундеры МС в Московском мегаполисе приоткрывают завесу неопределенности (Рисунок 6.1).

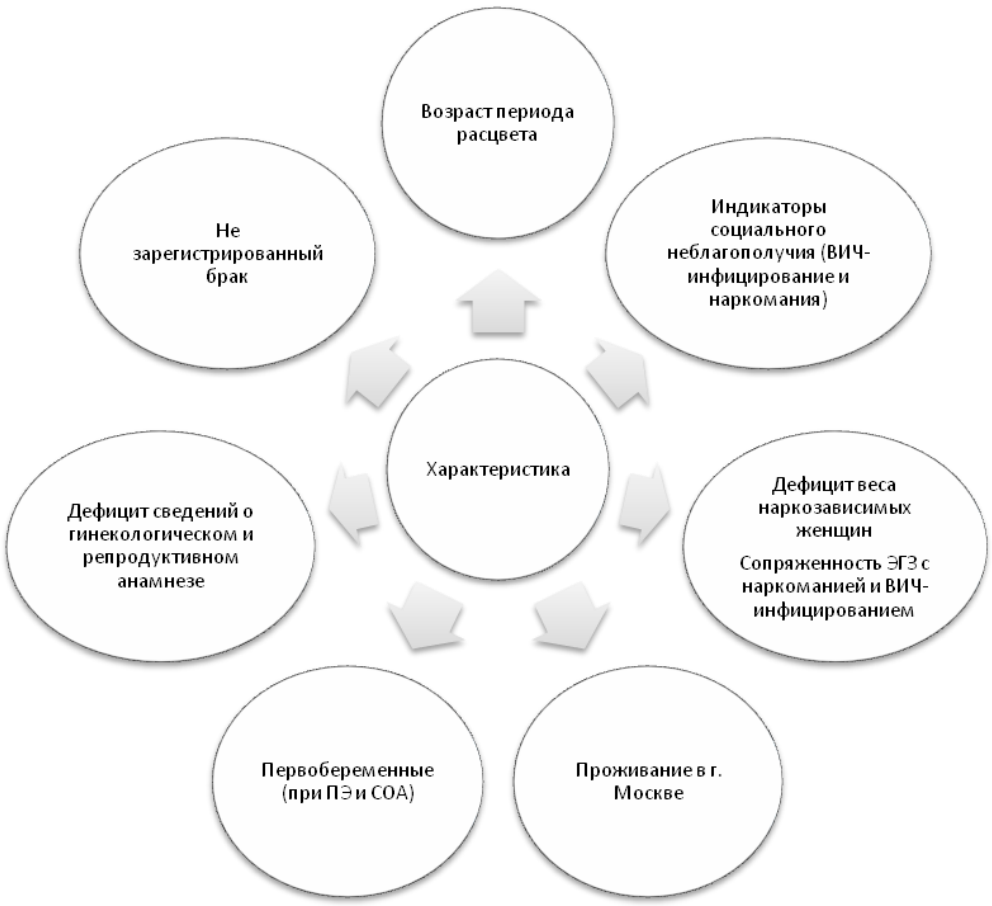


Рисунок 6.1 – Портрет женщин с УЖС в Московском мегаполисе

Как видно, в общем портрете женщины Московского мегаполиса с УЖС социальный фактор доминирует, демонстрируя «обратную сторону мегаполиса»: сексуальную жизнь вне брака, пренебрежительное отношение к репродуктивному здоровью (включая «безнадзорность» собственных анамнестических данных), социальное неблагополучие – пагубные пристрастия

(наркомания), ВИЧ-инфицирование. Спутником социального неблагополучия условно фертильных женщин Московского мегаполиса оказался дефицит веса, более характерный для стран крайне низкого уровня социально-экономического развития [191, 205, 339]. Но наибольшую обеспокоенность и понимание острой необходимости контроля фертильности вызывает сопряженность наркомании с крайне тяжелой ЭГЗ, требующей предотвращения МС задолго до наступления беременности. Тем более, что средний возраст большинства женщин был зрелым (32,31±5,86 лет), а у 1/3 – менее 30 лет. Очевидна катастрофическая ситуация с исходно крайне запущенным соматическим и репродуктивных здоровьем женщин, реализация фертильности которых угрожает их жизни.

Подтверждением тому явился более молодой возраст женщин с УЖС по причинам, ассоциированным с полиорганными нарушениями: СОА (30,78±5,41 лет), ЭГЗ (30,93±6,33 лет) и ПЭ (31,62±6,33 лет), но не с кровотечением (34,43±5,43 лет), с разрывом матки (34,11±4,48 лет) в частности. Очевиден крайне истощенный исходный соматический статус молодого поколения, неспособного противостоять гестационным осложнениям на фоне имеющейся хронической заболеваемости, тем более спровоцированной или усугубленной наркоманией и/ или ВИЧ-инфицированием.

Возраст женщин [252, 299] определил особые черты женщин, не преодолевших МС в Московском мегаполисе. Умерших от выживших отличал более молодой возраст (30,48±5,88 и 32,69±5,79 года, p=0,01); наркомания – маркер социального неблагополучия - повышала шансы МС при возрасте менее 32 лет, (ОШ=2,57).

Настоящее исследование обострило повсеместную полемику касательно социального фактора [103, 196, 246, 280, 312, 314, 328, 331, 341]. Подтвержден вклад современной внутренней и внешней миграции [104], места проживания [61] в исход УЖС. В Московском мегаполисе МС оказалась сопряженной с проживанием в иной стране (ОШ=8,39, 95% ДИ=3,24-21,77), а отсутствие постоянного места жительства (БОМЖ) – тренд на повышение шанса МС

(ОШ=4,57, 95% ДИ=0,28-74,17). Несмотря на современное тотальное господство «свободного» образа жизни, показана связь МС с незарегистрированным браком (ОШ=7,47, 95% ДИ=2,03-27,48), особенно при наличии маркеров социально неблагополучия (ОШ=20,8, 95% ДИ 3,45-125,3).

Установлено, что нездоровье пациенток, предопределяющее риски МС за годы до наступления беременности, определяют воспалительные болезни женских тазовых органов (ОШ=3,4; 95% ДИ 1,49-7,77). Показано, что МС сопряжена не с ВИЧ-инфицированием или наркоманией как таковыми, а обусловленными ими ЭГЗ. Подчеркнута высокая сопряженность наркозависимости с МС (ОШ=3,76, 95% ДИ 0,87-15,39): для Московского мегаполиса оказалась характерной героиновая или полинаркомания. Упомянутый парадокс МС — сопряженность МС с дефицитом веса в крупнейшем мировом мегаполисе — была характерна для наркозависимых. Более того, МС была сопряжена с наркозависимостью при ИМТ менее 25 в сравнении с не принимающими ПАВ ($\chi 2=10,43$, $p=0,001$).

Значительный акцент настоящему исследованию и отличие от имеющихся придала не только обобщенная дифференцировка прегестационных предикторов МС, но и персонифицированная – по конкретной причине (Рисунок 6.2).

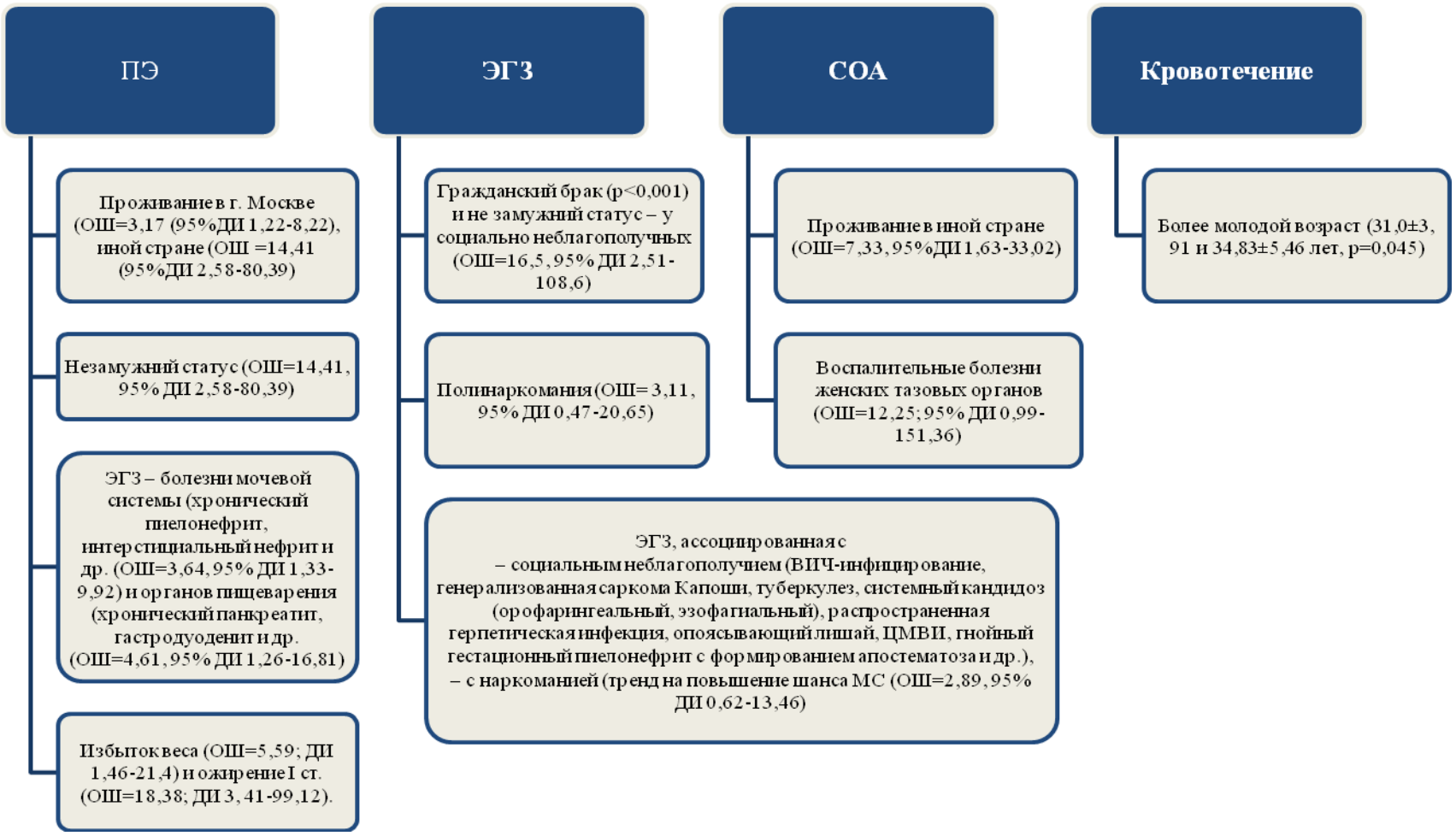


Рисунок 6.2 – Персонифицированный прегестационный портрет женщин с МС от конкретной причины

Рисунок 6.2 убедительно показывает крайнюю вариабельность прегестационных факторов, предвещающих МС по конкретной причине, требующих учета при разработке протоколов предотвращения МС.

В отношении разрыва матки − преодоленной причины МС в Московском мегаполисе − следует отметить некоторые моменты. Приведшее к NM кровотечение по причине разрыва матки приковывало внимание к потенциальным предикторам. И если оперированная матка с последующим формированием рубца известна как фактор риска ее разрыва [1, 12, 17, 38, 41, 76, 123], то NM при его отсутствии предоставляет множество вопросов. Действительно, разрыв матки без рубца (во всяком случае известного акушеру-гинекологу) сопряжен либо с дефицитом сведений о репродуктивном анамнезе, либо с перенесенными внутриматочными хирургическими вмешательствами, не предполагающими нарушение целостности миометрия, его значительную травму, но не исключающими их (Рисунок 6.3).

Рисунок 6.3 – Особенности анамнеза женщин с разрывом матки без рубца

Настоящее исследование подтвердило, что матка при отсутствии рубца в традиционном понимании не исключает изменений структуры миометрия, предрасполагающих к разрыву при неадекватной нагрузке (беременности,

родах). Нами показано, что отсутствие рубца на матке исключает ее разрыв с кровотечением, приводящим к NM.

Таким образом, нами была обоснована возможность прогнозирования прегестационных рисков не самих УЖС, которые достаточно глубоко изучены, а их исхода. Этим принципиально определялось одно из отличий собственных данных от имеющихся. Удалось обоснованно задолго до наступления беременности распознать значимые прегестационные факторы, определяющие возможность выживания женщины при УЖС в условиях Московского мегаполиса. Определены векторы адаптации диспансерного наблюдения беременных высокого риска по УЖС, их персонифицированному прегравидарному и преконцепционному консультированию, ведению беременности с малых сроков.

6.3 Особенности гестационных риск-факторах исхода УЖС

Не менее важными оказались предпосылки исхода УЖС, формируемые в процессе гестации. Для женщин Московского мегаполиса не оправдались имеющиеся в мире предположения о связи ВРТ с тяжелыми акушерскими осложнениями [346]. Во всей когорте беременность наступила преимущественно спонтанно (Рисунок 6.4) в естественном менструальном цикле, ЭКО применялось исключительно редко: только при ПЭ (3%), СОА (2%) и кровотечении (7,79%), с единственным исходом - NM.

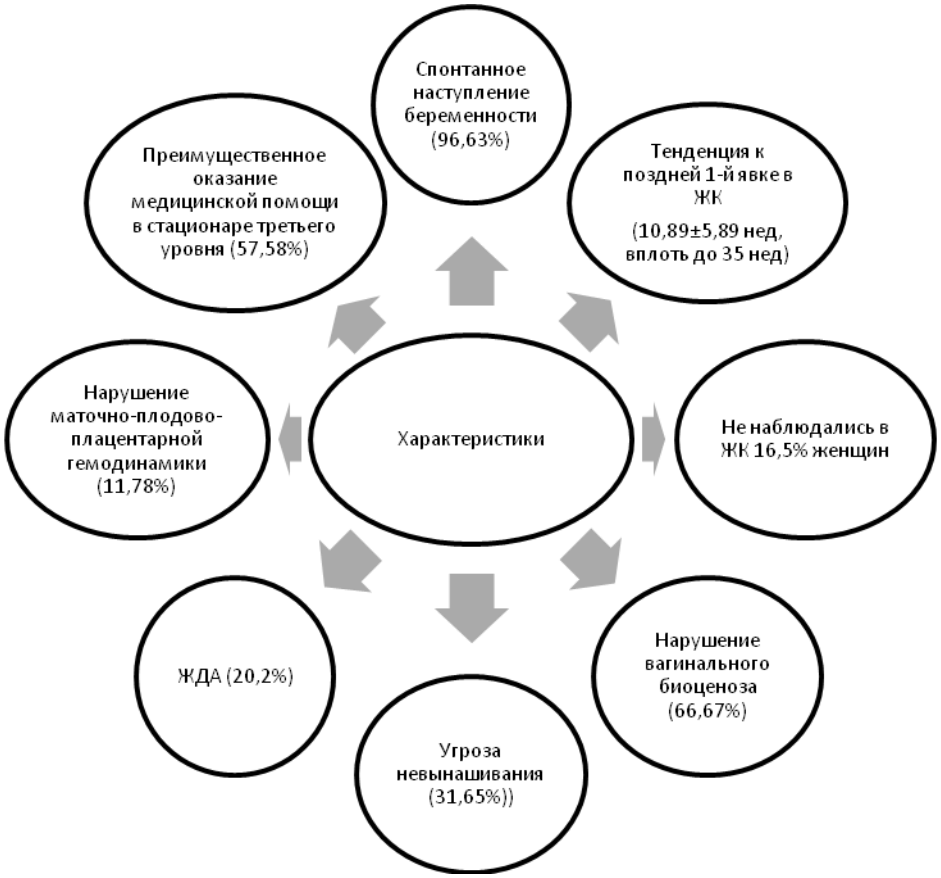


Рисунок 6.4. - Портрет женщин Московского мегаполиса с акушерскими УЖС

Рисунок 6.4 свидетельствует о вовлеченности Московского мегаполиса в мировой тренд: причиной упущенных возможностей прогнозирования и непредотвращения УЖС остается поздняя явка на учет или полное отсутствие диспансерного наблюдения. С дефектами наблюдения в ЖК и, соответственно, отсутствием преконцепционного консультирования перекликается связь между УЖС и нарушением вагинального биотопа, известного прежде всего в рисках септических осложнений. Несмотря на известную «неуправляемость» тяжелых акушерских осложнений по причине не акушерской (экстрагенитальной) заболеваемости, характерной для экономически развитых стран, в том числе, настоящее исследование показало сопряженность УЖС только с двумя экстрагенитальными заболеваниями – хроническим или манифестировавшим во время беременности (ХАГ и гестационным пиелонефритом) (Рисунок 6.5).

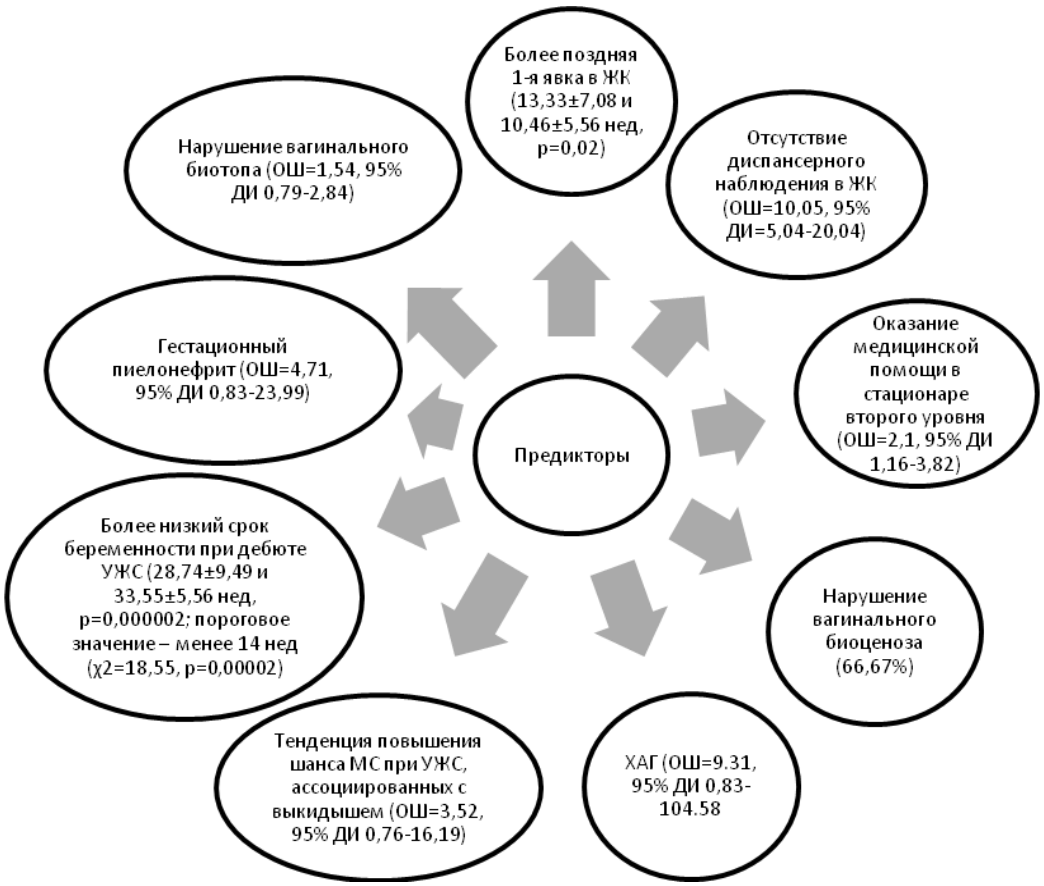


Рисунок 6.5 – Гестационные предикторы фатального исхода УЖС в Московском мегаполиса

Если гестационные предикторы фатального исхода УЖС изучены достаточно подробно, то весомым дополнением считаем их дифференцировку в соответствии с причиной МС в Московском мегаполисе (Рисунок 6.6).

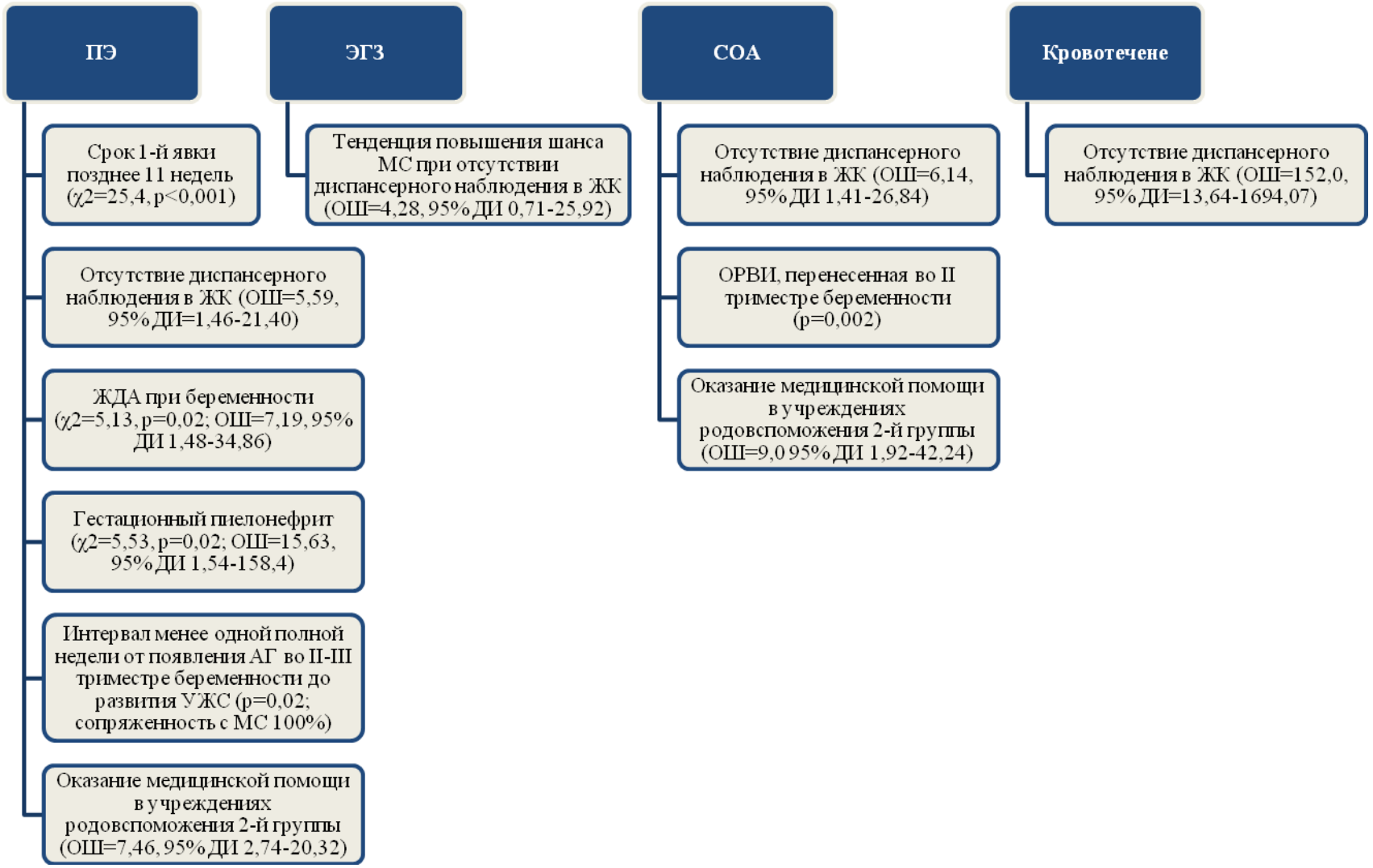


Рисунок 6.6 - Гестационные предикторы МС по различной причине в Московском мегаполисе

Настоящее исследование акцентировало различие региональных и столичного ресурсов. Несмотря на отсутствие прегравидарного консультирования и диспансерного наблюдения в ЖК, ресурс Московского мегаполиса, практически недосягаемый для множества территорий, сумел преодолеть сопряженность МС с исключительно тяжелой экстрагенитальной заболеваемостью (Рисунок 6.7).

Преодоленные причины МС	Ввнебольничная пневмония
	Тяжелая анемия
	Оокклюзионный илеофеморальный флеботромбоз
	Острая печеночно-клеточная недостаточность
	Острая печеночная энцефалопатия
	Преренальная острая почечная недостаточность
	Обострение хронического вирусного гепатита С,
	Манифестная ЦМВИ (менингоэнцефалит)
	Инфекционный эндокардит
	Впервые выявленный СД 1 типа с тяжелым течением
	Тромбогеморрагический синдромом,
	Пансинусит
	Острый холецистит
	Бактериальная кишечная инфекция
	Тромбоз общей бедренной, наружной подвздошной вены
	Гиперосмолярный синдром на фоне наркотического опьянения
	Гнойный гестационный пиелонефрит с формированием апостематоза

Рисунок 6.7 – Преодоленные причины МС по причине ЭГЗ

Заслуживает внимания вышеуказанное отсутствие значимых неблагоприятных гестационных предикторов разрыва матки при отсутствии и наличии рубца. Несмотря на аналогичную всей когорте позднюю среднюю явку в ЖК (15,38±11,16 недель), не было женщин, не наблюдавшихся в ЖК. В целом частота различных осложнений гестации была невысокой (нарушение вагинального биоценоза у 1/5, угроза невынашивания у 1/5, ЖДА у 1/10, нарушение маточно-плодово-плацентарной гемодинамики к 1/20). Оказание медицинской помощи только в стационаре третьего уровня, ресурс мегаполиса, позволяющий своевременно диагностировать разрыв, применить кровесберегающие технологии и хирургический гемостаз, объясняет выживание женщин с острой массивной кровопотерей, вплоть до геморрагического шока (до 6000 мл). Однако разрыв матки порождал сомнения: имела ли место «акушерская

агрессия», особенно при наличии рубца. Толщина нижнего маточного сегмента в проекции рубца на матке перед родоразрешением около 0,6 мм предполагала риски разрыва, но слабая и незначимая положительная корреляционная связь с объемом кровопотери ($r=0,33$, $p>0,05$) нивелировала бы градус гипотетической дискуссии. Более того, большей толщине рубца соответствовал больший объем кровопотери, что подтверждало низкую информативность данного критерия в оценке риска кровотечения, в том числе при разрыве матке [98]. Настоящее исследование не развенчало двойственность дефиниции разрыва матки - маркера акушерского травматизма, обусловленного затрудненными родами включая и фактор риска массивной кровопотери. Но разрыв матки, заявленный ВОЗ как потенциально угрожающее жизни осложнение, при ресурсе Московского мегаполиса не исключал риск развития УЖС, но исходом критерием NM становилось кровотечение, но не гистерэктомия или др.

6.5 Преэклампсия: сценарий необратимости

Тяжелая преэклампсия – осложнение беременности с высоким риском угрозы жизни, состояния NM, сохраняет лидирующие позиции по причинам материнской смертности (МС) во всем мире, включая развитые станы [100, 111, 197, 378]. ПЭ традиционно относится к гипертензивным расстройствам во время беременности, в родах и послеродовом периоде, но в ее дефинициях [18, 73, 346], в международной классификации болезней 11 пересмотра в том числе (код JA24) [125], помимо АГ, при наличии протеинурии, указываются другие, не менее значимые маркеры – вновь возникшая материнская органная дисфункция (только тромбоцитопения, или повышенный в сыворотке крови уровень креатинина или печеночных трансаминаз, или неврологическое состояние, или ЗРП. Не исключается атипическое течение ПЭ – без АГ, с дебютом ранее 20 недель, с отсутствием протеинурии и др. [72, 219, 276]. Рост частоты раннего дебюта ПЭ (до 34 недель беременности) обосновал дифференцировку ПЭ «раннюю» (Early-onset) и преждевременную (Preterm) (FIGO, (The International Federation of Gynecology and Obstetrics, англ. - Международная федерация акушеров-

гинекологов, 2019), регламентирующую скрининг и профилактику ПЭ, начиная с в первого триместра беременности [346]. Ранняя манифестация и атипичная клиническая картина ПЭ признаны одной из ключевых причин ее несвоевременной диагностики и риска прогрессирования в тяжелые формы, непредотвратимой МС [81, 101, 325]. Возможность высокоточного прогноза ПЭ, обосновывающего ее эффективную профилактику, является поводом острой полемики во всем мире [55, 69, 159, 298]. Эффективных моделей прогноза исхода УЖС по причине МС до настоящего времени нет; с учетом ресурса мегаполиса – тем более.

Рост частоты раннего дебюта ПЭ (до 34 недель беременности) обосновал скрининг и профилактику ПЭ, начиная с первого триместра беременности [346]. Ранняя манифестация и атипичная клиническая картина ПЭ признаны одной из ключевых причин ее несвоевременной диагностики и риска прогрессирования в тяжелые формы, непредотвратимой МС [81, 110, 111, 325]. В настоящем исследовании представилось возможным установить клинические и лабораторные «точки отсчета» транзита тяжелой ПЭ в угрожающее жизни состояние с одним из исходов исходом.

Пресловутая трудность своевременной диагностики ПЭ, несмотря на тяжесть [55, 159, 241, 315], объяснялась отсутствием «классических» симптомов ПЭ или ее атипичным течением. Действительно, по нашим данным, лидирующее количество женщин, независимо от исхода, МС или NM (81,82% и 94%, p=0,15), сопоставимо были доставлены бригадой скорой медицинской помощи (СМП), но в плановом порядке поступили всего 9,09% и 4% (p=0,65), единичные женщины с каждым исходом обратились в приемный покой ПЦ самостоятельно (p=0,3). В унисон с исследователями, доказывающими вероятность начального бессимптомного течения тяжелой ПЭ [81, 110] отмечено, что у 16,39% от общего числа женщин (22,73% с МС и 15% NM, p=0,57) при поступлении в ПЦ отсутствовали жалобы, характерные для ПЭ, и отражали только «акушерские» аспекты: начало регулярной родовой деятельности, излитие околоплодных вод и проч., а в направляющей медицинской документации СМП и в истории родов

при поступлении в ПЦ отсутствовали сведения о ПЭ. Степень тяжести общего состояния при поступлении в ПЦ была расценена как удовлетворительная, что не исключает дефекты диагностики и в условиях Московского мегаполиса.

Известный риск молниеносного прогресса ПЭ в УЖС [18, 112] подтвердился наличием критериев NM [197] уже при поступлении в ПЦ, но менее чем у 10% пациенток когорты, а медиана временного интервала от поступления в ПЦ до исхода в УЖС, включая фатальный, не превышала 24 часов. Настоящее исследование подтвердило невозможность эффективной профилактики и своевременной диагностики УЖС по причине ПЭ в связи с поступлением женщин в ПЦ в стадии, когда тяжелые функциональные и полиорганные нарушения приблизились к точке невозврата или пересекли ее (Рисунок 6.7), и родоразрешение уже не предотвращает потенциально необратимые осложнения ПЭ.

Согласуясь с известными рисками развития 44% эклампсий в послеродовом периоде [18], нами значительно расширен спектр осложнений ПЭ, прогресс которых в УЖС произошел после родоразрешения (Рисунок 6.7). Это очень важно, так как недооценка рисков чревата МС в послеродовом периоде [96, 100, 323]. Согласно данным FIGO [346], у женщин с ПЭ первостепенной причиной МС среди других (ПОНРП, HELLP-синдром, острый отек легких, РДС и острая почечная недостаточность) является внутримозговое кровоизлияние) [73]. Полученные данные значительно расширяли диапазон осложнений: до родоразрешения МС была сопряжена с эклампсией и неконтролируемой значительной АГ (200/100 мм.рт.ст. и выше); а после родоразрешения – как с эклампсией, так и с ОНМК, ОРДС, отеком головного мозга, и у 1/2 – полиорганной недостаточностью. HELLP-синдром в Московском мегаполисе оставлял большой шанс выживания, и не был сопряжен с МС (p=0,29). Это поддерживает полемику о его причастности/непричастности к ПЭ [193].

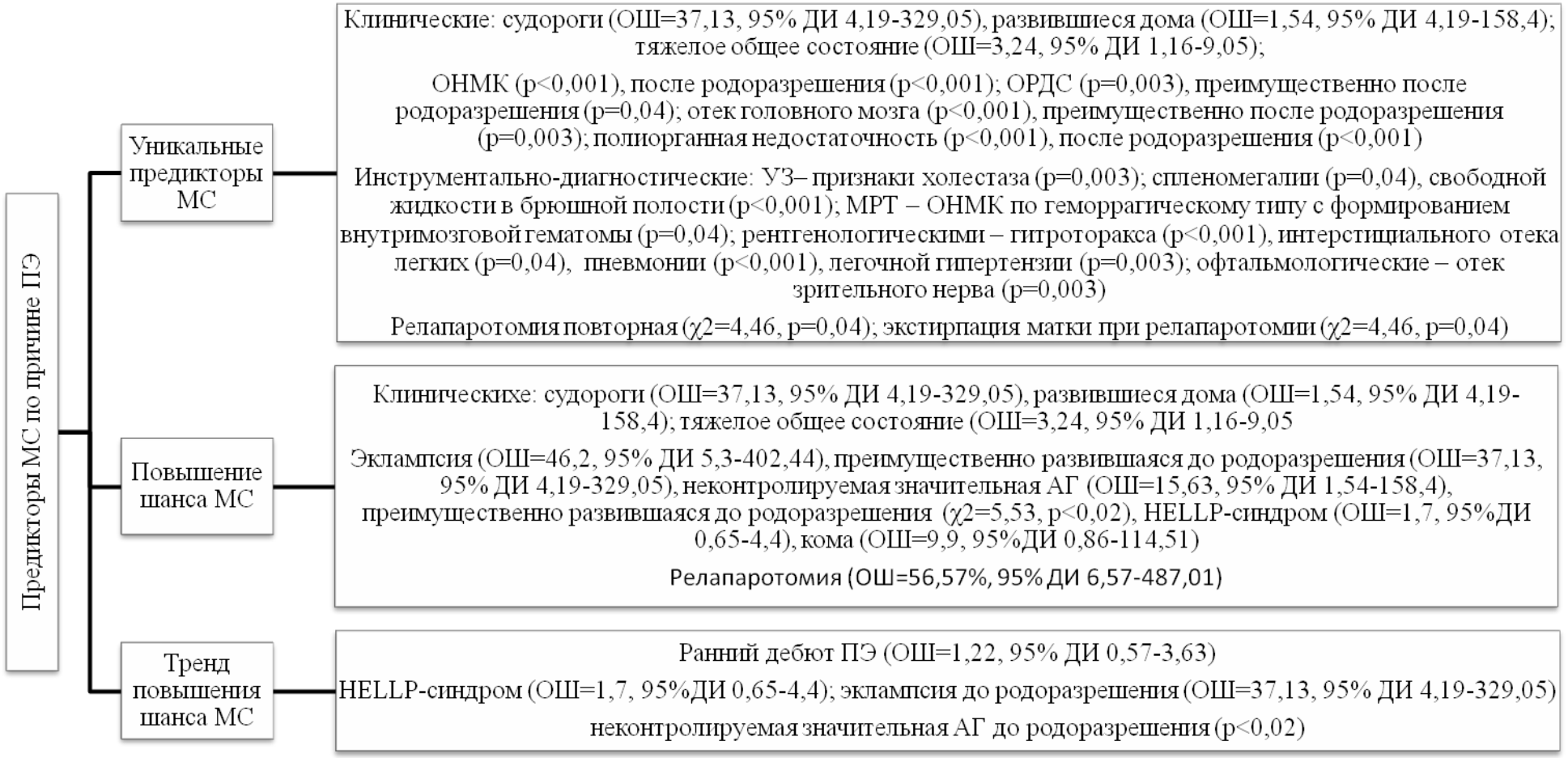


Рисунок 6.7 − Предикторы МС по причине ПЭ

Несмотря на то, что тяжелая ПЭ не являлась абсолютным показанием к родоразрешению путем операции кесарева сечения (КС) [24], тяжесть состояния матери или плода, отсутствие условий для преиндукции родов, ПОНРП потребовали абдоминального родоразрешения большинства женщин (80%), но сопоставимой для умерших и выживших (p=0,88). Вопреки тяжелому течению ПЭ, высоким рискам коагулопатии [346], кровопотеря при родоразрешении путем КС была сопоставима при МС и NM (719,05±473,15) мл и 592,31±217,55 мл, p=0,07), и ПОНРП произошла только у 3% выживших (кровопотеря 800-1200 мл). Настоящее исследование не установило ожидаемой сопряженности кровотечения с фатальным исходом УЖС по причине ПЭ, но подтвердило губительность релапаротомии и экстирпации матки – факторов, решающих неблагоприятный исход.

Краеугольным камнем прогнозирования и диагностики тяжелой ПЭ сохраняется многоплановость проблем: полифункциональность нарушений, вероятность атипического течения ПЭ, отсутствие «пороговых» для МС значений лабораторных маркеров.

Принципиально важной с практической точки зрения представляется глобальная полемика касательно АГ при ПЭ. Согласно всем клиническим протоколам [18], ПЭ отнесена к гипертензивным расстройствам при беременности, и АГ, соответственно, признана ее облигатным маркером. Однако современные исследователи убедительно доказывают риск тяжелого течения ПЭ у нормотензивных женщин [92, 193, 315]. Нами показано, что АГ не является обязательным предвестником МС, и частота выявленного АД сист. 140 мм.рт.ст. и более уступала таковому выживших (p<0,001), как и АД диаст. 90 мм.рт.ст. и выше (p<0,001). Данные касательно протеинурии, напротив, влились в общемировой скепсис относительно ее диагностической значимости в оценке тяжести ПЭ. Но настоящее исследование показало, что она прогностически не значима и в дифференцировке исхода УЖС (p>0,05).

На основании дискриминантного анализа, обосновывающего высокоточные модели прогнозирования исхода, нам удалось выявить совокупность

разноплановых маркеров: кардиоваскулярных – (АД диаст. до госпитализации и АД сист. при поступлении; точность 92,21%) и лабораторных, отражающих коагуляционную/гематологическую, почечную, печеночную, кардиоваскулярную дисфункции, обусловленной ПЭ (при поступлении – значения гемоглобина, тромбоцитов, креатинина, АлТ, АСТ, ЛДГ, билирубина, фибриногена крови, протеинурии (точность 100%) (Рисунок 6.8).

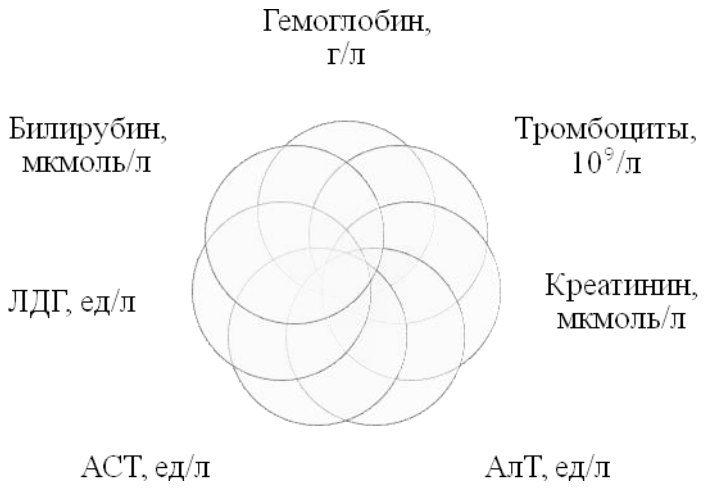


Рисунок 6.8 – Предикторы (комбинация) исхода УЖС по причине ПЭ

Более того, идентифицированы лабораторные критерии «невозврата» УЖС по причине ПЭ. Вызывает озабоченность несоответствие некоторых из них не только критериям (значениям) NM, либо непричастность к ним вообще. Это означает, что необратимый исход УЖС возможен при значениях, не достигших критериев NM (Рисунок 6.9).

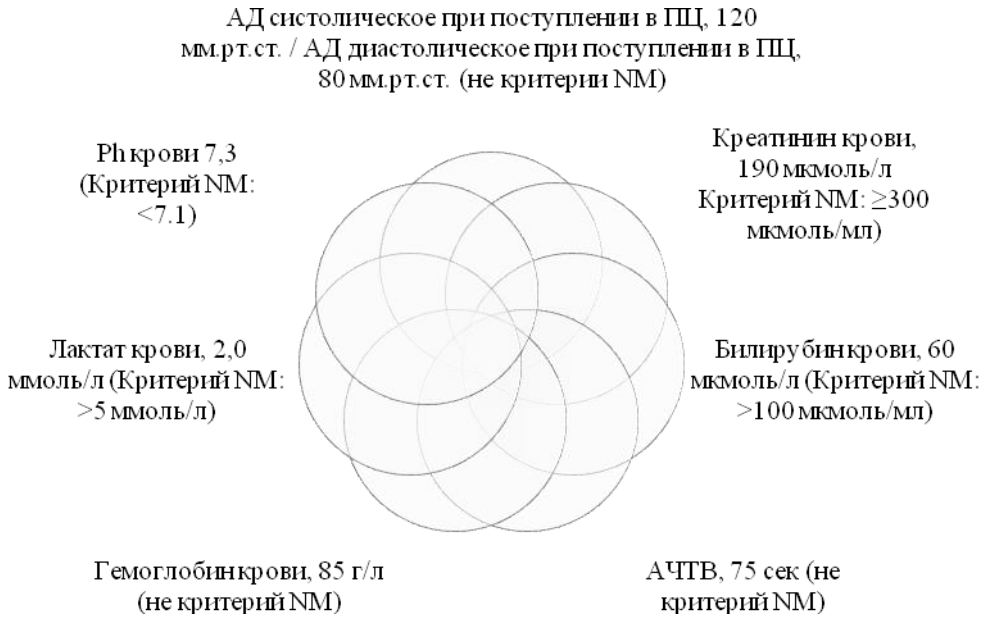


Рисунок 6.9 – Предикторы (индивидуальные показатели при поступлении) исхода УЖС для матери по причине ПЭ

Представленные на Рисунке значимые предикторы МС – АЧТВ выше 75 с и гемоглобин ниже 85 г/л – к критериям NM, декларированными ВОЗ, не относятся. Относительно тяжелого ацидоза, границей которого по ВОЗ является pH < 7.1, показана невозможность гарантированно предотвращать МС при ph крови менее 7,3, в том числе и в Московском мегаполисе. Полученные данные обосновывают важность клинического мышления каждого врача, понимания им значения каждого диагностического маркера в отсутствие абсолютно точного прогнозирования рисков фатального исхода при величинах вне диапазонов NM. В отличие от имеющихся в мире данных, показана непредотвратимость МС даже в условиях Московского мегаполиса женщин от 18 до 45 лет (естественное зачатие), начиная с 24 недель беременности (50% – до 34), при АД менее 160/100 мм.рт.ст., динамики уровне тромбоцитов (исходном уровне 10,0 - 362,0 10^9/л) – кратность изменения = 0,04 − или ее отсутствия, увеличения уровня креатинина (33,0 до 349,5 мкмоль/л) в 9,47 раз, билирубина (5,0 - 104,0 мкмоль/л) в 1,56-24,63 раз, АлТ (8,7 - 807,0 ед/л) в 1,0-318,8 раз, АсТ (15,0 - 1238,0 ед/л) в 1,68-429,53 раз, ЛДГ (568,4-2315,0 ед/л) в 2,79-9,89 раз. Отсутствие патогномоничных жалоб

при удовлетворительное общее состоянии имело место у 22,73% женщин. Возможность прогнозирования NM (более 80%), вероятно, отражает «остаточный ресурс организма» - повернуть «вспять» предельно тяжелые нарушения функции жизненно важных органов. Это поддается математической интерпретации в виде функции (уравнения логистической регрессии). Аналогичной возможности высокоточного прогноза МС не получено.

Анализ исхода УЖС по причине ПЭ для второго пациента – плода – не перевернул представления об известных перинатальных рисках, но показал тренд на повышение шанса, а не значимую сопряженность МС с антенатальной гибелью плода (ОШ=2,1, 95% ДИ=0,5-8,85) или его ЭНМТ (ОШ=1,82, 95% ДИ=0,44-7,48). Весомым дополнением к имеющимся сведениям о патогенезе нарушений мать-плод при ПЭ показана сопряженность антенатальной гибели плода с разноплановыми диагностическими критериями матери с УЖС (Рисунок 6.10).

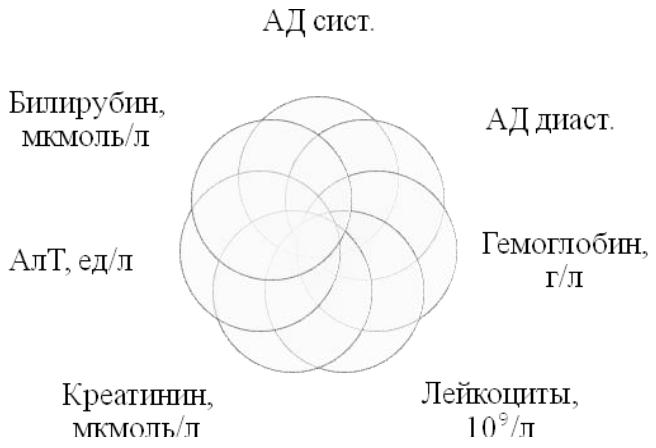


Рисунок 6.10 – Материнские предикторы (комбинация) исхода для плода (показатели при поступлении) при УЖС по причине ПЭ

Установлено, что фатальный исход плода ассоциирован с неспособностью кардиоваскулярной системы матери (АД сист. (менее 40 мм.рт. ст., p=0,04) и АД диаст. (менее 30 мм.рт. ст., p=0,03) обеспечить нормальную перфузию плаценты; низкий уровень гемоглобина (менее 70 г/л, $\chi 2$=7,12, p=0,008) – доставку кислорода. Впервые предикторами антенатальной гибели плода представлены значения лейкоцитов крови (более $23*10^9$/л, $\chi 2$=9,48, p=0,002) и креатинина (более

210 мкмоль/л, $\chi 2=9,38$, $p=0,002$). Подтверждена значимость длительной плацентарной недостаточности в крайне тяжелом исходе для плода. ИАЖ менее 3,0 при УЖС оказался высоковероятным предиктором антенатальной его гибели ($p=0,01$).

Таким образом, настоящее исследование показало невозможность преодоления всей обусловленной ПЭ МС, невзирая на ресурс Московского мегаполиса. Отчасти – по причине предельной сложности ее прогнозирования до развития тяжелой полиорганной дисфункции, клинико-лабораторным показателям, относящимся не только к критериям NM, но и тяжелой ПЭ. Значимым акцентом показано критическое нарушение функции печени, по значимости риска МС конкурирующее со значительной АГ, необходима её диагностика на начальной стадии. С учетом вероятного бессимптомного течения, раннего дебюта, риска молниеносного и неуправляемого прогресса ПЭ, очевиден приоритет своевременного родоразрешения, не допускающий прогресса осложнений ПЭ, развития УЖС, МС.

6.6 Экстрагенитальные заболевания: сценарий необратимости

Первостепенной причиной МС в мире являются непрямые акушерские причины [376]. Дамокловым мечем современного мира является социально-экономический фактор, приводящий к угрожающим жизни состояниям, NM (NM) и МС [104, 280, 344]. Современные исследования представляют сведения о клинико-социальных корреляциях NM с уровнем дохода ниже черты бедности, проживанием в городе/селе, уровне образования, принадлежности к кастам, семейным положением, возможностью антенатального наблюдения [198]. В ракурсе настоящего исследования необходимо отметить, что в РФ выделяют социально значимые заболевания, к которым относят туберкулез, инфекции, передаваемые преимущественно половым путем, гепатит В, С, болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), злокачественные новообразования, сахарный диабет, психические расстройства и расстройства поведения, болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением [79].

Неискоренимыми факторами социального неблагополучия остаются домашнее насилие, потребление алкоголя, седативных, ингаляционных средств, табака [273]. Ограниченные возможности диагностики угрожающих жизни состояний, оценки критериев NM, декларированных ВОЗ [197], в странах с ограниченными ресурсами, являются причиной требования их адаптации к реальным условиям [136]. Страны с высоким уровнем развития не являются исключением аналогичных факторов социального риска для беременных. Пристальному наблюдению подлежали: проживание в Англии в течение года; трудности с английским языком, жилищные проблемы (задолженность по аренде, временное жилье, отсутствие поддержки от партнера, семьи, друга; курение, злоупотребление наркотиками, в том числе в семье; злоупотребление алкоголем; психические заболевания; возраст беременной/партнера до 20 лет требуют «поддержки беременных социального риска (англ. - Lay Support in Pregnant women with Social risk (ELSIPS) [198]. В указанном Британском рандомизированном контролируемом исследовании весьма важными равнозначными факторами социального риска оказались индекс массы тела (ИМТ) 18 и менее или 35 и более, позднее, свыше 18 недель гестации антенатальное наблюдение, пропуск 2 визитов к врачу/акушерке до 28 недель беременности и др. В Московском мегаполисе социальное неблагополучие играет доминирующую роль практически во всех случаях МС [92]. Неблагоприятные условия жизни, социально-экономические условия жизни численно превосходят прямые причины (осложнения беременности и родов), создают неравные возможности безопасного материнства, представляют угрозу здоровью и жизни матери и плода/новорождённого. За последние десятилетия социальный фактор все чаще становится опосредованной причиной МС: отсутствие диспансерного наблюдения в женской консультации (ЖК), миграция, наркомания алкоголизм, ВИЧ — СПИД, гепатит С, смерть «дома» [103].

Настоящее исследование объединило изложенные сведения, представило вариабельность и беспрецедентную тяжесть ЭГЗ, приведшим к УЖС в

акушерстве. Рисунок 6.11 демонстрирует невероятно высокую частоту заболеваний, еще несколько десятилетий назад не мыслимую у беременных.

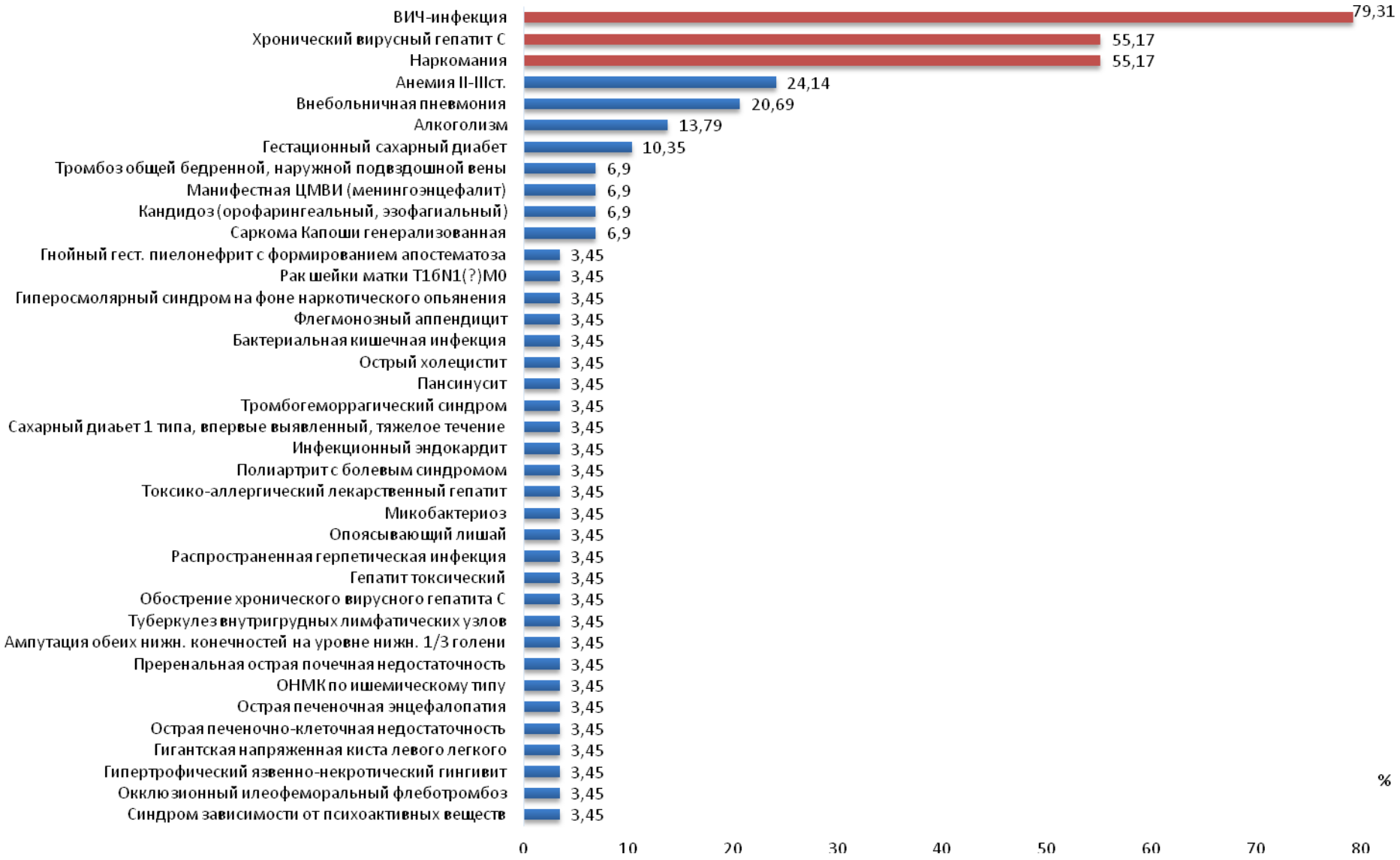


Рисунок 6.11 – Спектр ЭГЗ женщин Московского мегаполиса с УЖС

Более, чем ½ женщин с ЭГЗ страдали ВИЧ-инфекцией, вирусным гепатитом и наркоманией (столбцы выделены красным цветом) со всеми вытекающими последствиями. Доля женщин с алкоголизмом (13,79%) меркнет в сравнении с ними. И совсем мизерной долей представлены ЭГЗ, традиционно рассматриваемые как потенциальная угроза беременности [27, 30, 33, 45, 100]. Нами показан риск женщины не перенести испытания беременностью при наличии ЭГЗ вследствие кардиоваскулярной и печеночной дисфункции (Рисунок 6.12).

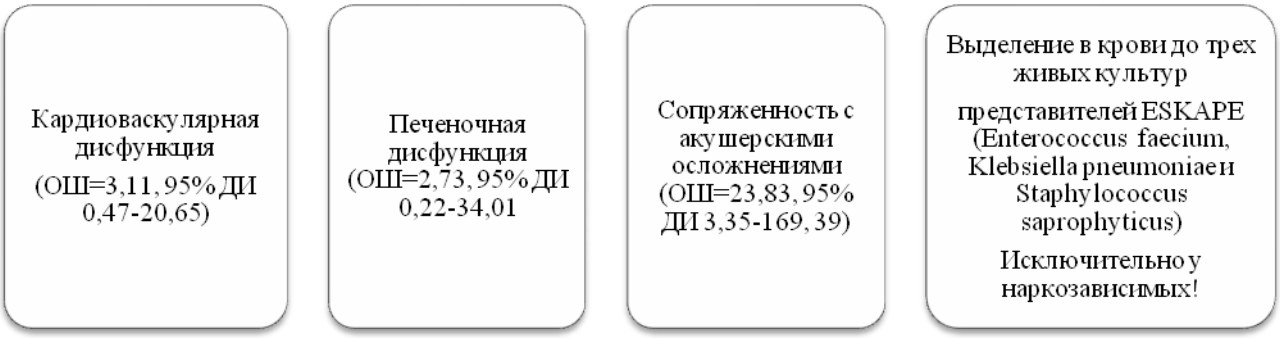


Рисунок 6.12 – Факторы, сопряженные с трендом на повышение шанса МС

Как указывалось ранее, умершие от ЭГЗ женщины едва дотягивали до рассчитанного нами порогового срока – 23 недель, когда ожидаемый срок манифестации кардиоваскулярной дисфункции значительно выше - 28-32 нед [27, 215]. Развитие акушерских осложнений сокрушало остаточный адаптационно-регуляторный ресурс женщины, переводя УЖС к необратимому исходу. Мощнейшим фактором риска показано выделение в крови чрезвычайно резистентных патогенов группы ESKAPE. И вновь отмечена сопряженность ЭГЗ с наркоманией, неотрывного сателлита МС в московском мегаполисе.

С учетом вышесказанного становятся предсказуемыми клинико-лабораторные предикторы МС, отсекающие шанс выживания при УЖС по причине ЭГЗ (Рисунок 6.13).

Рисунок 6.13 − Предикторы МС по причине **ЭГЗ**

И если абсолютное или относительное доминирование кардиоваскулярной или респираторной дисфункции ожидаемо, то сопряженность МС с дисфункцией печени и уровнем АСТ крови более 200 Ед/л объяснима с учетом лидерства ВИЧ-инфицирования с соответствующей длительной фармакотерапией, вирусного гепатита и наркомании (преимущественно поли-).

По аналогии с ПЭ мы предполагали сопряженность исхода УЖС по причине ЭГЗ с динамикой гематологических показателей (кратностью увеличения тромбоцитов, лейкоцитов, гемоглобина, гематокрита, АЧТВ, ПТВ, фибриногена, АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина, мочевины). Наши ожидания не оправдались, в том числе и для наркозависимых.

Настоящее исследование изменило представление об универсальной и высокой сопряженности экстирпации матки и/или релапаротомии с МС. Радикальным отличием УЖС по причине ЭГЗ от ПЭ явилось выживание всех женщин, перенесших экстирпацию матки и/или релапаротомию. Явилось это отражением ресурса Московского мегаполиса или повсеместного тренда, ответить сложно в связи с отсутствием таковых данных.

Исход УЖС по причине ЭГЗ для новорожденных у женщин, перешагнувших гестационную границу «выкидыша», в условиях Московского мегаполиса не был сопряжен с антенатальной гибелью, но доля маловесных превышала 80%. Таким образом, ЭГЗ, развившаяся задолго до наступления

беременности, подтвердила не только угрозу жизни матери, но и неутешительную перспективу ребенку.

Настоящее исследование показало, что ресурс мегаполиса позволяет преодолеть МС женщин с крайне тяжелой ЭГЗ и социальным неблагополучием, 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 и функциональных нарушений, ограничивают возможность предотвращения МС. «Медицина бессильна» - эти горькие слова, к сожалению, применимы к этой характерной для всех мегаполисов ситуации: возможности родовспоможения и реанимации практически исчерпаны, а радикальное искоренение наркомании, алкоголизма, нищеты и др. вредных факторов среды обитания пока не прогнозируется в самых оптимистичных футурологических исследованиях.

6.4 Особенности транзита УЖС в исход

Кульминацией настоящего исследования явилось моделирование высоковероятного сценария транзита тяжелых УЖС в один из исходов по конкретной причине. Несмотря на многолетний глобальный опыт, аналогичных сведений в литературных и научных базах данных нет.

В первую очередь обращает внимание крайне широкий диапазон сроков беременности при УЖС (от малого до 41 недели (32,77±6,58 недель), но значительно более низком при фатальном исходе (28,74±9,49 и 33,55±5,56 недель, p=0,000002). Несмотря на известный и подтвержденный нами повышенный шанс МС при соответствующем выкидышу сроке беременности (ОШ=3,52, 95% ДИ 0,76-16,19), установлено конкретное пороговое значение менее 14 недель ($\chi 2$=18,55, p=0,00002), что увеличивает необходимость диспансерного наблюдения в ЖК преконцепционно и с ранних сроков, прогнозирование рисков развития УЖС, своевременной диагностики осложнений и госпитализации.

При УЖС по причине ЭГЗ срок беременности, перекликаясь с более молодым возрастом, был наименьшим в когорте (25,52±9,42 недель; шанс МС значительно увеличивался при сроке менее 23 недель). ЭГЗ и СОА (29,25±7,12 недель) представлены причинами, манифестирующими в самые ранние сроки беременности, демонстрируя прогрессирующее истощение адаптационно-регуляторных механизмов на фоне имеющейся хронической заболеваемости. Трудно судить, является ли это универсальной тенденцией в Московском мегаполисе, так как аналогичных исследований в открытом доступе нет.

К сожалению, неиссякаемый банк мировых данных аккумулирует результаты многодесятилетних исследований тяжелых акушерских осложнений, их прогнозирования, диагностики, лечения. Но грань, разделяющая два исхода - NM и МС, определяемая возможностями организма женщины и ресурсом медицинской помощи, четко не очерчена. Поэтому в свете современных мировых устремлений считаем заслуживающим внимания прослеженный в Московском мегаполисе вероятный сценарий прогресса тяжелых акушерских осложнений в УЖС с одним из исходов по конкретной причине.

6.7 Септические осложнения в акушерстве: сценарий необратимости

Известно, что сепсис представляет собой максимальную степень генерализации инфекции, приводящей к полному истощению и неспособности иммунных сил организма ее локализовать, к системному ответу на воспаление, полиорганной недостаточности [16, 100, 138, 238]. СОА вызваны 11% случаев МС в мире. Этот процент выше в странах с низким и средним уровнем экономического развития (13,7% в странах Южной Азии, 10,3% в странах, расположенных к югу от Сахары, в сравнении с 4,7% в экономически развитых государствах) и увеличивается во всем мире [342]. Современные достижения в медицине, особенно в условиях высоких ресурсов, позволяют отнести сепсис к потенциально предотвратимым причинам прямой МС [358] с возможностью исхода в ситуацию [197], хотя и неравной в различных странах [192, 266, 348, 369], федеральных округах РФ [7]. В РФ истинная частота разных исходов сепсиса

неизвестна [100], имеются расхождения даже в статистических данных федерального уровня, публикуемых Минздравом РФ и Росстатом [61].

Унифицированной причиной тяжелых акушерских осложнений признан сепсис или обобщенно – тяжелая генерализованная инфекция, но, к сожалению, ВОЗ в классификации NM не детализирует структуру СОА. Московский мегаполис отличился значительно более узким спектром осложнений, чем представлен в современных клинических протоколах по СОА, и тем более, в рекомендациях ВОЗ [197], обусловивших УЖС. Нами конкретизированы нозологические СОА, угрожающие жизни женщины в Московском мегаполисе, отличающиеся от аналогичных в других территориях [7, 61]: послеродовой сепсис (О85), септицемия неуточненная (А41.9), инфекция половых путей и тазовых органов (О08.0), инфекция хирургической акушерской раны (О86.0), (О41.1) инфекция амниотической полости и плодных оболочек и синдром токсического шока (А48.3). Представлены границы возможностей мегаполиса по преодолению МС. Достижением Московского мегаполиса представлено искоренение МС по причине инфекции амниотической полости и плодных оболочек. Значительный шанс на выживание получают женщины с послеродовым сепсисом, септицемией неуточненной, инфекцией половых путей и тазовых органов и хирургической акушерской инфекцией. Непреодолимым препятствием остается синдром токсического шока. Нам представилось возможным выделить клинические уникальные предикторы МС в связи с СОА (Рисунок 6.14).

С акушерской точки зрения приковывает внимание равнозначность взаимосвязи фатального исхода и, казалось бы, не всегда объяснимыми факторами: экстирпации матки, ТЭЛА, или перипартальной кардиомиопатии, внутримозгового кровоизлияния и др.

Расширяя имеющиеся сведения [1, 7, 61, 138, 149, 269, 293, 342], нами показано, что в условиях Московского мегаполиса повышали шанс МС, но не являлись облигатными причинами следующие крайне тяжелые осложнения: септический шок (ОШ = 216,0; 95%-й ДИ: 17,66–2641,58), ДВС (ОШ = 36,0; 95%-й ДИ: 5,4–240,15) и пневмония (ОШ = 7,67; 95%-й ДИ: 1,51–38,98).

Релапаротомия, в отличие от экстирпации матки, при СОА была сопряжена с МС (ОШ = 6,71; 95%-й ДИ: 1,13–40,08), но оставляла шанс на выживание.

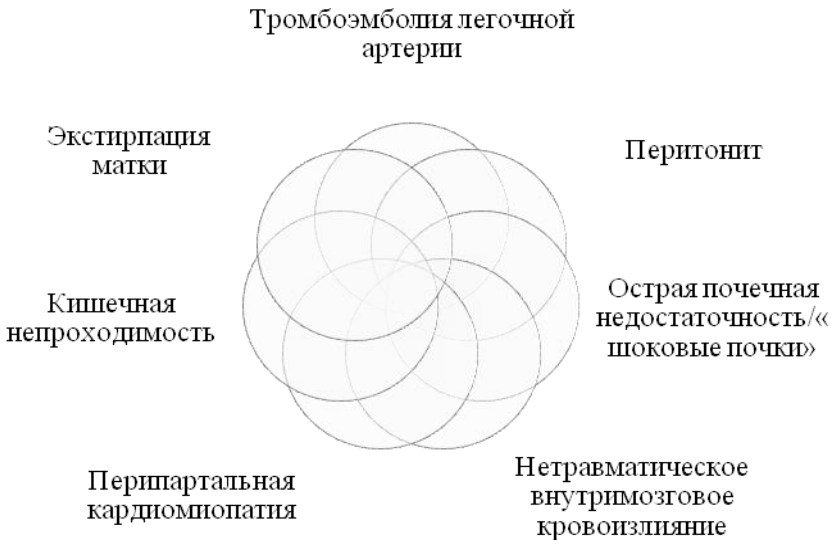
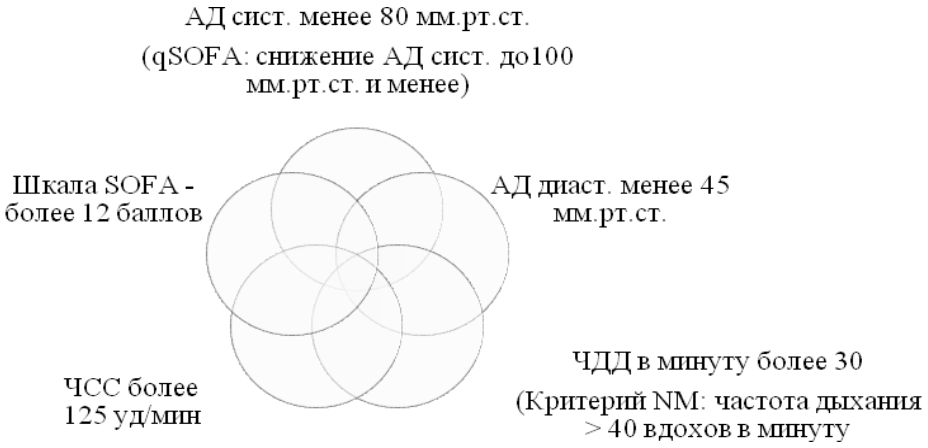


Рисунок 6.14 − Уникальные предикторы МС по причине СОА

Настоящее исследование показало возможности Московского мегаполиса сохранить весомый шанс выживания при несостоятельности рубца на матке (ОШ = 2,88; 95%-й ДИ: 0,21–39,68).

В перспективе своевременной реализации профилактических мер подтверждено известное [43, 108] повышение риска МС в сроке беременности менее 22 недель (по нашим данным, ОШ = 49,00; 95%-й ДИ: 4,74–506,62), но отмечен и иной гестационный интервал - более 37 недель (ОШ=4,10; 95%-й ДИ: 0,92–18,29). Необходимо подчеркнуть, что вероятность МС в связи с СОА повышало КС при доношенном сроке беременности (ОШ = 21,0; 95%-й ДИ: 1,83–240,53). Но наибольший риск был сопряжен с выкидышем (ОШ = 32,67; 95%-й ДИ: 3,12–342,4), что в который раз обосновывает роль диспансерного наблюдения беременной на ранних сроках беременности, своевременной оценки перинатальных рисков, диагностики СОА на начальном этапе. Но сопряженность с социальными конфаундерами, наркоманией, в частности, объясняет неуправляемость этой важной составляющей МС.

Несмотря на разнообразную структуру СОА и широкий диапазон срока беременности при их манифестации, нам удалось идентифицировать «универсальные» общеклинические предикторы необратимости УЖС (Рисунок 6.15).



.

Рисунок 6.15 − Универсальные общеклинические предикторы МС по причине СОА

Представленные на Рисунке 6.15 данные интересны, прежде всего тем, что данные предикторы значительно отличаются от критериев ССВО (наличие 2 или более симптомов: температура тела выше 38°С или ниже 36°С, тахикардия более 90 уд./мин, тахипноэ более 20 в мин или снижение парциального давления CO2<32 мм рт. ст.) или шкалы qSOFA (снижение АД систолическое ≤100 мм рт. ст.; увеличение частоты дыхания ≥22 дыханий/мин; нарушение сознания по шкале Глазго <15). К тому же, частота выявления кардиоваскулярных и респираторных маркеров органной дисфункции qSOFA у умерших и выживших оказалась сопоставимой (p>0,05), а оценки неврологической дисфункции по шкале Глазго <15 баллов не было вообще. Температура тела — непререкаемый критерий СОА ведущих мировых руководств [43], «Системы раннего предупреждения» (англ. Early Warning Systems, EWS) [190, 342] – оказалась неинформативной для прогнозирования исхода. ССВО оказался статистически незначимым предиктором исхода УЖС ($\chi 2 = 3,57$; $p = 0,06$), однако при МС диагностирован у абсолютного большинства женщин, при NM – у 64%. К сожалению, аналогичных

дифференцирующих исход УЖС исследований в современной литературе не найдено. Это, возможно, проливает свет на понимание резервов женского организма при противостоянии МС, но не позволяет оценить вклад ресурса Московского мегаполиса.

В объективный прогноз исхода УЖС по причине СОА значимый вклад внесли установленные лабораторные гематологические маркеры, весьма расширяющие общепринятые стандарты оценки тяжести СОА. Так, традиционная Шкала SOFA оценивает тяжесть СОА, но не исход УЖС. И, помимо респираторной (PaO2/FiO2, мм рт. ст.), сердечно-сосудистой (гипотензия) и неврологической (шкала комы Глазго) дисфункции, оценивается нарушения коагуляции, но исключительно по уровню тромбоцитов, и почечной дисфункции – по креатинину (мг/дл). Нами значительно расширен спектр гематологических предикторов (Рисунок 6.16).

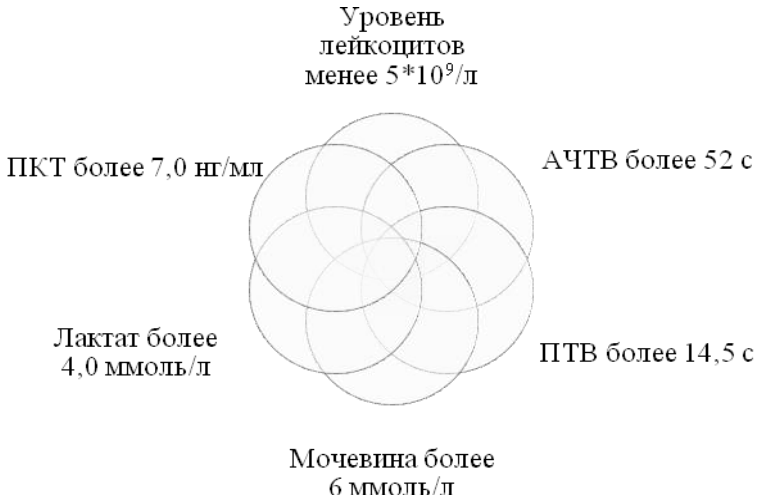


Рисунок 6.16 – Гематологические предикторы МС УЖС по причине СОА

Кроме того, в Московском мегаполисе риск МС оказался сопряженным с уровнем лактата более 4,0 ммоль/л. Данный результат в 2 раза превышал критерий септического шока [43] – > 2 ммоль/л, но был ниже критерия NM – > 5 ммоль/л, что в который раз демонстрировало обобщенность и условность любых классификаций. Отметим, что современные исследования доказывают значимость лактата в регуляции сократительной активности матки путем опосредованной

через GPR81 (G-протеин-связанный рецептор, англ. - G protein-coupled receptor) модуляции (подавления ключевых провоспалительных генов) воспаления в миометрии [239], раскрывая новую связь между анаэробным гликолизом и воспалением матки, а также перспективы использования агонистов GPR81 для ослабления воспалительных реакций при ПР. Уровень лактата венозной крови рассматривают как маркер нормальной и осложненной родовой деятельности, с возможно сопоставимыми значениями при наличии инфекции и ее отсутствии [320]. Его значимость уникальна при оценке тяжести сепсиса [43, 108, 138, 342] и других критических состояний [113, 350]. Настоящее исследование, безусловно, подтвердило высокую дифференцирующую (p=0,007) и предиктивную ценность данного маркера при прогнозировании исхода угрожающих жизни СОА.

Несмотря на то, что ПКТ является не общепризнанным высокоинформативным маркером сепсиса [238], прогностическая модель исхода угрожающих жизни СОА характеризовалась высокой точностью для МС- 75%, для NM – 97,62%, предъявив критическое значение - 7,0 нг/мл, значительно превышающее критерии сепсиса.

По аналогии с ПЭ, нами обозначена предиктивная кратность увеличения конкретных гематологических показателей на пике тяжести общего состояния (относительно исходных значений) (Рисунок 6.17).

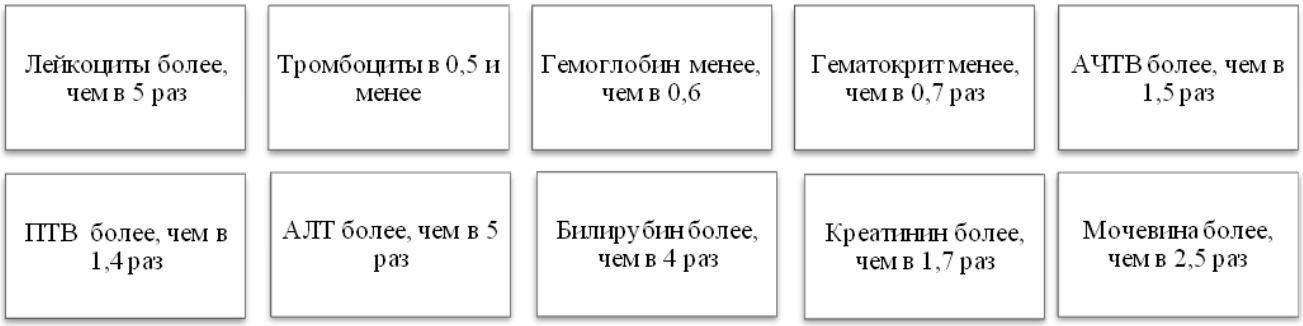


Рисунок 6.17 – Кратность увеличения (динамика) гематологических маркеров СОА, сопряженная с МС

Но, в отличие от ПЭ, размах диапазона динамики оказался намного меньше. Дискриминацию исхода УЖС по причине СОА определяют: сочетание параметров с точностью прогноза выше 90% (Рисунок 6.18).

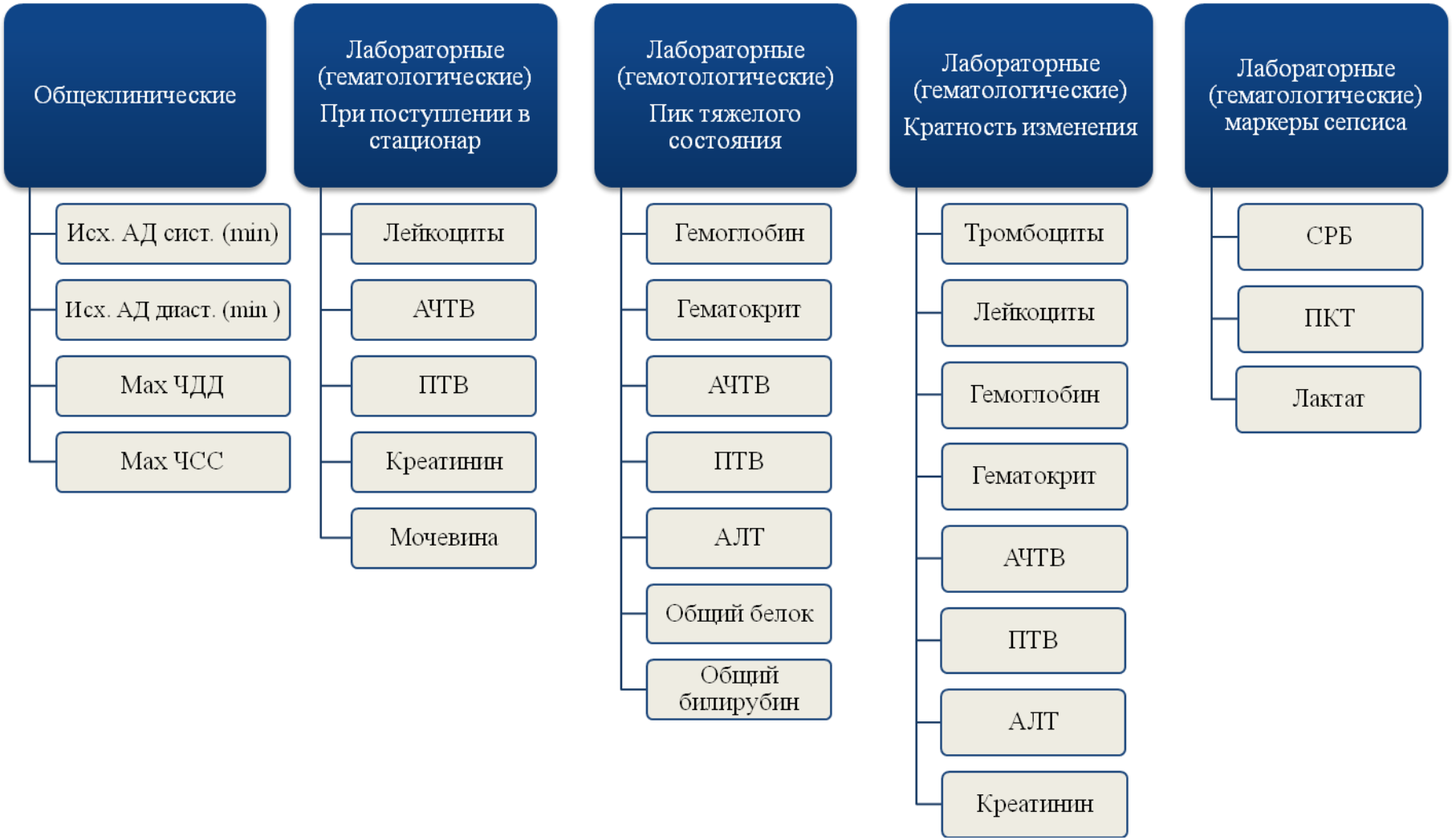


Рисунок 6.18 – Сочетание параметров, дискриминирующих исход УЖС по причине СОА

Считаем принципиально важным достижением настоящего исследования подтверждение безграничной вариабельности клинической и лабораторной репрезентативности и не универсальности патогенеза УЖС по причине СОА, не укладывающихся в стабильный диапазон. Но возможность дифференцировки исхода оказалась возможной благодаря маркерам, не учтенными ни в отечественном [43, 108], ни зарубежных [342] протоколах, не соответствующим критериям NM [197].

Настоящее исследование показало изменчивость предикторов исхода в динамике УЖС. Установленные совокупности предикторов, различные для начала или пика тяжести состояния, олицетворяют патогенез УЖС в его прогрессе. Сложность в том, что предикторы, лидеры меняются. Невозможно, опираясь на весь массив диагностических маркеров, предвидеть развязку УЖС. Отбирать значимую совокупность предикторов возможно благодаря дискриминантному анализу, автоматически, шаг за шагом. Клиницисту этот сделать самостоятельно, «на взгляд», нереально. Вот почему предлагаемые нами модели математического прогноза, чрезвычайно сложные по вычислению, но примитивные по применению, – подспорье ежедневной акушерской практике. Кроме того, имеющиеся в мире прогностические шкалы посвящены оценке тяжести состояния женщины при УЖС в акушерстве, включая СОА [149, 197, 269, 293, 327], но не их исходу.

Не менее значимым результатом исследования явилась идентификация возбудителей, сопряженных с исходом УЖС. Все современные исследования и протоколы направлены на выделение основных возбудителей гнойно-воспалительных заболевания в акушерстве и гинекологии [з, 194]. Известна непреклонная изменчивость инфекционных триггеров сепсиса и других тяжелых инфекций, но аналогичных данных по сопряженности с исходом нет- ни в территориях, ни тем более в условиях мегаполиса. Настоящее исследование показало, что некоррегируемым предиктором МС является выделение в крови женщин живых культур *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecium, Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter aeruginosa* (Рисунок

6.19), 4 из которых относятся к группе (шестерке) чрезвычайно резистентных к антибиотикам патогенам группы ESKAPE.

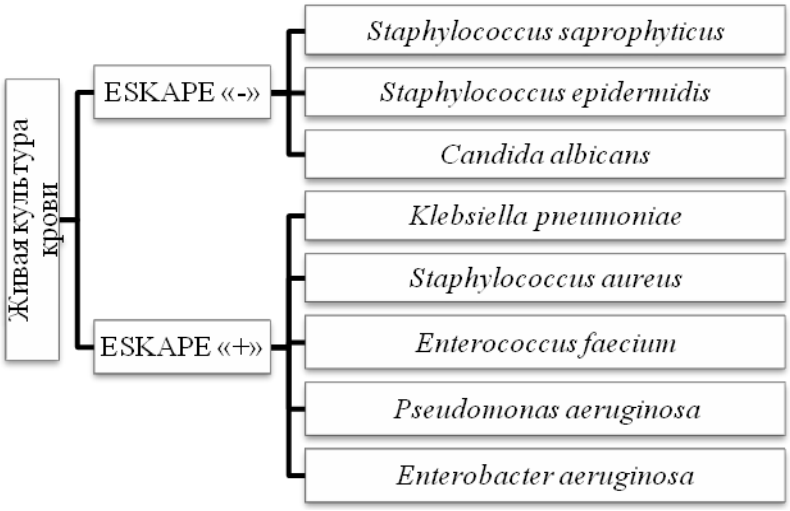


Рисунок 6.19 – Особенности живой культуры крови при СОА в Московском мегаполисе

В настоящем исследовании красной нитью следует сопряженность УЖС по двум причинам – ЭГЗ и СОА - с социальным неблагополучием. Особенностью МС по причине СОА явилось не только выделение до 3 микроорганизмов в крови, но и сопряженность этого факта с наркозависимостью (Рисунок 6.20), характерной для абсолютного числа умерших с СОА.

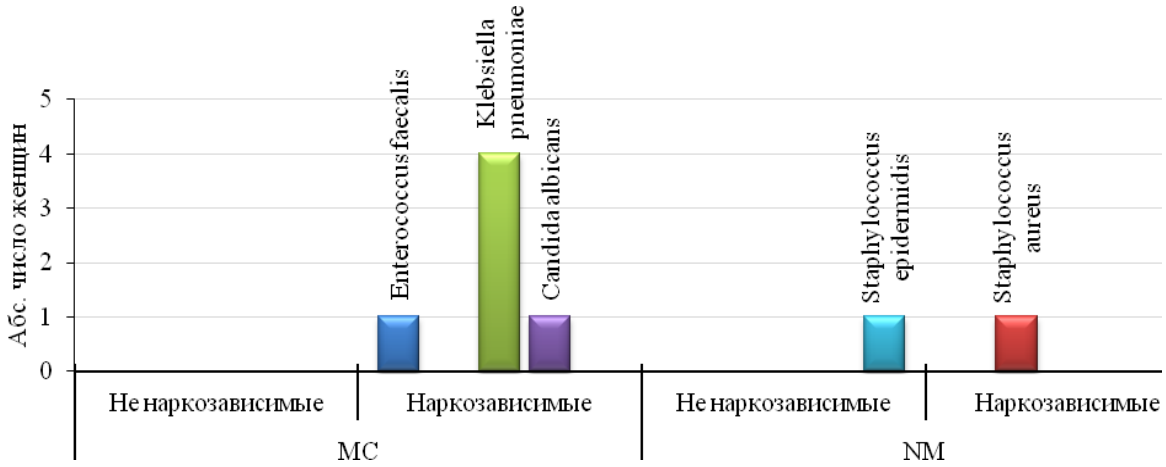


Рисунок 6.20 – Живая культура крови при СОА у наркозависимых и не зависимых

С микробиологической картиной перекликаются данные морфометрии последа. В отличие от имеющихся сведений, подробно излагающих барьерные свойства плаценты [218], нами впервые показана связь фатального исхода с отложением фибриноида в межворсинчатом пространстве плаценты (ОШ=24 (95% ДИ 2,14-269,12), гнойным децидуитом (ОШ=24 (95%ДИ 2,14-269,12) и гнойным хориоамнионитом (ОШ=11,75 (95% ДИ 1,26-85,17).

Но что удивительно: в отличие от ПЭ, крайне тяжелые осложнения УЖС матери и фатальный исход при СОА не сопровождались антенатальной гибелью плода. Хотя в мире известен синдром фетального воспалительного ответа, сопряженного с материнской инфекцией (Fetal Inflammatory Response Syndrome Associated with Maternal Infection) [163, 188, 270]. Показан тренд на повышение шанса МС при весе плода более 3600 г (ОШ=5,75, 95% ДИ 0,42-78,11), что порождает вопросы: связано ли это с изменениями в материнском организме при доношенном сроке беременности или зрелость плода, микробиота околоплодных вод и плацентарного комплекса и т.д. влияют на риски МС при СОА.

Таким образом, СОА, сохраняют угрозу жизни женщины, но материнская смерть (МС) потенциально предотвратима [269, 293, 358]. Крайняя гетерогенность СОА, отсутствие универсальных предикторов обосновывают сложности их диагностики [238, 327]. Ресурс мегаполиса позволяет исключить случаи материнской смерти (МС), обусловленной инфекцией амниотической полости и плодных оболочек, предоставляет возможность предотвратить МС вследствие послеродового сепсиса, септицемии неуточненной, инфекции хирургической акушерской раны, половых путей и тазовых органов, но бессилен при синдроме токсического шока. Ресурс мегаполиса продемонстрировал высокую эффективность в отношении предотвращения МС у женщин с угрожающими жизни СОА; обеспечил родоразрешение живыми плодами (78,57% экстремально недоношенных), и позволил сохранить всем женщинам в состоянии NM матку, потенциал естественной фертильности.

6.8 Кровотечение: сценарий необратимости

Акушерское кровотечение сохраняет глобальную угрозу здоровью и жизни женщины, не исключая стран высокого уровня экономического, социального, научно-технического развития [142, 177, 242]. Однако грандиозные успехи в борьбе с акушерским кровотечением и реанимации оставляют шанс «едва не умершей» женщине сохранить жизнь [197]. И современные исследования во всем мире скрупулезно и непрерывно изучают потенциальные факторы риска его развития, немедленно адаптируя меры профилактики. В обзоре литературе подробно освещена данная тема. Настоящее исследование не совершило революционных открытий и не предложило уникального метода профилактики либо немедленного купирования акушерского кровотечения. Но проанализированы очень важные аспекты, перспективные для заблаговременного предотвращения фатального кровотечения. А именно − прегравидарной подготовки и ведения беременности на ранних сроках, о чем до настоящих дней неустанно пропогандируется [80, 182, 207, 296]. Удивительно, но в Московском мегаполисе единственным уникальным предиктором МС от кровотечения было ожирение II и III ст. Удивительно, но парадоксом XXI века является сосуществующее «бремя материнского недоедания» [339] и новые парадигмы ожирения [5, 11, 115, 153] в рисках заболеваемости и смертности. Ожирение известно во всем мире как фактор риска не только МС в целом [173, 289, 360], но и по причине кровотечения [232]. Впервые показано, что ПОНРП - причина острой массивной кровопотери, при ИМТ более 25 тесно сопряжена с МС (p=0,01). Полученные данные подкрепляют и расширяют сведения о фатальных рисках ожирения женщин, требуют радикальных и эффективных мер по его искоренению.

Бьющим тревогу показан повышенный шанс МС при сроке беременности менее 22 нед. (ОШ=95, 95% ДИ 8,87–1017,103) и уникальный тренд на повышение шанса МС по причине кровотечения после выкидыша (ОШ=9,5, 95% ДИ 0,54-166,88). Данный результат отчасти свидетельствует о возможной неготовности (организационной, логистической, трансфузиологической и др.)

лечебного учреждения, отсутствии отработанных навыков немедленного противостояния массивной кровопотере - актуальная «проблема внутри проблемы» [96, 160, 166, 254].

Непредсказуемыми оказались такие экстраординарные причины МС, как ятрогенное повреждение подвздошной артерии (p=0,19) и разрыв аневризмы селезеночной артерии (p<0,001). Считаем, что даже в условиях Московского мегаполиса преодоление МС в условиях острой массивной кровопотери такого объема невозможно. Но сохраняющаяся МС вследствие трубной беременности (p=0,003) всегда оставляет недосказанность, сомнения в упущенных возможностях ее недопущения.

Неутешительным подтверждением глобального тренда показана неискоренимая сопряженность МС по причине кровотечения именно с экстренным КС (p=0,02), подтверждены известные риски. К сожалению, широкое и рутинное его применение притупило у акушеров-гинекологов чувство опасности и осознания возможной катастрофы. Установленная сопряженность с МС только подтвердила данное общемировое противоречие.

Нельзя не подчеркнуть преодоленную в Московском мегаполисе МС по таким причинам, как предлежание плаценты (p=0,004), врастание плаценты $\chi2$=6,08, p=0,01), маточная аневризма (p=0,36), разрыв матки (p=0,21), гипотоническое кровотечение в раннем послеродовом периоде ($\chi2$=4,31, p=0,04) и даже шеечная беременность (p=0,19). Согласно современным исследованиям, фатальный исход от данных осложнений − реальная и повсеместная угроза жизни. Нельзя не отметить, что в Московском мегаполисе релапаротомия при повторных кровотечениях не повышала шанс МС (ОШ=0,84, 95% ДИ=0,9-7,43), а экстирпация матки была ассоциирована исключительно с выживанием. Подтверждением уникальности ресурса мегаполиса является недопущение МС при предельно критических гематологических маркерах: значения эритроцитов крови от $1,6*10^{12}$/л и выше (p<0,0001), гемоглобина - от 43 г/л (p=0,00001), ПТВ от 23 с (p=0,0005), фибриногена - от 1,6 г/л (p<0,0001). В доступных источниках

мировой литературы, в том числе о МС в мегаполисах, аналогичных результатов мы не обнаружили.

Представляется важным «вклад плода» в исходы кровотечения для матери. Традиционным «плодовым» фактором риска кровотечения признана его крупная масса. Полученные данные удивили: вес новорожденного у умерших женщин в сравнении с выжившими был действительно выше, но, во-первых, статистически незначимо (3391,33±1021,21 и 2751,91±874,84 г, p=0,22), а во-вторых - не соответствовал критериям «крупного».

Таким образом, настоящее исследование в большей мере отразило ресурс мегаполиса по предотвращению МС вследствие кровотечения, позволившего «едва не умереть» женщинам с кровопотерей объемом до 6000 мл (95,24 мл/кг). Непрямые причины МС, например, разрыв аневризмы селезёночной артерии, являясь редкой причиной острой хирургической ситуации в акушерстве, остается фактором риска МС [114]. Эктопическая беременность, несмотря на соблюдение рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению, сохраняет высокие риски МС в связи со сложностью ранней диагностики, удаленностью женщины от лечебного учреждения при развитии угрожающего жизни состояния, фактором времени, необходимого для транспортировки, и лимитом объема крови женщины. Эклампсия в сочетании с ПОНРП, требующая экстренного КС, осложнившегося гипотоническим кровотечением, является потенциально фатальной комбинацией даже в условиях мегаполиса. Очевидна необходимость динамической оценки пренатальных и интранатальных факторов риска, определяющих сроки плановой госпитализации для родоразрешения женщин, угрожаемых по кровотечению, желательно в стационаре соответствующего уровня.

6.9 Разрыв матки и угрожающие жизни состояния (near miss), обусловленное кровотечением: значимость рубца на ней

Разрыв матки радикально отличал исход УЖС в Московском мегаполисе от общемировых и отечественных данных – он стал полностью преодоленной причиной МС. Если, согласно ВОЗ, FIGO, в странах с низким уровнем

экономического и социального развития зачастую отсутствуют условия для рутинного, оправданного выполнения КС, то в странах, где частота КС значительно выше, рубец на матке является фактором, потенцирующим риски угрожающих жизни состояний при последующей беременности. Представляет интерес сопоставимый срок беременности при родоразрешении (35,17±4,02 и 36,43±5,19, p=0,56) женщин с разрывом матки в зависимости от наличия рубца на ней, при этом средние значения не достигали границы доношенного срока, демонстрируя важность своевременной госпитализации женщины для родоразрешения. Но если при наличии рубца на матке это осуществимо, то предполагать разрыв матки с кровотечением вплоть до NM крайне сложно. Женщины с наличием рубца имели принципиальные различия (Рисунок 6.21).

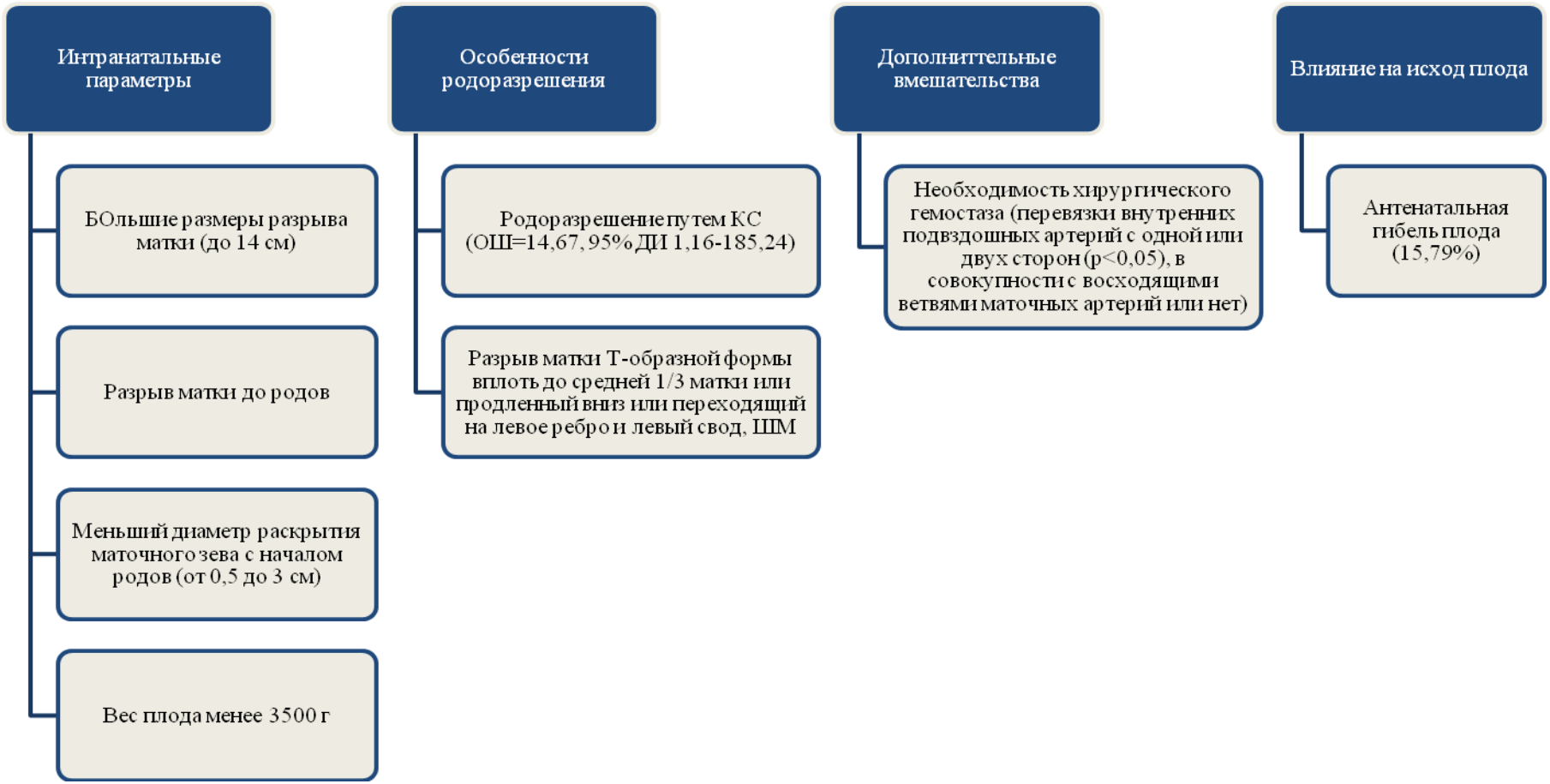


Рисунок 6.21 – Дифференцирующие критерии женщин с оперированной маткой

Рубец на матке был сопряжен с бОльшими размерами разрыва − достигал 14 см, что объяснимо с особенностью рубцово измененной ткани. Однако медианы разрыва были собоставимы при оперированной и не оперированной матке (Me=7,0 и Me=3,2, p=0,33). Понятно, что только при наличии рубца возможен разрыв беременной матки (ОШ=27,5, 95%, ДИ=1,2-378,86). Недостаточная зрелость родовых путей с началом родов (диаметр раскрытия маточного зева Me=1,75; при отсутствии рубца - Me=5,50, p=0,25) при рубце на матке оказалась характерной для женщин с разрывом и угрожающим жизни кровотечением. В подтверждение многих исследований [98, 301, 356], нормовесный плод (в нашем исследовании − менее 3500 г) при наличии рубца на матке не исключал ее разрыв. Но именно женщин с рубцом на матке отличал многократно более высокий шанс КС (ОШ=14,67, 95% ДИ 1,16-185,24). Именно для разрыва матки по рубцу были характерны более сложные его формы (продление на ребра и сосудистые пучки, Т-образная форма и др.), а развившееся кровотечение чаще требовало дополнительного хирургического гемостаза. Рубец на матке и ее разрыв были сопряжены с антенатальной гибелью плода (p=0,04). Представленные сведения чрезвычайно важны, представляют дополнения широко освещенных сведениях об осложнениях, связанных с наличием рубца на матки [14, 71, 74, 162, 168, 215, 242, 253, 257, 285, 357, 367, 368], но не с исходом УЖС вследствие последующего кровотечения. Объяснимое недоумение и неустанный интерес в мире вызывает разрыв матки без рубца (англ. - unscarred uterine rupture). Основными причинами травмы миометрия названы неуправляемые роды (30.8%), использование окситоцина (23.0%), инструментальные (15,4%) или затрудненные роды (15,4%), применение простагландинов для индукции родов (7,7%) и врастание плаценты (Placenta percreta, 7,7%) [372], или бесконтрольная индукция родов (47,8%), узкий таз (38,8%), неправильное положение плода (13,4%) [364, 374]. В течение последнего десятилетия активно обсуждается сопряженность подготовки шейки матки (особенно с применением мизопростола), индукции родов и их стимуляция как фактор высокого риска по тахисистолии или разрву матки [137, 146, 156, 248, 274, 291, 366]. Не исключен разрыв матки без

идентифицированных причин [384]. При разрыве матки, приведшем в Московском мегаполисе к кровотечению, едва не погубившему женщину, данные факторы отсутствовали. Но оказалось, разрыв матки без рубца более всего отличали стремительные роды (p=0,01) (Рисунок 6.22).

Рисунок 6.22 – Специфика родов при разрыве матки без рубца

Указанное на Рисунке 6.22 доминирование спонтанного начала родов при отсутствии рубца на матке (ОШ=8,25, 95% ДИ 0,65-104,20) не подразумевало акушерскую агрессию. Подготовка ШМ использовалась только при помощи катетера Фолея (14,29%), сведения о родостимуляции или родоусилении отсутствовали (хотя это не исключает их использования в некоторых ситуациях). «Пытливое око» не упустит намек на ятрогению; разрыв матки и отрыв ее от сводов заставит усомниться в его спонтанности. Полученный результат крайне настораживает и требует подробного аудита каждого случая разрыва матки, особенно без рубца на ней. Наше исследование подтвердило имеющиеся представления о том, что отсутствие рубца на матке после перенесенных на ней операций не исключает изменений структуры миометрия, предрасполагающих к разрыву при неадекватной нагрузке (беременности, родах). Разрыв матки, будучи тяжелым акушерским осложнением, в Московском мегаполисе угрожает жизни женщины по причине массивного кровотечения вплоть до геморрагического шока IV ст, но не сепсиса, эмболии, но является преодолимой причиной МС.

Вероятность тяжелых осложнений для матери и новорожденного при разрыве матки представляет неисчерпаемый ресурс для поиска мер профилактики заболеваний или вмешательств, повышающих риск разрыва миометрия при беременности, родах и послеродовом периоде, развития потенциально тяжелых акушерских осложнений или near miss.

6.10 Оправдала ли ожидания программа мероприятий дифференцированной диагностики, прогнозирования и предотвращения материнской смертности в условиях Московского мегаполиса?

Решительно беремся утверждать, что внедренный комплексный план мероприятий по дифференцированной диагностике и предотвращению МС в условиях Московского мегаполиса оказался эффективным, т.к. в период 2017–2019 гг. обосновал снижение коэффициента МС в полтора (1,48) раза (с 14,2 до 9,6) при незначительном росте показателя по России (с 8,8 до 9,0). Но оправдал ли он наши ожидания? Ответ: отчасти.

Одним из важных достижений нашей «Программы» считаем искоренение МС у юных первородящих (нижняя возрастная граница умерших в сравнение с 2013-2017 гг с 17 лет возросла до 19 лет). Это достижение радикально отграничивает возможности Московского мегаполиса от общемировых, т.к. по данным ВОЗ максимальный риск МС относится девушкам-подросткам (до 15 лет) в большинстве развивающихся стран (бюллетень ВОЗ от 19 сентября 2019 г.).

Значительно повышена предотвратимость МС по четырем ее лидерам: разрыву матки, эклампсии/тяжелой ПЭ, сепсису и кровотечению при беременности, в родах и послеродовом периоде. В 2019 г. ликвидирована сопряженность УЖС по причине разрыва матки с уровнем стационара (второго или третьего). Закрепленность женщины к учреждению родовспоможения г. Москвы в составе определенного объединения, невозможность ее рутинной маршрутизации в стационар 3-го уровня, к сожалению, сохранила непреодолимость МС при УЖС в учреждениях родовспоможения 2-го уровня (65-66%). Стационары второго уровня оказались несостоятельными в противостоянии

МС по причинам генерализованной вирусной (герпетической) инфекции), КАФС, эмболии амниотической жидкостью. Но даже стационары третьего уровня Московского мегаполиса, как и во всем мире [6, 7, 176, 223], не устояли перед такими причинами, как тромбоэмболия ветвей лёгочной артерии, послеродовой сепсис, инфекционный эндокардит на фоне полинаркомании, геморрагического шока, тем самым демонстрируя неготовность современной медицины полностью контролировать УЖС. Но нельзя не отметить, что в Московском мегаполисе основная доля NM по причине тяжелой ПЭ зафиксирована в стационарах третьего уровня (ОШ=2,48, 95% ДИ=1,49-4,1), акушерского кровотечения − второго уровня (ОШ=2,67, 95% ДИ=1,42-3,62).

Анализ неудач предотвратимости МС в Московском мегаполисе показал главенство не акушерских предпосылок. Подавляющую долю причин МС (61,29%) составляли непрямые причины (болезни системы кровообращения, инфекционные и паразитарные, вирусные, онкологические заболевания, дефицит веса, септические осложнения), ЭГЗ сменила предыдущего лидера, ПЭ, переместилась на 1-е место. ЭГЗ продолжает оставаться и глобальным неуправляемым фактором риска МС [4, 6, 7, 210, 318], и, как показало настоящее исследование, порой является невыносимым испытанием для более молодого, но уже нездорового поколения женщин – предел адаптационных возможностей вероятен с 23 недель беременности, особенно при наличии факторов социального неблагополучия (наркомании в частности). Аналогичных сведений в литературе нет. Более того, в различных странах ЭГЗ как причина МС не указывается, а относится либо к неакушерским или другим причинам. Пороговых значений критического по УЖС гестационного срока у женщин с каким-либо ЭГЗ в литературе не найдено. Поэтому считаем чрезвычайно важными полученные сведения.

Фактор расстройства питания (25,81%) также не относится к прямой компетенции акушеров-гинекологов. Московский мегаполис продемонстрировал две «крайности» – дефицит массы тела (6,45%) и ожирение (19,6%). Но если ожирение является общемировым трендом, бичом современности [5, 11, 115, 196,

289, 360], то дефицит веса ошеломляет. Дефицит веса - тренд стран с крайне низким уровнем социально-экономического развития. Но что объединяет их с крупнейшей мировой столицей – ассоциация дефицита веса с наркоманией, особой для Москвы – героиновой, полинаркоманией. Решение этой проблемы невозможно за короткий срок, и уж точно – не за период гестации, даже при ранней явке в ЖК.

Не под силу акушерам-гинекологам искоренить тяжелую материнскую заболеваемость с ожидаемым риском УЖС в сочетании с доминирующими социальными факторами. В условиях центрипетальной миграции (доля умерших иностранок (16%) осталась стабильной), наличия беременных БОМЖ (3,23%), ВИЧ-инфицированных (9,68 %), наркозависимых (16,13%), страдающих алкоголизмом (3,23%) наивно ожидать щепетильного отношения к собственной беременности, своевременного обращения в ЖК или родовспомогательное учреждение. И если в 2019 г в Московском мегаполисе удалось ликвидировать ВИЧ-ассоциированную МС, то сохранилась сопряженность с отсутствием диспансерного наблюдения в ЖК (29,03% - почти 1/3!), фатальным исходом УЖС вне стационара (25,81% - более ¼!). Социальные детерминанты МС известны, следовательно, ожидаемы в мегаполисе. Таким образом, эффективность внедренной нами программы мероприятий была скомпрометирована социальными детерминантами, требующими развития общества и консолидированного воздействия служб различного уровня (миграционного, наркоконтроля, центров ВИЧ, социальных служб и др.)

Настоящее исследование обнажило неизбежность другой проблемы и сопричастность с УЖС в акушерстве и МС – неутешительные перинатальные исходы. Отражая общемировую озабоченность, показана крайне низкая доля живых новорожденных (45,16%), и высокая частота антенатальной гибели плода – 12,9%. Но ресурс мегаполиса и внедренная нами программа мероприятий внесли значимый вклад в улучшение исходов для плода от матерей с УЖС (инфицированных ВИЧ, вирусом гепатита С, полинаркозависимых), позволив

выжить новорожденным, независимо от уровня стационара, в том числе с глубокой недоношенностью, маловесным (с ОНМТ − 11%, с ЭНМТ – 17%).

Таким образом, 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 22-23 недели и менее - исключают персонализированное прогнозирование, 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.

Перспективным для дальнейшего изучения является сравнительный анализ структуры угрожающих жизни состояний в акушерстве, лимитов полиорганной дисфункции и возможности преодоления материнской смертности в других мегаполисах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование показало, что ресурс мегаполиса позволяет преодолеть МС среди 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 (46,47%), развитие угрожающих жизни состояний 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.

На основании полученных данных можно сделать следующие **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); тренд на повышение шанса МС определяют отсутствие постоянного места жительства (БОМЖ) (ОШ=4,57, 95% ДИ=0,28-74,17); 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, формирующихся до и в динамике беременности, являются: воспалительные болезни женских тазовых органов (ОШ=3,4; 95% ДИ 1,49-7,77); ЭГЗ, сопряженная с ВИЧ-инфицированием и наркоманией; наркозависимость (ОШ=3,76, 95% ДИ 0,87-15,39); более низкий ИМТ наркозависимых в сравнении с непотребляющими ПАВ (точка отсечения 25; $\chi 2$=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 МС 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 нерегистрированным 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 материнской смертности, 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 2-го 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); ОРВИ во II триместре (p=0,002); медицинская помощь в учреждениях 2 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 УЖС в связи с ПЭ определяют: судороги (в ПЦ (p=0,04) и при транспортировке); 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), свободная жидкость в брюшной полости ($\chi2$=38,38, p<0,001); МРТ − ОНМК по геморрагическо-

му 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 диаст. до госпитализации и АД сист. 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 риск МС повышают: срок беременности менее 22 недель (ОШ=5,06, 95% ДИ 0,96-26,67) или 13 суток и менее после ее исхода ($\chi2$=3,82, p=0,05); клинические − тахипноэ (более 34 дых/мин, $\chi2$=6,37, p=0,01); тахикардия (более 124 уд/мин, $\chi2$=8,25, p=0,004), сист. АД (макс.) (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 сист. менее 80 мм.рт.ст. ($\chi2$=30,68, p<0,0001), АД диаст. менее 45 мм.рт.ст. ($\chi2$=23,98, p<0,0001), ЧДД в минуту более 30 ($\chi2$=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*109/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 ($\chi2$=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 критерии − выделение в 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; 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); способ исхода беременности КС при доношенном сроке беременности (ОШ = 21,0; 95%-й ДИ: 1,83–240,53), выкидыш (ОШ = 32,67; 95%-й ДИ: 3,12–342,4); следствия СОА - септический шок (ОШ = 216,0; 95%-й ДИ: 17,66–2641,58), ДВС (ОШ = 36,0; 95%-й ДИ: 5,4–240,15) и пневмония (ОШ = 7,67; 95%-й ДИ: 1,51–38,98); релапаротомия (ОШ = 6,71; 95%-й ДИ: 1,13–40,08).

8. Непредотвратимость УЖС в связи с кровотечением определяет ожирение II и III ст. Риск МС повышают: срок беременности менее 22 нед. (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); ИМТ более 25 при

ПОНРП ($\chi2$=6,03, p=0,01); экстренное КС ($\chi2$=5,44, p=0,02); лабораторные гематологические параметры − значения эритроцитов крови менее 1,6*1012/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).

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

10. Внедрение протокола дифференцированной диагностики, прогнозирования и предотвращения материнской смертности, обеспеченный ресурсом Московского мегаполиса, позволяет преодолеть МС, 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 кровопотере (до 95,24 мл/кг); безрезультативен при синдроме токсического шока, разрыве аневризмы селезёночной артерии, ассоциированных с социальным неблагополучием при крайне тяжелых экстрагенитальных заболеваниях.

Полученные выводы позволяют сформулировать **практические рекомендации:**

Учитывая сохраняющуюся высокой частоту угрожающих жизни состояний, непреодоленную материнскую смертность в Московском мегаполисе необходимо:

1. внедрять критерии дифференцировки объективных прогностических и диагностических критериев «невозврата» угрожающих жизни состояний;

2. пациенток высокого риска по МС своевременно маршрутизировать для родоразрешения в перинатальный центр соответствующего уровня и профиля, где возможны диагностика тяжелой акушерской и не акушерской дисфункции,

родоразрешение с применением кровесберегающих технологий, при необходимости – метропластика, оказание высокотехнологичной неонатологической помощи в случае тяжелых гипоксически-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);

3. адаптировать прегравидарную подготовку пациенток высокого риска по угрожающим жизни состояниям путем высококвалифицированного консультирования смежными профильными специалистами (терапевтом, нефрологом, гастоэнтерологом, кардиологом, эндокринологом и др.) по вопросам диагностики и коррекции нарушений, согласования сроков безопасной фертильности, нормализации веса до определенных акушером-гинекологом и эндокринологом целевых значений;

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

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

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

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

8. разработать, внедрить междисциплинарные протоколы ведения беременности, родов и послеродового периода при наличии не акушерской (экстрагенитальной) заболеваемости высокого риска по NM или МС;

9. 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 угрожающих жизни состояний в акушерстве, лимитов полиорганной дисфункции и возможности преодоления материнской смертности в других Российских и глобальных мегаполисах.

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

SMM – severe maternal morbidity

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

БОМЖ – без определенного места жительства

БП – безводный промежуток

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

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

КАС – критические состояния в акушерстве

КАФС – катастрофический антифосфолипидный синдром

КС – кесарево сечение

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МКБ – международная классификация болезней

МО – Московская область

МРТ – магнитно-резонансная томография

МС – материнская смертность

НМТ – низкая масса тела

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОНМТ – очень низкая масса тела

ОНМТ – очень низкая масса тела

ОПН – острая почечная недостаточность;

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОРПР – очень ранние преждевременные роды

ОШ – отношение шансов

ПАВ – психически активные вещества

ПКТ – прокальцитониновый тест

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ППП – поздний послеродовый период

ПР – преждевременные роды

ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек

ПТВ – протромбиновое время

ПЦ – перинатальный центр

ПЭ – преэклампсия

РПП – ранний послеродовый период

РПР – ранние преждевременные роды

СВ – самопроизвольный выкидыш

СЗП – свежезамороженая плазма

СМП – скорая медицинская помощь

СОА – септические осложнения в акушерстве

СПИД – синдромом приобретенного иммунодефицита

СРБ – С-реактивный белок

ТБ – трубная беременность

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЖС – угрожающие жизни состояния

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХА - хориоамнионит

ХАГ – хроническая артериальная гипертензия

ХПН – хроническая плацентарная недостаточность

ЦМВИ - цитомегаловирусная инфекция

ЦВБ – центральная венозная болезнь

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШМ – шейка матки

ЭГЗ – экстрагенитальные заболевания

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

ЮНИСЕФ – детский фонд ООН

ЮНФПА – фонд ООН в об ласти народонаселения

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альтернативное родоразрешение беременных с оперированной маткой / Краснопольский В. И., Логутова Л. С., Гаспарян Н. Д., Магилевская Е. В. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – №1. – С. 20-25.
2. Анализ случаев near miss в Хабаровском крае за 2015-2016 годы и первое полугодие 2017 года / Владимирова Н. Ю., Бердаков Ю.Н., Вершинина С.А., Суэтова О.А. //Здравоохранение Дальнего Востока. – 2017. – №4. – С.11-14.
3. Апресян, С. В. Диагностика и лечение послеродовых гнойно-септических заболеваний / С. В. Апресян, В. И. Димитрова, О. А. Слюсарева // Доктор.Ру. – 2018. – № 6 (150). – С. 17–24.
4. Апресян, С.В. Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях [Электронный ресурс] / С. В. Апресян; под ред. В. Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2015. – 536 с.
5. Асакеева, Р.С. Роль ожирения в реализации нарушений течения родов и послеродового периода / Р.С. Асакеева, Ч.К. Калканбаева, Г.К. Жалиева // Казанский медицинский журнал. – 2018. – № 4. – С. 575–579.
6. Аудит качества медицинской помощи при критических состояниях в акушерстве (near miss) / Э.К. Айламазян, В.О. Атласов, К.В. Ярославский [и др.]. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – № LXV (4). – С. 15–23.
7. Аудит критических акушерских состояний в РФ в 2016 году. – Методическое письмо министерства здравоохранения РФ. – Москва. 2017.– 44 с.
8. Барский А. Б. Нейронные сети: распознавание, управление, принятие решений / Барский А. Б. – М.: Финансы и статистика, 2004. — 176 с: ил.
9. Башмакова, Н.В. Мониторинг акушерских «near miss» в стратегии развития службы родовспоможения / Башмакова Н.В., Давыденко Н. Б., Мальгина Г.Б. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – № 19(3). – С. 5-10.
10. Белоцерковцева, Л. Д. Аудит случаев релапаротомии после родов / Белоцерковцева Л. Д., Иванников С. Е., Мирзозода М. Т. // Вестник СурГУ. Медицина. – 2019.– №2 (40) – С. 50-56.

11. Бокова, Т.А. Факторы риска формирования метаболического синдрома у детей с ожирением / Бокова Т. А. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – № 3. – С.64-69.

12. Бреслав, И.Ю. Разрыв оперированной матки во время беременности и родов / Г. М. Савельева, И.Ю. Бреслав // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14. – №3. – С. 22-27.

13. Буреева, Н.Н. Многомерный статистический анализ с использованием ППП “STATISTICA”. Учебно-методический материал по программе повышения квалификации «Применение программных средств в научных исследованиях и преподавании математики и механики» / Буреева Н.Н. – Нижний Новгород, 2007. –112 с.

14. Буянова, С.Н. Редкие осложнения кесарева сечения — пузырно-маточные свищи / Буянова С.Н., Юдина Н. В., Барто Р. А. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018.– № 3.– С.83-87.

15. Вараксин, А. Н. Принципы контроля конфаундеров в сравнительных исследованиях в экологии: стандартизация и регрессионные модели / Вараксин А. Н., Шалаумова Ю. В., Панов В. Г. // Принципы экологии. – 2014. – Т. 3. – № 1. – С. 4–14.

16. Влияние эмпирической реоксигенации общего действия на течение септического процесса и выраженность энцефалопатии в структуре полиорганной неостаточности / Мальцева Л. А., Мосенцев Н.Ф., Карась Р.К. и др. // Экстренная медицина. – 2016. – Т. 5. – № 2. – С. 196-202.

17. Генетические и морфологические особенности рубца на матке / Казарян Р.М., Апресян С.В., Оразмурадов А.А., Князев С.А. // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2008. – С. 12-17.

18. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия: Клинические рекомендации (протокол леченияю – Москва, 2016. – 72 с.

19. Глобальная стратегия охраны здоровья женщин, детей и подростков (ээ2016-2030 гг)ээ: развитие детей раннего возраста: доклад Генерального дирек-

тора. Семьдесят первая сессия Всемирной Ассамблеи здравоохранения» A71/19 Rev.1. 10 мая 2018 [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA71/A71_19Rev1-ru.pdf.

20. Гржибовский, А. М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) / Гржибовский А. М. // Экология человека. – 2008. – №6. – С. 58-68.

21. Гржибовский, А. М. Сравнение количественных данных двух независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии / Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А // Наука и Здравоохранение. – 2016. – №2. – С. 5-28.

22. Гржибовский, А.М. Анализ номинальных и ранговых переменных данных с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS / Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. // Наука и Здравоохранение. – 2016. – №6. – С. 5-39.

23. Григорьев, С.Г. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач / Григорьев С. Г., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н. В. // Журнал инфектологии. – 2016. – №8(4). – С.36-45.

24. Давлятова, Г.К. Влияние использования аудита критических случаев на изменение некоторых показателей акушерских кровотечений / Давлятова Г.К., Камилова М.Я., Рахматуллоева Д.М. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67 – № 1. – С. 13–19. doi: 10.17816/JOWD67113-19.

25. Демографический ежегодник России 2017 / Оксенойт Г.К., Никитина С. Ю., Андреев Е. М. и др. – Стат. сб./ Росстат. Москва, 2017. – 263 с.

26. Демографический ежегодник России. 2019: Стат.сб./ Д 31 Росстат. - М., 2019. – 252 с.

27. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации / Российский кардиологический журнал. – 2018. – №3. – С.91-134.

28. Дондюк, Ю.В. Частота и причины тяжелых акушерских осложнений, едва не приведших к летальному исходу, в перинатальных центрах II и III уров-

ня — ретроспективное исследование / Дондюк Ю.В. // Проблемы репродукции. – 2018. – №1. – С. 77-81.

29. Дорохина, Е.Ю. Современные подходы к прогнозированию смертности / Дорохина Е.Ю., Маркелова Н. А. // Вестник Алтайской академии экономики и права. – 2021. – № 1-1. – С. 34-44.

30. Женская консультация: Руководство / В. Е. Радзинский, А. А. Олина, М. Р. Оразов [и др.]. — М., ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 576 с.

31. Женщины и мужчины России. 2016 / Лайкам К.Э., Агеева Л. И., Забатурина М.А. и др. // Стат. сб. Ж56 Росстат. Москва, 2016. – 208 с.

32. Жильцов, И.В. Основы медицинской статистики. Дизайн биомедицинских исследований: практическое руководство / И.В. Жильцов, В. М. Семенов, С. К. Зенькова. – Витебск: ВГМУ, 2014. – 154 с.

33. Замалеева, Р.С. Случай фатального исхода беременности у женщин с аутоиммунным гепатитом / Замалеева Р.С., Мальцева Л. И., Юпатов Е.Ю. // Практическая медицина. – 2017. – № 7 (108). – С. 166-169.

34. Зеленина, Е. М. Эффективность прогнозирования и профилактики материнской смертности в промышленном регионе (на примере Кемеровской области»: специальность 14.01.01 "Акушерство и гинекология" : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Зеленина Елена Михайловна. – Москва, 2010. – 138 с.

35. Использование псевдорандомизации (propensity score matching) для устранения систематических различий сравниваемых групп в обсервационных исследованиях с дихотомическим исходом / Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А., Дюсупов А. А. // Экология человека. – 2016. – № 5. – С. 50-64.

36. Итоги мониторинга случаев критических акушерских состояний (maternal near miss) в Северо-западном Федеральном округе РФ в 2018-2019 гг / Беженарь В.Ф., Филиппов О. С., Адамян Л.В., Нестеров И. М. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т. 70. – № 1. – С. 5-18.

37. Итоги первого анализа случаев «Near miss» в Забайкальском крае / Белокриницкая Т. Е., Иозефсон С. А., Лига В. Ф. [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – №3. – С.26-29.

38. К вопросу о родоразрешении беременных с рубцом на матке / Баринов С. В., Биндюк А.В., Ралко В.В., Гребенюк О. А., Ильиных И. М. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – № 15(4). – С. 29-33.

39. Каримов, Р. Н. Основы дискриминантного анализа. Учебно–методическое пособие / Каримов Р. Н. — Саратов: СГТУ, 2002. — 108 с.: ил.

40. Кесарево сечение как эпигенетический фактор формирования пищевой аллергии у детей / Бойцова Е.А., Косенкова Т. В., Новикова В. П. [и др.] // Вопросы практической педиатрии. — 2018.-N 4.-С.65-71.

41. Клинически значимые морфологические и иммуногистохимические особенности интактного и рубцово-измененного миометрия / Д. А. Атякшин, Е. В. Енькова, В. А. Вуколова, Ю. С. Рыжиков // Вестник новых медицинских технологий [Электронный ресурс]. – 2018. – № 12 (4). – С. 57-64.

42. Клинические рекомендации (протокол лечения) "Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода" [Электронный ресур] / Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_320589/

43. Клинические рекомендации (протокол лечения) "Септические осложнения в акушерстве" [Электронный ресур] / Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_319516/.

44. Князев, С. А. Резервы снижения перинатальной заболеваемости при абдоминальном родоразрешении: специальность 14.00.01: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Князев Сергей Александрович. – Москва, 2003. – 95 с.

45. Колесников, В.В. Варфариновый «newr miss» в хирургии / Колесников В. В., Рахимов Б. М., Козлов В. В. // Тромбоз гемостаз и реология. – 2017.– №4.–С.89-95.

46. Корнышева, Е.А. Эпидемиология и статистика как инструменты доказательной медицины [Текст] / Е.А. Корнышева, Д.Ю. Платонов, А.А. Родионов, А.Е. Шабашов; издание второе исправленное и дополненное – Тверь, 2009. – 80 с.

47. Костин И. Н. Резервы снижения репродуктивных потерь в РФ: автореф. … д-ра мед. наук: 14.01.01 / Костин Игорь Николаевич. – М., 2012. – 48 с.

48. Кочетов, А.Г. Методы статистической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников / сост.: А.Г. Кочетов, О.В. Лянг., В.П. Масенко, И.В.Жиров, С.Н.Наконечников, С.Н.Терещенко – М.: РКНПК, 2012. – 42 с.

49. Красько, О. В. Статистический анализ данных в медицинских исследованиях: в 2 ч. / О. В. Красько. – Минск: МГЭУ им. А. Д. Сахарова, 2014. – Ч. I. – 127 с.

50. Кукарская, И.И. Акушерский сепсис как междисциплинарная проблема и фактор формирования предпосылок материнской смертности / И.И. Кукарская // Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология». — 2011. — №26. — С. 85-89.

51. Лебеденко, Е. Ю. Опасное прошлое, тяжелое настоящее, туманное будущее больных, переживших акушерские катастрофы («near miss») / Лебеденко Е.Ю., Михельсон А.Ф., Розенберг И.М. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 3-3. – С. 372-377.

52. Лебеденко, Е. Ю. Резервы снижения материнской смертности на современном этапе: дис. …д-ра. мед. наук: 14.01.01 / Лебеденко Елизавета Юрьевна. – Ростов н/Д., 2010. – 279 с.

53. Лещанкина, С. Н. Медицинские и социально-демографические аспекты материнской смертности в Приморском крае : специальность 14.01.01 "Акушерство и гинекология" : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Лещанкина Светлана Николаевна. – Иркутск, 2006. – 219 с.

54. Макарова, Н.В. Статистический анализ медико-биологических данных с использованием пакетов статистических программ Statistica, SPSS, NCSS, SYSTAT : методическое пособие / Н.В. Макарова ; Всерос. центр экстрен. и ради-

ац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России – СПб.: Политехника-сервис, 2012. – 178 с.

55. Мамонтова, И. К. «Near miss» в акушерстве: место в оценке технологий здравоохранения, подходы к классификации и оценке. Фармакоэкономика. Sovremennaya farmakoe`konomika i farmakoe`pidemiologiya / Мамонтова И. К., Шевлякова Т. В., Петрова Е. И. /Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2018. – №12 (4). – С. 92-96. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.11.4.092-096.

56. Мастицкий, С.Э. Статистический анализ и визуализация данных с помощью R. / Мастицкий С.Э., Шитиков В.К. [Электронный ресурс] // Режим доступа: 2014. – адрес доступа: http://r-analytics.blogspot.com.

57. Материнская смертность [Электронный ресурс] / Режим доступа: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality.

58. Материнская смертность в Дальневосточном и Сибирском федеральных округах в 2018-2019 гг / Белокриницкая Т. Е., Артымук Н.В., Филиппов О. С. [и др.] // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26. – № 6-2.– С. 60-67.

59. Материнская смертность в России — современное состояние проблемы и пути ее решения. Проблемы репродукции. 2020. – Т. 26. – №6-2. С. 7-67.

60. Материнская смертность в российской федерации в 2019 году. Методическое письмо. Москва, 2019. 22 с.

61. Материнская смертность в РФ в 2018 году (методическое письмо). – Москва,2018. – 99 с.

62. Материнская смертность в Северо-западном федеральном округе РФ: сравнительный анализ 2018-2019 гг, концептуальные подходы к снижению / Беженарь В.Ф., Адамян Л.В., Филиппов О. С. [и др.] // Проблемы репродукции. — 2020. – Т. 26. – № 6-2. – С. 33-41.

63. Материнская смертность В Северо-Кавказском и Южном федеральных округах: анализ структуры и перспективы снижения / Филиппов О.С., Адамян Л.В., Крутова В.А. и др. // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26. – № 6-2. – С. 53-59.

64. Материнская смертность в Уральском м приволжском федеральных округах РФ / Башмакова Н.В., Фаткуллин И.Ф., Адамян Л.В. [и др.] // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26. – № 6-2. – С. 42-52.

65. Материнская смертность в Центральном федеральном округе РФ / Филиппов О.С., Гусева Е.В., Малышкина А.И. и др. // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26. – № 6-2. – С. 27-32.

66. Международный и российский опыт мониторирования критических акушерских состояний Мурашко М.А., Сухих Г.Т., Пугачев П.С. и др. // Акушерство и Гинекология. – 2021. - №3. - С. 5-11.

67. Мелас, В. Б. Численное сравнение перестановочных и классических методов проверки статистических гипотез / Мелас В. Б., Сальников Д. И., Гудулина А. О. // Вестник Санкт-Петербургского университета. Математика. Механика. Астрономия. – 2020. – №61(3). – С. 415-423.

68. Методическое письмо Минздрава РФ от 9 октября 2015 г. N 15-4/10/2-5994 "Материнская смертность в РФ в 2014 году" для использования в работе руководителями органов управления здравоохранением субъектов РФ, главными врачами перинатальных центров и родильных домов (отделений) при организации медицинской помощи женщинам в период беременности, родов, в послеродовом периоде, а также гинекологическим больным;

69. Михалёва, Л.М. Клинико-анатомические аспекты преэклампсии: современные особенности течения / Михалёва Л.М., Грачева Н. А., Бирюков А.Е. // Архив патологии. – 2018. – № 2. – С. 11-17.

70. Национальная стратегия действий в интересах женщин на 2017-2022 годы. Распоряжение Правительства РФ от 8 марта 2017 года №410-р. [Электронный ресурс] / Режим доступа: static.government.ru/media/files/njlkIvH7WCvOIYRmcucV4jdNihEmTOUe.pdf.

71. Несостоятельность шва (рубца) на матке после кесарева сечения: проблемы и решения (редакционная статья) / Краснопольский В. И., Буянова С.Н., Щукина Н. А., Логутова Л.С. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015.– №3. – С.4-8.

72. Обоснование контроля реконвалесценции и индивидуальной реабилитации у женщин, перенесших тяжелую преэклампсию / Новикова В.А., Юсупова З.С., Шаповалова О.А., Хорольский В.А. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – № 25(3). – С. 73-81. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-3-73-81

73. Организация медицинской эвакуации беременных женщин, рожениц и родильниц при неотложных состояниях. Клинические рекомендации (протокол лечения) 2015 [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_319942/.

74. Острая псевдообструкция толстой кишки у родильницы после кесарева сечения / Ящук А.Г., Гурова З. Г., Фаткуллина И.Б. и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – №5. – С.77-81.

75. Падруль, М.М. Неблагополучные материнские исходы – анализ определений и показателей материнской и несостоявшейся материнской смертности: о чем говорят цифры? / Падруль М.М., Скрябина В. В., Берсенева С.Н. // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 10. – С. 12-9.

76. Патология II периода родов у пациенток после предшествующего кесарева сечения: сравнение вакуум-экстракции с повторным кесаревым сечением / Кессоу Р., Тирош Д., Вейнтрауб Ади И. и др. // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2015. – №2 (8). – С. 40-45.

77. Пестрикова, Т.Ю. Аудит случаев near miss в субъектах Дальневосточного Федерального округа (2015 г.) / Пестрикова Т.Ю. // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. – 2016. – № 1. – С.1-1.

78. Плавинский, С.Л. Биостатистика. Планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS / Плавинский С.Л. – СПб: Издательский дом СПб МАПО. –2005.

79. Постановление Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. N 715 "Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих" (с изменениями и дополнениями) Приложение. Перечни социально значимых заболеваний и заболеваний, пред-

ставляющих опасность для окружающих [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://base.garant.ru/12137881/.

80. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0 / [Коллектив авторов]. —М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. — 128 с.

81. Преэклампсия и эклампсия: новые подходы к диагностике и оценке степени тяжести / Савельева Г. М., Шалина Р.И., Коноплянников А.Г., Симухина М.А. // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. - 2018. - Т. 6. – №4. – С. 25–30. doi: 10.24411/2303-9698-2018-14002.

82. Приказ № 500 «О совершенствовании учета и анализа случаев материнской смерти в РФ», Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 июня 2006 года N 500 «О совершенствовании учета и анализа случаев материнской смерти в РФ»;

83. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 18.04.2016 N 324 "Об утверждении Комплексного плана мероприятий по дальнейшему снижению и учету материнской смертности в городе Москве".

84. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 2 июня 2017 г. N 404 "О совершенствовании деятельности женских консультаций медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы" (с изменениями и дополнениями) [Электронный ресурс] // Режим доступа: http://base.garant.ru/49605666/#ixzz6vIbicT00.

85. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 28 июня 2016 года № 563 «О порядке проведения лабораторного исследования на наличие антител к ВИЧ и передачи информации о полученном результате».

86. Приказ Минздрава РФ от 27.05.1997 N 170 (ред. от 12.01.1998) "О переходе органов и учреждений здравоохранения РФ на международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра" (вместе с "Планом основных мероприятий по переходу органов и учреждений здравоохранения РФ на МКБ-X на 1997 – 1998 годы", "Программой обу-

чающего центра по внедрению международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра");

87. Приказ Минздрава Союза Советских Социалистических Республик (СССР) от 24.10.1989 N 584 "О переходе на расчеты показателя материнской смертности в соответствии с определением ВОЗ" (вместе с методическими указаниями "Методика анализа материнской смертности").

88. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 24 апреля 2008 года N 194н «Об утверждении Медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека» (с изменениями на 18 января 2012 года).

89. Приказ Минтруда России N 69н, Минздрава России N 95н от 17.02.2020 "Об утверждении Порядка оказания медицинскими организациями услуг по правовой, психологической и медико-социальной помощи женщинам в период беременности" (Зарегистрировано в Минюсте России 04.03.2020 N 57662).

90. Проблемы сбора и обработки отчетных данных по течению и исходам беременности и родов, здоровья новорожденных Низамова Э.Р., Цыбульская И.С., Леонов С. А. и др. // Акушерство и гинекология. – 2017. – №3. – С. 115-123.

91. Прокофьева, Е. С. Анализ клинических путей пациентов в медицинских учреждениях на основе методов жесткой и нечеткой кластеризации / Прокофьева Е. С., Зайцев Р. Д. // Бизнес-информатика. – 2020. – Т. 14. – № 1. – С. 19–31. DOI: 10.17323/2587-814X.2020.1.19.31

92. Профилактика тяжелых акушерских осложнений в условиях мегаполиса / Оленев А.С., Соноголова Е.Н., Новикова В.А. и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – №6. С.9-16.

93. Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях. Клинические рекомендации. – Москва,2018. –76 с.

94. Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях. Клинические рекомендации (протокол лечения). — Москва, 2014. — 23 с.

95. Психические и поведенческие расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ в Москве в 2015-2017 годах. Статистический сборник / Копоров С. Г., Брюн Е. А., Кошкина Е. А. и др. – Москва; 2019. –37 с.

96. Радзинский, В. Е. Акушерская агрессия / В. Е. Радзинский. — М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2017. – 872 с.

97. Радзинский, В. Е. Акушерский риск. Максимум информации – минимум опасности для матери и младенца / В. Е. Радзинский, С. А. Князев, И. Н. Костин. – М.: Эксмо, 2009. –288 с.

98. Радзинский, В. Е. Кесарево сечение / Под ред. В.И. Краснопольского. Проблемы абдоминального акушерства / Радзинский В. Е., Логутова Л. С., Краснопольский В. И. // Специальное Издательство Медицинских Книг (СИМК). – 2018. – 224 с.

99. Радзинский, В. Е. Репродуктивное здоровье женщин Московского мегаполиса. Статистика. Проблемы. Перспективы (анализ медико-демографических показателей) / Радзинский В. Е., Семятов С. М. // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2005. – №4 (32). – С. 188-198.

100. Радзинский, В.Е. Акушерство / Радзинский В. Е., Фукс А.М. – М., ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1040 с.

101. Регламент мониторинга критических акушерских состояний в РФ. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 18 января 2021 года № 15-4/66.

102. Редкий случай послеоперационной маточной аневризмы после консервативной миомэктомии (демонстрация клинического случая) / Цхай В. Б., Штох Е. А., Гарибова Г. Ч. И др. // Сибирское медицинское обозрение. – 2016. – № 5. – С. 65-73.

103. Репина, М. А. Экстрагенитальные заболевания в структуре материнской смертности Санкт –Петербурга / Репина М. А. // Журнал акушерства и женских болезней. –2015. – №LXIV (2). – С. 92-96.

104. Россия в цифрах. 2019: Краткий статистический сборник. М.; Росстат; 2019. – 549 с.

105. Румянцев, П. О. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть I. Одномерный статистический анализ / Румянцев П. О., Саенко У. В., Румянцева У. В. // Проблемы Эндокринологии. – 2009. – №55(5). – С. 48-55.

106. Рыжова, Н. К. Медико-социальные проблемы материнской смертности в популяции мегаполиса и инновационные организационные технологии, направленные на снижение материнских потерь (на примере г. Нижнего Новгорода): дис. …канд. мед. наук: 14.02.03 / Рыжова Надежда Константиновна. – М., 2014. – 226 с.

107. Самопроизвольное родоразрешение пациенток с рубцом на матке после операции кесарева сечения. Клинический протокол / Акушерство и гинекология. – 2016. – №12. – С. 12–19.

108. Септические осложнения в акушерстве: Клинические рекомендации (протокол лечения) / Л.В. Адамян, Н.В. Артымук, Т. Е. Белокриницкая [и др.]. – М., 2017. – 59 с.

109. Серов, В.Н. Материнская смертность, обусловленная анестезией / Серов В. Н., Маркин С. А. / Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. – 2007. - №. 4. – С. 3-11.

110. Сидорова, И. С. Преэклампсия и снижение материнской смертности в России / Сидорова И. С., Никитина Н. А., Унанян А.Л. // Акушерство и Гинекология. – 2018. - №1. – С. 107-112.

111. Сидорова, И. С. Преэклампсия как гестационный иммунокомплексный комплементопосредованный эндотелиоз / Сидорова И. С., Никитина Н. А. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. - Т.19. - №1. – С. 5-11.

112. Синдром тромботической микроангиопатии при угрожающих осложнениях беременности и родов у женщин / Зефирова Т. П., Мальцева Л. И., Замалеева Р.С. и др. // Практическая медицина. – 2017. – № 7 (108). – С. 26-30.

113. Соловьева И.В. Лактат в оценке тяжести критических состояний. 2018 [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://www.diakonlab.ru/files/Lactate%202018%20mail.pdf.

114. Спонтанный разрыв истинной аневризмы селезеночной артерии у беременных / Лищенко А. Н., Анисимов С. Н., Вартанян С. М. и др. // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2015. – № 174(4). – С. 84-86.

115. Стародубова, А. В. Тенденции, возрастные и региональные особенности заболеваемости ожирением населения Российской Федерации в 1992—2012 гг / Стародубова А. В., В. И. Стародубов // Профилактическая медицина. – 2017. – №20(6). – С. 32-40. DOI:10.17116/profmed201720632-40;

116. Статистический сборник 2017 год. Министерство здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс] / Режим доступа: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god.

117. Сурина, М. Н. Near miss и материнская смертность в Кемеровской области / Сурина М. Н., Зеленина Е. М., Артымук Н. В. // Мать и дитя в Кузбассе. – 2013. – №1. – С. 3-7.

118. Тутынина, О. В. Тяжелые акушерские осложнения («Near miss»): проблемы, поиски, решения / Тутынина О. В., Егорова А. Т., Виноградов К. А. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т.11. – №4. – С. 606-612.

119. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Официальный сайт [Электронный ресурс] / Режим доступа: www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#

120. Федеральная служба государственной статистики. Материнская смертность [Электронный ресурс] / Режим доступа: https://gks.ru/storage/mediabank/demo23.xls (Дата обращения 05.11.2019)

121. Федеральная служба государственной статистики. Энциклопедия статистических терминов в 8 томах. Демографическая и социальная статистика. Том 5. М., 2011, Росстат, 2011. – 482 с.

122. Филиппова, Р. Д. Анализ случаев "near miss" по Республике Саха (Якутия) / Филиппова Р. Д., Бадмажапова Н. Ю., Колесова О. М. // Вестник Северо-

Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2016. – №3 (4).

123. Хирургическая реконструкция рубца на матке во время беременности. Показания, условия и риски / Жаркин Н.А., Прохватилов С.А., Бурова Н. А. и др. // Акушерство и гинекология. – 2018. – №10. – С.142-147.

124. Эпидемиология и структура критических акушерских состояний в Уральском федеральном округе / Давыденко Н. Б., Башмакова Н.В., Мальгина Г.Б., Шмидтке Е.В. // Вестник Росздравнадзора. – 2017. – №4. – С.70-74.

125. 11th Revision of the International Classification of Diseases (ICD- 11). Geneva: World Health Organization; 2018.

126. A common monitoring framework for ending preventable maternal mortality, 2015–2030: phase I of a multi-step process / Moran Allisyn C., Jolivet R. Rima, Chou Doris [et al.] // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2016. – V. 16. – P. 250. DOI 10.1186/s12884-016-1035-4.

127. A Comparison of the Characteristics of Maternal Near-Misses and Maternal Deaths in Enugu, Southeast Nigeria: A 3-Year Prospective Study / Ugwu G.O., Iyoke C.A., Ezugwu E.C. [et al.] // Int. J. Womens Health. – 2020. – N12. – P. 207–211. doi: 10.2147/IJWH.S237221.

128. A global view of severe maternal morbidity: moving beyond maternal mortality / Geller S.E., Koch A.R., Garland C.E. [et al.] // Reprod. Health. – 2018. – N15. – P. 98. doi: 10.1186/s12978-018-0527-2. PMID: 29945657; PMCID: PMC6019990.

129. A life-course theory exploration of opioid-related maternal mortality in the United States / Cleveland L.M., McGlothen-Bell K., Scott L.A., Recto P. // Addiction. – 2020. – P. 115(11). – P. 2079–2088. doi: 10.1111/add.15054.

130. A Population-Based Study of Severe Maternal Morbidity in New York City, 2008–2012 [30C] / Howland R., Angley M., Won S. // Obstetrics & Gynecology. – 2016. – V. 127. – P 34. S doi: 10.1097/01.AOG.0000483378.16753.25

131. A scoping review of severe maternal morbidity: describing risk factors and methodological approaches to inform population-based surveillance / Korst L.M., Gregory K.D., Nicholas L.A. [et al.] // Matern Health Neonatol Perinatol. – 2021. –

N7(1). – P. 3. doi: 10.1186/s40748-020-00123-1. PMID: 33407937; PMCID: PMC7789633.

132. A ten year analysis of maternal deaths in a tertiary hospital using the three delays model / Mohammed M.M., El Gelany S., Eladwy A.R. [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2020. – N20. – P. 585. doi: 10.1186/s12884-020-03262-7.

133. Access to care during labor and delivery and safety to maternal health / Franchi J.V.O., Pelloso S.M., Ferrari R.A.P., Cardelli A.A.M. // Rev. Lat. Am. Enfermagem. – 2020. – N28: e3292. doi: 10.1590/1518-8345.3470.3292.

134. ACOG Committee Opinion No. 761 Summary: Cesarean Delivery on Maternal Request // Obstet Gynecol. — 2019. — Vol. 133(1). — P. 226-227.

135. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstet Gynecol. 2019; 133(1): e1-e25. doi: 10.1097/AOG.0000000000003018.

136. Adaptation of the WHO maternal near miss tool for use in sub-Saharan Africa: an International Delphi study / Tura A.K., Stekelenburg J., Scherjon S.A. [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2017. – N17(1). – P. 445. doi: 10.1186/s12884-017-1640-x.

137. Alfirevic, Z. Oral misoprostol for induction of labour / Alfirevic Z., Aflaifel N., Weeks A. // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014. – I. 6. Art. No.: CD001338. DOI: 10.1002/14651858.CD001338.pub3.

138. Ali, A. Recent advances in the diagnosis and management of sepsis in pregnancy / Ali A., Lamont R.F. // F1000Res. — 2019. Vol. 8: —1546.

139. Alternatives for the treatment of infections caused by ESKAPE pathogens / da Rosa T.F., Coelho S.S., Foletto V.S. [et al.] // J. Clin. Pharm. Ther. – 2020. – N45(4). P. 863-873.

140. An assessment of hospital maternal health services in northern Ghana: a cross-sectional survey Ameyaw EK, Amoah RM, Njue C. [et al.] // BMC Health Serv Res. – 2020. – N20. – P. 1088.

141. An assessment of meaning in life-threatening illness: development of the Healing Experience in All Life Stressors (HEALS) / Sloan D.H., BrintzenhofeSzoc K., Kichline T. [et al.] // Patient Relat Outcome Meas. – 2017. – N8. – P. 15-21.

142. An overview of advances in global maternal health: From broad to specific improvements / Khorrami N., Stone J., Small M.J. [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2019. – V. 146(1). – P. 126-131.

143. Anatomy of provincial level inequality in maternal mortality in China during 2004-2016: a new decomposition analysis / Zhang X., Ye Y., Fu C. [et al.] // BMC Public. Health. – 2020. – N20(1). – P. 758.

144. Anderson, F.W.J. Lessons Learned Serving on a Long-Standing Maternal Mortality Review Committee / Anderson F.W.J., Sokol R.J. // Obstet Gynecol. – 2020. – N136(4). – P. 657-662.

145. Andreeva, T. Studies in the field of tobacco control: what kind they are and what they are for? Examples from Kazan. [Editorial] / Andreeva T. // Tobacco Control and Public Health in Eastern Europe. — Vol. 1(1). — P. 1-10.

146. Ansong, G. Uterine Rupture Following Misoprostol Induction of Labour at 36 Weeks Gestation in an Unscarred Uterus / Ansong G., Sebuabe S.A., Afrani A.K. // Obstet. Gyneco.l Case.s Rev. – 2020. – N7. – P. 158.

147. Applicability of the WHO maternal near-miss tool: A nationwide surveillance study in Suriname / Verschueren K.J., Kodan L.R., Paidin R.R. [et al.] // J. Glob. Health. – 2020. – N10(2): 020429. doi: 10.7189/jogh.10.020429.

148. Applicability of WHO Maternal Severity Score (MSS) and Maternal Severity Index (MSI) Model to predict the maternal outcome in near miss obstetric patients: a prospective observational study / Pandit R., Jain V., Bagga R. [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2019. – N300(1). – P. 49-57.

149. Application of the Modified Early Obstetric Warning System in Three Patients with Obstetric Sepsis Through a Telemedicine System / Escobar-Vidarte M. F., Suso J. P., Echavarrна M. P. [et al.] // Maternal-Fetal Medicine. – 2020 – V.2 – I. 2. – P. 110-114.

150. Ariyarathna, H.T.D.W. A missed opportunity of a preventable maternal death-a case report from Sri Lanka / Ariyarathna H.T.D.W., Hulathduwa S.R. // Forensic. Res. Criminol. Int. J. – 2019. – N7. – P. 307-311.

151. Asaye MM. Proportion of Maternal Near-Miss and Its Determinants among Northwest Ethiopian Women: A Cross-Sectional Study / Asaye M.M. // Int. J. Reprod. Med. – 2020: 5257431.

152. Assessment of Incidence and Factors Associated With Severe Maternal Morbidity After Delivery Discharge Among Women in the US / Chen J., Cox S., Kuklina E.V. [et al.] // JAMA Netw Open. – 2021. – N4(2).

153. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3·6 mil-lion adults in the UK / Bhaskaran K., Dos-Santos-Silva I., Leon D.A. [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2018. – N6. – P. 944-953.

154. Association of Preexisting Disability With Severe Maternal Morbidity or Mortality in Ontario, Canada / Brown H.K., Ray J.G., Chen S. [et al.] // JAMA Netw Open. – 2021. – N4(2):e2034993. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.34993. PMID: 33555330; PMCID: PMC7871190.

155. Audit of Early and Late Maternal Deaths in Georgia: Potential for Improving Substandard Obstetric Care / Berdzuli N., Lomia N., Staff A.C. [et al.] // Int. J. Womens Health. – 2021. – N13. – P. 205-219. doi: 10.2147/IJWH.S288763. PMID: 33628061; PMCID: PMC7899038.

156. Balloon catheter vs oxytocin alone for induction of labor in women with a previous cesarean section: A randomized controlled trial / Sarreau M, Isly H, Poulain P. [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2020. – N99(2). – P. 259-266. doi: 10.1111/aogs.13712.

157. Barriers in care for children with life-threatening conditions: a qualitative interview study in the Netherlands / Brouwer M., Maeckelberghe E.L.M., van der Heide A. [et al.] // BMJ Open. – 2020. – N10:e035863. doi:10.1136/bmjopen-2019-035863.

158. Basit, S. Pre-eclampsia and risk of dementia later in life: nationwide cohort study / Basit S., Wohlfahrt J., Boyd H.A. // BMJ. – 2018. – N363: k4109. doi: 10.1136/bmj.k4109.

159. Berhan, Y. No Hypertensive Disorder of Pregnancy; No Preeclampsia-eclampsia; No Gestational Hypertension; No Hellp Syndrome. Vascular Disorder of

Pregnancy Speaks for All / Berhan Y. // Ethiop. J. Health Sci. – 2016. – N26. – P. 177-186.

160. Bulletin of the World Health Organization. – 2015. – N93. P. 417-423.

161. Bulletin of the World Health Organization. – 2020. – N98. – P. 66-68.

162. Can third-trimester assessment of uterine scar in women with prior Cesarean section predict uterine rupture? / Jastrow N., Vikhareva O., Gauthier R.J. [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2016. – N47(4). – P. 410-414. doi: 10.1002/uog.15786.

163. Cappelletti, M. Immunobiology of Acute Chorioamnionitis / Cappelletti M., Presicce P., Kallapur S.G. // Front. Immunol. – 2020. – N11. – P. 649. doi: 10.3389/fimmu.2020.00649. PMID: 32373122.

164. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis / Brown M.C., Best K.E., Pearce M.S. [et al.] // Eur. J. Epidemiol. – 2013. – N28. – P. 1–19. doi: 10.1007/s10654-013-9762-6.

165. Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // Lancet. — 2018. — Vol. 392. — Iss. 10159. — P. 1736-1788.

166. Causes of maternal deaths and delays in care: comparison between routine maternal death surveillance and response system and an obstetrician expert panel in Tanzania / Said, A., Malqvist, M., Pembe, A.B. [et al.] // BMC Health Serv. Res. – 2020. –N20. – P. 614.

167. Cesarean delivery on maternal request in China: what are the risks and benefits? / Liu X., Landon M.B., Cheng W., Chen Y. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2015. – N212(6). – P. 817.e1-9.

168. Cesarean wound scar characteristics for the prediction of pelvic adhesions: a meta-analysis of observational studies / Pergialiotis V., Frountzas M., Siotos C. [et al.] // J. Matern Fetal Neonatal Med. – 2017. – N30(4). – P. 486-491.

169. Chhabra, P. Maternal near miss: an indicator for maternal health and maternal care / Chhabra P. // Indian J. Community Med. – 2014. – N39(3). – P. 132-137. doi: 10.4103/0970-0218.137145. PMID: 25136152; PMCID: PMC4134527.

170. Classifying maternal deaths in Suriname using WHO ICD-MM: different interpretation by physicians, national and international maternal death review committees / Lachmi Kodan, Kim J.C. Verschueren, Affette M. McCaw-Binns, Ray Tjon Kon Fat [et al.] [Электронный ресурс] // Режим доступа: https://www.researchsquare.com/article/rs-11527/v1.

171. Clinical Spectrum of Near-miss Cases in Obstetrics / Sultana S, Ishtiaque S, Fareed S [et al.] // Cureus. – 2019. – N11(5).

172. Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Group. Death audits and reviews for reducing maternal, perinatal and child mortality / Willcox M.L., Price J., Scott S. [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2020.: CD012982. doi: 10.1002/14651858.CD012982.pub2.

173. Collier, A.Y. Maternal Mortality in the United States: Updates on Trends, Causes, and Solutions / Collier A.Y., Molina R.L. // Neoreviews. – 2019. – N20(10). – P. 561-574. doi: 10.1542/neo.20-10-e561.

174. Committing to implementation of the Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health (2016–2030). Report by the Director-General [Электронный ресурс] // Режим доступа: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA74/A74_14-en.pdf (дата обращения — 17.05.2021).

175. Comprehending the lack of access to maternal and neonatal emergency care: Designing solutions based on a space-time approach / Cristina da Silva N., Rocha T.A.H., Amaral P.V. [et al.] // PLoS One. – 2020. – N15(7): e0235954. doi: 10.1371/journal.pone.0235954.

176. Conducting a maternal near-miss case review cycle at hospital level (2016). Manual with practical tools. World Health Organization Regional Office for Europe. Denmark. 2016. – 83 p.

177. Contribution of antepartum and intrapartum hemorrhage to the burden of maternal near miss and death in a national surveillance study / Rocha Filho E.A., Costa M.L., Cecatti J.G. [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2015. – V. 94. – P. 50–58.

178. Costing the Three Transformative Results [Электронный ресурс] // Режим доступа: https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/Transformative_results_journal_23-online.pdf.

179. Countdown to 2030 for Women's, Children's and Adolescents' Health [Электронный ресурс] // Режим доступа: countdown2030.org/country-and-regional-networks/country-profiles/2018-january-profiles.

180. Current status of pregnancy related maternal mortality in Japan: a report from the Maternal Death Exploratory Committee in Japan / Hasegawa J., Sekizawa A., Tanaka H. [et al.] // BMJ (Open). – 2016. – N6: e010304. doi:10.1136/bmjopen-2015-010304.

181. Decline in maternal death due to obstetric haemorrhage between 2010 and 2017 in Japan / Hasegawa J., Katsuragi S., Tanaka H. [et al.] // Sci Rep 9, 11026 (2019).

182. Defining preconception: exploring the concept of a preconception population / Hill B., Hall J, Skouteris H., Currie S. // BMC Pregnancy Childbirth. – 2020. – N20(1). – P. 280. doi: 10.1186/s12884-020-02973-1.

183. Delays in obstetric care increase the risk of neonatal near-miss morbidity events and death: a case-control study / Carvalho O.M.C., Junior A.B.V., Augusto M.C.C. [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2020. – N20. – P. 437. doi: 10.1186/s12884-020-03128-y.

184. Dessalegn, F.N. Factors Associated with Maternal Near Miss among Women Admitted in West Arsi Zone Public Hospitals, Ethiopia: Unmatched Case-Control Study / Dessalegn F.N., Astawesegn F.H., Hankalo N.C. // J. Pregnancy. – 2020:6029160. doi: 10.1155/2020/6029160.

185. Determinants and causes of maternal mortality in Iran based on ICD-MM: a systematic review / Zalvand R., Tajvar M., Pourreza A. [et al.] // Reprod. Health. – 2019. – N16.

186. Developing and implementing a novel mentorship model (4+ 1) for maternal, newborn and child health in Rwanda / Ngabonzima A., Kenyon C., Hategeka C. [et al.] // BMC Health Serv. Res. – 2020. – N20. – P. 924.

187. Development and validation of an obstetric early warning system model for use in low resource settings / Umar A., Manu A., Mathai M., Ameh C. // BMC Pregnancy Childbirth. – 2020. – N20. – P. 531. doi: 10.1186/s12884-020-03215-0.

188. Diagnosis and Management of Intraamniotic Infection / Fan Sh.-R.; Liu P.; Yan Sh.-M. [et al.] // Maternal-Fetal Medicine. – 2020. – V. 2 – I. 4 – P. 223-230.

189. Does fa-cility birth reduce maternal and perinatal mortality in Brong Ahafo, Ghana? A secondary analysis using data on 119 244 pregnancies from two cluster-randomised controlled tri-als / Gabrysch S., Nesbitt R.C., Schoeps A. [et al.] // The Lancet. Global Health. – 2019. – N7. – P. 1074 - 1087.

190. Early warning systems in obstetrics: A systematic literature review / Umar A., Ameh C.A., Muriithi F., Mathai M. / PLoS ONE. – 2019. – N14(5): e0217864.

191. Effect of a nutrient-rich, food-based supplement given to rural Vietnamese mothers prior to and/or during pregnancy on birth outcomes: A randomized controlled trial / Nga H.T., Quyen P.N., Chaffee B.W. [et al.] // PLoS One. – 2020. – N15(5): e0232197.

192. Einav, S. Epidemiology of obstetric critical illness / Einav S., Leone M. // Int. J. Obstet. Anesth. – 2019. – N40. – P. 128–39. DOI: 10.1016/j.ijoa.2019.05.010

193. El-Agwany, A. S. A rare case of normotensive HELLP syndrome complicated with massive ascites: Spontaneous resolution / El-Agwany A. S., Abdelsadek A. A. // Egyptian Journal of Anaesthesia. – 2016. – N32(1). – P. 155–158.

194. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review / Mulani M.S., Kamble E.E, Kumkar S.N. [et al.] // Front Microbiol. – 2019. – N1. – V. 10. – P. 539.

195. Emiru, A.A. Women's retention on the continuum of maternal care pathway in west Gojjam zone, Ethiopia: multilevel analysis / Emiru A.A., Alene G.D., Debelew G.T. // BMC Pregnancy Childbirth. – 2020 – N20. – P. 258. doi: 10.1186/s12884-020-02953-5.

196. Environmental, Socioeconomic, Maternal, and Breastfeeding Factors Associated with Childhood Overweight and Obesity in Ceará, Brazil: A Population-Based

Study / Rocha S.G.M.O, Rocha H.A.L, Leite Б.J.M. [et al.] // Int. J. Environ Res. Public. Health. – 2020. – N17(5). – P. 1557. doi: 10.3390/ijerph17051557. PMID: 32121311; PMCID: PMC7084504.

197. Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications: the WHO near-miss approach for maternal health. World Health Organization. 2011. – 30 p.

198. Evaluation of Lay Support in Pregnant women with Social risk (ELSIPS): a randomised controlled trial / Kenyon S., Jolly K., Hemming K. [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2012. – N12. – P. 11. doi: 10.1186/1471-2393-12-11.

199. EviSIP: using evidence to change practice through mentorship – an innovative experience for reproductive health in the Latin American and Caribbean regions / Serruya S.J., Gymez Ponce de Leyn R., Bahamondes M.V. [et al.] // Glob. Health Action. – 2020. – N13(1): 1811482. doi: 10.1080/16549716.2020.1811482.

200. Examination of a death due to cardiomyopathy by a maternal mortality review committee / Shellhaas C.S., Zaharatos J., Clayton L., Hameed A.B. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2019. – N221(1). – P. 1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2019.01.211.

201. Experiences of healthcare, including palliative care, of children with life-limiting and life-threatening conditions and their families: a longitudinal qualitative investigation / Mitchell S., Slowther A., Coad J. [et al.] // Archives of Disease in Childhood. – 2020.

202. Exploring the Concept of Degrees of Maternal Morbidity as a Tool for Surveillance of Maternal Health in Latin American and Caribbean Settings / Serruya S.J., de Mucio B., Martinez G. [et al.] // Biomed. Res. Int. –2017:8271042. doi: 10.1155/2017/8271042.

203. Factors associated with neonatal near miss in Brazil / Pereira T.G., Rocha D.M.D., Fonseca V.M. [et al.] // Rev. Saude Publica. – 2020. – N54. – P. 123. doi: 10.11606/s1518-8787.2020054002382.

204. Factors Underlying the Temporal Increase in Maternal Mortality in the United States / Joseph K.S., Lisonkova S., Muraca G.M. [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2017. – V.129. – No.1. – P. 91-100. doi:10.1097/AOG.0000000000001810.

205. Fertility, mortality, migration, and population scenarios for 195 countries and territories from 2017 to 2100: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study / Vollset S.E., Goren E., Yuan C.W. [et al.] // Lancet. – 2020. – N396. – P. 1285-1306. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30677-2.

206. Fetal inflammatory response syndrome associated with maternal SARS-CoV-2 infection / McCarty K.L., Tucker M., Lee G., Pandey V. // Pediatrics. – 2020.

207. Fowler, J.R. Preconception Counseling / Fowler J.R., Mahdy H., Jack B.W. [Электронный ресурс] // Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441880/.

208. Gebremedhin, S. Development of a new model for estimating maternal mortality ratio at national and sub-national levels and its application for describing sub-national variations of maternal death in Ethiopia / Gebremedhin S. // PLoS One. – 2018. – N13(8).

209. Geller, S.E. Statewide Severe Maternal Morbidity Review in Illinois / Geller S.E., Garland C.E., Horne A.A. // Obstet. Gynecol. – 2021. – N137(1). – P. 41-48.

210. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis / Say L., Chou D., Gemmill A. [et al.] // Lancet Glob. Health. – 2014. – N2. – P. 323-333. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.

211. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // The Lancet. — 2017. — Vol. 390. — Iss. 10100. — P. 1151-1210.

212. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // Lancet. — 2016. — Vol. 388. — Iss. 10053. — P. 1775-1812.

213. Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. GBD 2016 Mortality Collaborators / Lancet. – 2017. – N390. – P. 1084–1150.

214. Goff, M.L. Feminization of migration and trends in remittances / Goff M.L. // The IZA World of Labor. – 2016. – P. 220-220.

215. Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy / Regitz-Zagrosek V., W. Roos-Hesselink J., Bauersachs J. [et al.] // European Heart Journal. – 2018. – P. 1–83. doi:10.1093/eurheartj/ehy340.

216. Habak, P.J. Pregnancy, vaginal birth after cesarean delivery (VBAC) / Habak P.J., Kole M. [Электронный ресурс] // Режим доступа: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507844/.

217. Haemoglobin levels in early pregnancy and severe maternal morbidity: population-based cohort study / Ray J.G., Davidson A.J.F., Berger H. [et al.] // BJOG. – 2020. – N127. – P. 1154– 1164.

218. Heerema-McKenney, A. Defense and infection of the human placenta / Heerema-McKenney A. // APMIS. – 2018. – N126. – P. 570–588. doi: 10.1111/apm.12847.

219. HELLP-синдром: клинико-лабораторные особенности и дисбаланс плацентарных факторов ангиогенеза / Кирсанова Т. В., Виноградова М. А., Колыванова А. И., Шмаков Р. Г. // Акушерство и гинекология. – 2018. –№7. – С. 46-55.

220. Hirshberg, A. Epidemiology of maternal morbidity and mortality / Hirshberg A., Srinivas S.K. // Semin. Perinatol. – 2017. – N41(6). – P. 332-337. doi: 10.1053/j.semperi.2017.07.007. Epub 2017 Aug 18. PMID: 28823579.

221. Human Development Index of the maternal country of origin and its relationship with maternal near miss: A systematic review of the literature / Garcna-Tizyn Larroca S., Amor Valera F., Ayuso Herrera E. [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2020. – N20. – P. 224. doi: 10.1186/s12884-020-02901-3

222. “I lost my happiness, I felt half dead and half alive” - a qualitative study of the long-term aftermath of obstetric near-miss in the urban district of Zanzibar, Tanzania / Herklots T., Yussuf S.S., Mbarouk K.S. [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2020. – N20. – P. 594. doi: 10.1186/s12884-020-03261-8.

223. “It might be a statistic to me, but every death matters.”: An assessment of facility-level maternal and perinatal death surveillance and response systems in four sub-Saharan African countries / Kinney M.V., Ajayi G., de Graft-Johnson J. [et al.] // PLoS One. – 2020. – N15(12): e0243722. doi: 10.1371/journal.pone.0243722.

224. Implementing the Risk Identification (RI) and Modified Early Obstetric Warning Signs (MEOWS) tool in district hospitals in Rwanda: a cross-sectional study / Tuyishime E., Ingabire H., Mvukiyehe J.P. [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2020 – N20(1). – P. 568. doi: 10.1186/s12884-020-03187-1. PMID: 32993541; PMCID: PMC7523063.

225. Imtithal Adnan, F. Associated factors of labor satisfaction and predictor of postnatal satisfaction in the north-east of Peninsular Malaysia / Imtithal Adnan F., Noor N.M., Mat Junoh N.A. // PLoS One. – 2020. – N15(8): e0238310. doi: 10.1371/journal.pone.0238310.

226. Incidence and determinants of neonatal near miss in south Ethiopia: a prospective cohort study / Tekelab T., Chojenta C., Smith R., Loxton D. // BMC Pregnancy Childbirth. – 2020. – N20. – P. 354. doi: 10.1186/s12884-020-03049-w.

227. Incidence and Predictors of Maternal and Perinatal Mortality among Women with Severe Maternal Outcomes: A Tanzanian Facility-Based Survey for Improving Maternal and Newborn Care / Lilungulu A., Bintabara D., Mujungu S. [et al.] // Obstet. Gynecol. Int. – 2020:5390903. doi: 10.1155/2020/5390903.

228. Incidence and Predictors of Maternal and Perinatal Mortality among Women with Severe Maternal Outcomes: A Tanzanian Facility-Based Survey for Improving Maternal and Newborn Care / Lilungulu A., Bintabara D., Mujungu S. [et al.] // Obstet. Gynecol. Int. – 2020: 5390903. doi: 10.1155/2020/5390903.

229. Incidence of maternal near-miss in Kenya in 2018: findings from a nationally representative cross-sectional study in 54 referral hospitals / Owolabi O., Riley T., Juma K. [et al.] // Sci Rep. – 2020. – N10: 15181.

230. Information of patients with life-threatening diseases: A survey of the attitude of Portuguese family practitioners / Ferraz Gonзalves J.A., Almeida C., Amorim J. [et al.] // Porto. Biomed. J. – 2017. – N2(6). – P. 250-253.

231. IOM World migration report 2020: international organization for migration, 2019 [Электронный ресурс] / Режим доступа: https://publications.iom.int/books/world-migration-report-2020.

232. Jayakumaran, J. S. Postpartum Hemorrhage and its risk of Maternal deaths in the US / Jayakumaran J. S., Schuster M., Ananth C. V. // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2020. P. S178. DOI: 10.1055/s-0040-1718574.

233. Jensen, L. The Sustainable Development Goals Report 2020 / Jensen L. [Электронный ресурс] // Режим доступа: unstats.un.org/sdgs/report/2020/The-Sustainable-Development-Goals-Report-2020.pdf.

234. Kilpatrick, S.K. American College of Obstetricians and Gynecologists and the Society for Maternal–Fetal Medicine / Kilpatrick S.K., Ecker J.L. // Severe maternal morbidity: screening and review. Am. J. Obstet. Gynecol. – 2016. –N215(3). – P. 17-22.

235. Kim, H-Y. Migration and first-year maternal mortality among HIV-positive postpar-tum women: A populationbased longitudinal study in rural South Africa / Kim H Y, Dobra A, Tanser F. // PLoS Med 2020. – N17(3).

236. Kumar, R. "Near-Miss obstetric events" and its clinico-social correlates in a secondary referral unit of Burdwan District in West Bengal / Kumar R., Tewari A. // Indian J. Public Health. – 2018. – N62(3). – P. 235-238. doi: 10.4103/ijph.IJPH_371_17.

237. Kumela, L. Determinants of Maternal Near Miss in Western Ethiopia / Kumela L, Tilahun T, Kifle D. // Ethiop J. Health Sci. – 2020. – N30(2). – P. 161–168.

238. Labib, A. Sepsis Care Pathway 2019 / Labib A. // Qatar Med. J. – 2019. – N7. – P. 4. doi: 10.5339/qmj.2019.qccc.4. PMID: 31763206; PMCID: PMC6851952.

239. Lactate produced during labor modulates uterine inflammation via GPR81 (HCA1) / Madaan A., Nadeau-Vallйe M., Rivera J.C. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2017. – N216(1). – V. 60.e1-60.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.072. Epub 2016 Sep 9. PMID: 27615440.

240. Latin American Near Miss Group (LANe-MG) (2016). Maternal near miss and predictive ability of potentially life-threatening conditions at selected maternity hospitals in Latin America / De Mucio B., Abalos E., Cuesta [et al.] // Reproductive Health. – 2016. – Vol. 13. – P. 134. DOI 10.1186/s12978-016-0250-9.

241. Leeman, L. Hypertensive Disorders of Pregnancy / Leeman L., Dresang L.T., Fontaine P. // Am. Fam. Physician. – 2016. – N93(2). – P. 121-127. PMID: 26926408.

242. Levels and Causes of Maternal Mortality and Morbidity. In: Black RE, Laxminarayan R, Temmerman M, Walker N, editors. Reproductive, Maternal, Newborn, and Child Health: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 2). Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / Filippi V., Chou D., Ronsmans C. [et al.] // The World Bank. – 2016. – N3.

243. London Maternal Mortality Thematic Review Three Year Report (2015-2017) [Электронный ресурс] / Режим доступа: https://www.england.nhs.uk/london/wp-content/uploads/sites/8/2019/11/London-maternal-mortality-three-year-report_-18th-July-2019-.pdf

244. Loudon I. The transformation of maternal mortality. BMJ. 1992 Dec 19-26;305(6868):1557-60. doi: 10.1136/bmj.305.6868.1557. PMID: 1286386; PMCID: PMC1884697.

245. Low Incidence of Maternal Near-Miss in Zhejiang, a Developed Chinese Province: A Cross-Sectional Study Using the WHO Approach / Ma Y., Zhang L., Wang X. [et al.] // Clin. Epidemiol. – 2020. – N12. – P. 405–414. doi: 10.2147/CLEP.S243414.

246. MacDorman, M.F. Trends in Maternal Mortality by Sociodemographic Characteristics and Cause of Death in 27 States and the District of Columbia / MacDorman M.F., Declercq E., Thoma M.E. // Obstet Gynecol. – 2017. – Vol. 129. – N 5. – P. 811-818. doi: 10.1097/AOG.0000000000001968.

247. Magar, J.S. Retrospective analysis of patients with severe maternal morbidity receiving anaes-thesia services using 'WHO near miss approach' and the applicability of maternal severity score as a predictor of maternal outcome / Magar J.S., Rustagi P.S, Malde A.D. // Indian J. Anaesth. – 2020. – N64(7). – P. 585-593. doi: 10.4103/ija.IJA_19_20

248. Management of uterine rupture: a case report and review of the literature / Egbe T.O., Halle-Ekane G.E., Tchente C.N. [et al.] // BMC Res. Notes. – 2016. – N9. – P. 492. doi: 10.1186/s13104-016-2295-9.

249. Managing complications in pregnancy and childbirth: a guide for midwives and doctors – 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2017. Li-cence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.;

250. Managing complications in pregnancy and childbirth: a guide for midwives and doctors [Электронный ресурс] // Режим доступа: www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/managing-complications-pregnancy-childbirth/en/.

251. Manyahi, J.R. Maternal near miss and mortality attributable to hypertensive disorders in a tertiary hospital, Tanzania; a cross-sectional study / Manyahi J.R., Mgaya H., Said A. // BMC Pregnancy Childbirth. – 2020. – N20. – P. 301. doi: 10.1186/s12884-020-02930-y.

252. Maternal age and severe maternal morbidity: A population-based retrospective cohort study / Lisonkova S., Potts J., Muraca G.M. [et al.] // PLoS Med. – 2017. – N14(5):e1002307. doi: 10.1371/journal.pmed.1002307. PMID: 28558024; PMCID: PMC5448726.

253. Maternal complications with vaginal birth after cesarean delivery: a multicenter study / Macones G.A., Peipert J., Nelson D.B. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – N193(5). – P. 1656-1662.

254. Maternal death and delays in accessing emergency obstetric care in Mozambique / Chavane L.A., Bailey P., Loquiha O. [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2018. N18. – P. 71.

255. Maternal Delays for Institutional Delivery and Associated Factors Among Postnatal Mothers at Public Health // Facilities of Gamo Zone, Southern Ethiopia / Wanaka S., Hussen S., Alagaw A. [et al.] // Int. J. Womens Health. – 2020. – N12. – P.127–138. doi: 10.2147/IJWH.S240608.

256. Maternal health improvement through root cause analysis of severe maternal morbidity (maternal near miss) in Isfahan, Iran / Zhali S., Kohan S., Shahraki A.D., Beigi M. // J. Educ. Health. Promot. – 2020. – N9. – P. 145.

257. Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Maternal mortality and severe morbidity associated with low-risk planned cesarean

delivery versus planned vaginal delivery at term / Liu S., Liston R.M., Joseph K.S. [et al.] // CMAJ. – 2007. – N176(4). – P. 455-460.

258. Maternal health-related barriers and the potentials of mobile health technologies: Qualitative findings from a pilot randomized controlled trial in rural Southwestern Uganda / Tumuhimbise W., Atukunda E.C., Ayebaza S. [et al.] // J. Family Med. Prim. Care. – 2020. – N9(7). – P. 3657–3662. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_281_20.

259. Maternal morbidity and disability and their consequences: neglected agenda in maternal health / Koblinsky M., Chowdhury M.E., Moran A., Ronsmans C. // J. Health Popul. Nutr. – 2012. – 30(2). – P. 124-130.

260. Maternal morbidity measurement tool pilot: study protocol / Say L., Barreix M., Chou D. [et al.] // Reprod. Health. – 2016. – N13(1). – P. 69. doi: 10.1186/s12978-016-0164-6.

261. Maternal Morbidity Working Group. Constructing maternal morbidity - towards a standard tool to measure and monitor maternal health beyond mortality / Chou D., Тунэалр Ц., Firoz T. [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2016. – N16. – P. 45. doi: 10.1186/s12884-015-0789-4. PMID: 26935070; PMCID: PMC4774187.

262. Maternal mortality for 181 countries, 1980-2008: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5 / Hogan M.C., Foreman K.J., Naghavi M. [et al.] // Lancet. – 2010. – N375. – P. 1609-1623. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60518-1. Epub 2010 Apr 9. PMID: 20382417.

263. Maternal mortality revisited: the application of the new ICD-MM classification system in reference to maternal deaths in Sri Lanka / Agampodi S., Wickramage K., Agampodi T. [et al.] // Reprod. Health. – 2014. – N11(1). – P. 17.

264. Maternal Mortality Within a Global Context: Historical Trends, Current State, and Future Directions / Douthard R.A., Martin I.K., Chapple-McGruder T. [et al.] // J. Womens Health (Larchmt). – 2021. – N30(2). – P. 168-177. doi: 10.1089/jwh.2020.8863.

265. Maternal near miss and potentially life-threatening condition determinants in patients with type 1 diabetes mellitus at a university hospital in Sao Paulo, Brazil: a ret-

rospective study / de Morais L.R., Patz B.C., Campanharo F.F. [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2020. – N20(1). – P. 679. doi: 10.1186/s12884-020-03392-y.

266. Maternal near miss determinants at a maternity hospital for high-risk pregnancy in northeastern Brazil: a prospective study / de Lima T.H.B., Amorim M.M., Buainain Kassar S., Katz L. // BMC Pregnancy Childbirth. 2019. – N19(1). – P. 271. DOI: 10.1186/s12884-019-2381-9.

267. Maternal near miss in low-resource areas / Goldenberg R.L., Saleem S., Ali S. [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2017. – N138(3). – P. 347-355. doi: 10.1002/ijgo.12219.

268. Maternal near-miss surveillance, Namibia / Heemelaar S., Josef M., Diener Z. [et al.] // Bull World Health Organ. – 2020. – N98(8). – P. 548–557. doi: 10.2471/BLT.20.251371.

269. Maternal sepsis / Escobar M.F., Echavarrна M.P., Zambrano M.A. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. MFM. – 2020. – N2(3):100149. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100149.

270. Maternal-Fetal Inflammation in the Placenta and the Developmental Origins of Health and Disease / Goldstein J.A., Gallagher K., Beck C. [et al.] // Front Immunol. – 2020. – N11. – P. 531-543. doi: 10.3389/fimmu.2020.531543.

271. McArthur, J. W. How close to zero? Assessing the world's extreme poverty-related trajectories for 2030 / McArthur J. W., Rasmussen K. // Brookings Global Views. – 2016. – N. 6.

272. McArthur, J.W. Classifying Sustainable Development Goal trajectories: A country-level methodology for identifying which issues and people are getting left behind / McArthur J.W., Rasmussen K. // World Dev. – 2019. – N123:104608. doi: 10.1016/j.worlddev.2019.06.031.

273. McCauley M, Madaj B, White SA, et al. Burden of physical, psychological and social ill-health during and after pregnancy among women in India, Pakistan, Kenya and MalawiBMJ Global Health 2018;3:e000625.

274. Membrane sweeping for induction of labour / Finucane E.M., Murphy D.J., Biesty L.M. [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2020. – I. 2. Art. No.: CD000451. DOI: 10.1002/14651858.CD000451.pub3.

275. Mental Health and Quality of Life of Women One Year after Maternal Near-Miss in Low and Middle-Income Countries: The Case of Zanzibar, Tanzania / Alemu S., Herklots T., Almansa J. [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public. Health. – 2020. – N17(23): 9034. doi: 10.3390/ijerph17239034.

276. Mode of Delivery in Severe Preeclampsia Before 28 Weeks' Gestation: A Systematic Review / van Eerden L., Gaugler-Senden I., de Vries R.J. [et al.] // Obstet. Gynecol. Surv. – 2018. – N73(8). – P. 469-474.

277. Mode of delivery is an inde-pendent risk factor for maternal mortality: a case-control study / Balayla J., Lasry A., Badeghiesh A. [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2020. – N1-7. doi:10.1080/14767058.2020.1774874[published online ahead of print, 2020 Jun 4].

278. Monitoring maternal and newborn health outcomes globally: a brief history of key events and initiatives / Moller A.B., Patten J.H., Hanson C. [et al.] // Trop. Med. Int. Health. – 2019. – N24(12). – P. 1342-1368. doi: 10.1111/tmi.13313.

279. Monitoring maternal near miss/severe maternal morbidity: A systematic review of global practices / England N., Madill J., Metcalfe A. [et al.] // PLoS One. – 2020. – N15(5): e0233697. doi: 10.1371/journal.pone.0233697.

280. Moreira, D. dS. Healthcare and sociodemographic conditions related to severe maternal morbidity in a state representative population, Federal District, Brazil: A cross-sectional study / Moreira D. dS., Gubert M.B. // PLoS ONE. – 2017. – N12(8).

281. Moyer, J.D. Are we on the right path to achieve the sustainable development goals / Moyer J.D., Hedden S. // World Development. – 2020. – V. 127: 104749/

282. Multidimensional assessment of women after severe maternal morbidity: the COMMAG cohort study / Ferreira E.C., Costa M.L., Pacagnella R.C. [et al.] // BMJ Open. – 2020. – N10(12): e041138. doi: 10.1136/bmjopen-2020-041138.

283. Nair, M. Establishing a National Maternal Morbidity Outcome Indicator in England: A Population-Based Study Using Routine Hospital Data / Nair M., Kurinczuk J.J., Knight M. // PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11. – N 4. – P. e0153370.

284. Namahoro, J.P. Forecasting Maternal Complications Based on the Impact of Gross National Income Using Various Models for Rwanda / Namahoro J.P., Mugabushaka A. // J. Environ Public Health. – 2020:7692428.

285. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Risk of uterine rupture with a trial of labor in women with multiple and single prior cesarean delivery / Landon M.B., Spong C.Y., Thom E. [et al.] // Obstet Gynecol. – 2006. – N108(1). – P. 12-20.

286. Netherlands Audit Committee Maternal Mortality Morbidity; UK Confidential Enquiry into Maternal Deaths. Maternal mortality: direct or indirect has become irrelevant / van den Akker T., Nair M., Goedhart M. [et al.] // Lancet Glob. Health. – 2017. – N5(12). – P. 1181-1182.

287. "Near-Miss" Obstetric Events and Maternal Deaths in a Rural Tertiary Care Center in North India / Verma V., Kanti V., Vishwakarma S. [et al.] // Cureus. – 2020. – N12(12): e11828. doi: 10.7759/cureus.11828.

288. Nigeria Near-miss and Maternal Death Surveillance Network. When getting there is not enough: a nationwide cross-sectional study of 998 maternal deaths and 1451 near-misses in public tertiary hospitals in a low-income country / Oladapo O.T., Adetoro O.O., Ekele B.A. [et al.] // BJOG. – 2016. – Vol. 123. – N.6. – P. 928-938.

289. Nurul-Farehah, S. Maternal obesity and its determinants: A neglected issue? / Nurul-Farehah S., Rohana A.J. // Malays. Fam. Physician. – 2020. – N15(2). – P. 34-42.

290. Nyoni, S. P. Using Artificial Neural Networks for Predicting Maternal Deaths at Chitungwiza Central Hospital in Zimbabw / Nyoni S. P., Nyoni T. // International Journal of Innovations in Engineering Research and Technology. – 2020. – V. 7, N. 7. – P. 35-40.

291. Oral Misoprostol for Induction of Labour in Term PROM: A Systematic Review / Padayachee L., Kale M., Mannerfeldt J., Metcalfe A. // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2020. – N42(12). – P. 1525-1531.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2020.02.111.

292. Perotto, L. Maternal mortality in Switzerland 2005-2014 / Perotto L., Zimmermann R., Quack Lцtscher K.C. // Swiss. Med. Wkly. – 2020. – N150:w20345. doi: 10.4414/smw.2020.20345.

293. Plante, L.A. Sepsis during pregnancy and the puerperium / Plante L.A., Pacheco L.D., Louis J.M. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2019. — Vol. 220(4): B2–10.

294. Prata, N. Modeling maternal mortality in Bangladesh: the role of misoprostol in postpartum hemorrhage prevention / Prata N., Bell S., Quaiyum M.A. // BMC Pregnancy Childbirth. – 2014. – N14. – P. 78. doi: 10.1186/1471-2393-14-78.

295. PRECISE Network. The PRECISE (PREgnancy Care Integrating translational Science, Everywhere) database: open-access data collection in maternal and newborn health / Magee L.A., Strang A, Li L. [et al.] // Reprod. Health. – 2020. – N17. – S. 1. – P. 50. doi: 10.1186/s12978-020-0873-8.

296. Preconception care to reduce maternal and childhood mortality and morbidity. Meeting report and packages of interventions [Электронный ресурс] / Режим доступа:
https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/concensus_preconception_care/en/.

297. Predictive Factors for Severe Maternal Morbidity in Brazil: A Case-Control Study / Magalhres D.M.D.S., Bernardes J.M., Ruiz-Frutos C. [et al.] // Healthcare (Basel). – 2021. – N9(3). – P. 335. doi: 10.3390/healthcare9030335. PMID: 33809643; PMCID: PMC8002207.

298. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives / Rana S., Lemoine E., Granger J., Karumanchi S. // Circulation Research. – 2019. – N124(7). –P. 1094–1112. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.

299. Pregnancy complications among nulliparous and multiparous women with advanced maternal age: a community-based prospective cohort study in China / Luo J.,

Fan C., Luo M. [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2020. – N20. –P. 581. doi: 10.1186/s12884-020-03284-1.

300. Prevalence of severe maternal morbidity and factors associated with maternal mortality in Ontario, Canada / Ray J.G., Park A.L., Dzakpasu S. [et al.] // JAMA Netw Open. – 2018. – N1(7): e184571.

301. PRISMA Trial Research Group. A cluster-randomized trial to reduce major perinatal morbidity among women with one prior cesarean delivery in Quйbec (PRISMA trial): study protocol for a randomized controlled trial / Chaillet N., Bujold E., Masse B. [et al.]. // Trials — 2017. Vol. 18. P. 434.

302. Pritchett, H.S. A Formula for Predicting the Population of the United States // Pritchett H.S. // American Statistical Association. — 1891. — № 14. – P. 278-286.

303. Provincial-level outcomes of China's 'Reducing maternal mortality and eliminating neonatal tetanus' program / Chen P., Li M., Zhu J. [et al.] // Sci. Rep. – 2020. – N10. – P. 13328.

304. Provision of intensive care to severely ill pregnant women is associated with reduced mortality: Results from the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health / Soares F.M., Pacagnella R.C., Tunэalp Ц. [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2020. – N150(3). – P. 346–353.

305. Racial Disparity in Pregnancy Risks and Complications in the US: Temporal Changes during 2007–2018 / Bornstein E., Eliner Y., Chervenak F.A., Grьnebaum A. // J. Clin. Med. – 2020. –N 9. – P. 1414.

306. Rajbanshi, S. High-risk pregnancies and their association with severe maternal morbidity in Nepal: A prospective cohort study / Rajbanshi S., Norhayati M.N., Nik Hazlina N.H. // PLoS One. – 2020. – N15(12): e0244072. Published online 2020 Dec 28. doi: 10.1371/journal.pone.0244072.

307. Ramanayake, R. P. Evaluation of red flags minimizes missing serious diseases in primary care / Ramanayake R. P., Basnayake B. M. // J. Family Med. Prim. Care. – 2018. – N7. – P. 315-318.

308. Requejo, J. Countdown to 2015: A Decade of Tracking Progress for Maternal, Newborn and Child Survival / Requejo J., Victora C., Bryce J. // The 2015 Report. UNICEF and World Health Organization 2015. – 224 p.

309. Rethinking the definition of maternal near-miss in low-income countries using data from 104 health facilities in Tanzania and Uganda / Pembe A.B., Hirose A., Alwy Al-Beity F. [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2019. – N147(3). – P. 389-396. doi: 10.1002/ijgo.12976.

310. Risk of severe maternal morbidity or death in relation to elevated hemoglobin A1c preconception, and in early pregnancy: A population-based cohort study / Davidson A.J.F., Park A.L., Berger H. [et al.] // PLoS Med. – 2020. – N17(5): e1003104. doi: 10.1371/journal.pmed.1003104.

311. Risk prediction models for maternal mortality: A systematic review and meta-analysis / Aoyama K, D'Souza R, Pinto R. [et al.] // PLoS One. – 2018. – N4. – P. 13(12):e0208563. doi: 10.1371/journal.pone.0208563.

312. Rivillas, J.C. Measuring socioeconomic and health financing inequality in maternal mortality in Colombia: a mixed methods approach / Rivillas J.C., Devia-Rodriguez R, Ingabire M.G. // Int. J. Equity Health. – 2020. – N19(1). – P. 98. doi: 10.1186/s12939-020-01219-y. PMID: 32731871; PMCID: PMC7393844.

313. Robbins, T. Modified early obstetric warning scores: A promising tool but more evidence and standardization is required / Robbins T., Shennan A., Sandall J. // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2019. – N98(1). – P. 7-10. doi: 10.1111/aogs.13448. Epub 2018 Oct 16. PMID: 30155879; PMCID: PMC7028086.

314. Rosendo, T.S. Prevalence of Maternal Morbidity and Its Association with Socioeconomic Factors: A Population-based Survey of a City in Northeastern Brazil. Prevalкncia da morbidade materna e sua associaзго com fatores socioeconфmicos: estudo de base populacional em uma capital do nordeste brasileiro / Rosendo T.S., Roncalli A.G., Azevedo G.D. // Rev. Bra.s Ginecol. Obstet. – 2017. – N39(11). – P. 587-595. doi:10.1055/s-0037-1606246

315. Samy El-Agwany, A. A rare case of normotensive HELLP syndrome complicated with massive ascites: Spontaneous resolution / Samy El-Agwany A., Abdelsadek A. Abdelhadi // Egyptian Journal of Anaesthesia. –2016 – V. 32. – I. 1. – P. 155-158.

316. Saving Lives, Improving Mothers' Care - Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2015-2017 / Knight M., Bunch K., Tuffnell D., Shakespeare J. [et al.] [Электронный ресурс] // Режим доступа: https://www.npeu.ox.ac.uk/mbrrace-uk/presentations/saving-lives-improving-mothers-care.

317. Say L., Souza J.P., Pattinson R.C. Maternal near miss–towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care// Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2009. Vol. 23. P. 287–96.

318. Say, L. WHO Maternal Morbidity Working Group (MMWG). Maternal morbidity: Time for reflection, recognition, and action / Say L., Chou D. // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2018. – N141. – S. 1. – P. 1-3. doi: 10.1002/ijgo.12499. PMID: 29851112; PMCID: PMC6032844.

319. Schultz, C. Migration, health and urbanization: Interrelated challenges. World migration report 2015 / Schultz C. International Organization for Migration (IOM). 2014. – 40 p.

320. Searching for a biochemical correlate of critical illness in obstetrics: a descriptive study of maternal lactate in patients presenting for acute care in pregnancy / Kern-Goldberger A.R., Polin M., Bank T.C. [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2020. – N23. – P. 1-3. doi: 10.1080/14767058.2020.1743667.

321. Severe acute maternal morbidity: a pilot study of a definition for a near-miss / Mantel G.D., Buchmann E., Rees H., Pattinson R.C. // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1998. –N105(9). – P. 985-990.

322. Severe Life-Threatening Pregnancy Complications, "Near Miss" and Maternal Mortality in a Tertiary Hospital in Southern Nigeria: A Retrospective Study / Akpan U.B., Asibong U., Omoronyia E. [et al.] // Obstet Gynecol Int. — 2020. — 3697637.

323. Severe Maternal Morbidity and Risk of Mortality Beyond the Postpartum Period / Ukah U.V., Dayan N., Potter B.J. [et al.] // Obste.t Gynecol. – 2021. – N137(2). – P. 277-284. doi: 10.1097/AOG.0000000000004223. PMID: 33416296.

324. Severe Maternal Morbidity Associated With Maternal Birthplace: A Population-Based Register Study / Urquia M.L., Wanigaratne S., Ray J.G., Joseph K.S. / J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2017. – N39(11). – P. 978-987. doi:10.1016/j.jogc.2017.05.012

325. Sibai, B.M. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia / Sibai B.M., Stella C.L. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – N200(5): 481.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2008.07.048.

326. Simpson, K.R. Severe Maternal Morbidity and Maternal Mortality: What Can be Learned From Reviewing Near Miss and Adverse Events? / Simpson K.R. // MCN Am. J. Matern. Child. Nurs. – 2018. – N43(4). – P. 240. doi: 10.1097/NMC.0000000000000446. PMID: 29958211.

327. Singer. M. Biomarkers for sepsis — past, present and future / Singer M. // Qatar Med. J. – 2019. – N2. – P. 8. DOI: 10.5339/qmj.2019.qccc.8. PMCID: PMC6851944

328. Singh, G.K. Trends and Racial/Ethnic, Socioeconomic, and Geographic Disparities in Maternal Mortality from Indirect Obstetric Causes in the United States, 1999-2017 / Singh G.K., Lee H. // Int. J. MCH AIDS. – 2021. – N10(1). – P. 43-54. doi: 10.21106/ijma.448.

329. Singh, V. Maternal Near-Miss as a Surrogate Indicator of the Quality of Obstetric Care: A Study in a Tertiary Care Hospital in Eastern India / Singh V., Barik A. // Cureus. – 2021. – N13(1):e12548. doi: 10.7759/cureus.12548. PMID: 33564542.

330. Social obstetrics: non-local expectant mothers admitted through accident and emergency department in a public hospital in Hong Kong / Yung W.K., Hui W., Chan Y.T., // Hong Kong Med. J. – 2014. – V. 20. – N 3. – P. 213-221.

331. Socioethnic disparities in severe maternal morbidity in Western Australia: a statewide retrospective cohort study / Adane A.A., Farrant B.M., Marriott R. [et al.] // BMJ Open. – 2020. – № 10(11): e039260. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039260.

332. Standards for improving quality of maternal and newborn care in health facilities. Geneva: World Health Organization, 2016 [Электронный ресурс] / Режим доступа: www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/improving-maternal-newborn-care-quality/en/, accessed 1 December 2018.

333. STATISTICA: краткое руководство пользователя. Статистический учебник Copyright (c) StatSoft, Inc. 1984-2021. [Электронный ресурс] // Режим доступа: http://statsoft.ru/home/textbook/default.htm.

334. Surgical hysteroscopic treatment of cesarean-induced isthmocele in restoring infertility: prospective study / Gubbini G., Centini G., Nascetti D. [et al.] // J. Minim. Invasive. Gynecol. – 2011. – N18. – P. 234-237.

335. Surviving mothers and lost babies – burden of stillbirths and neonatal deaths among women with maternal near miss in eastern Ethiopia: a prospective cohort study / Tura A.K., Scherjon S., van Roosmalen J. [et al.] // J. Glob. Health. – 2020. – N10(1).

336. Tariku, M. Magnitude of Severe Acute Maternal Morbidity and Associated Factors Related to Abortion: A Cross-Sectional Study in Hawassa University Comprehensive Specialized Hospital, Ethiopia, 2019 / Tariku M. // Biomed Res. Int. – 2020: 1781652.

337. The adverse maternal and perinatal outcomes of adolescent pregnancy: a cross sectional study in Hebei, China / Zhang T., Wang H., Wang X [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2020. – N20. – P. 339.

338. The Belgian Obstetric Surveillance System to monitor severe maternal morbidity / Vandenberghe G., Roelens K., Van Leeuw V. [et al.] // Facts, Views and Vision in Obstetrics and Gynaecology. – 2017. – V. 4. – N.9. – P. 181-188.

339. The burden of child and maternal malnutrition and trends in its indicators in the states of India: the Global Burden of Disease Study 1990-2017 / Lancet Child Adolesc Health. — 2019. — Vol. 3(12). — P. 855-870.

340. The Burden of Indirect Causes of Maternal Morbidity and Mortality in the Process of Obstetric Transition: A Cross-Sectional Multicenter Study / Cirelli J.F., Surita F.G., Costa M.L. [et al.] // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. – 2018. –N40(3). – P. 106-114. English. doi: 10.1055/s-0038-1623511. Epub 2018 Apr 2. PMID: 29609192.

341. The Effect of Socioeconomic Status on All-Cause Maternal Mortality: A Nationwide Population-Based Cohort Study / Jeong W., Jang S.I., Park E.C., Nam J.Y. // Int. J. Environ. Res. Public. Health. – 2020. – N17(12): 4606. doi: 10.3390/ijerph17124606.

342. The global maternal sepsis study and awareness campaign (GLOSS): study protocol / Bonet M., Souza J.P., Abalos E. [et al.] // Reprod. Health. – 2018. – N15. – P. 16.

343. The impact of early age at first childbirth on maternal and infant health / Gibbs C.M., Wendt A., Peters S., Hogue C.J. // Paediatr. Perinat. Epidemiol. – 2012. – S. 1. – P. 259-284.

344. The impact of migration background on maternal near miss / David M., Razum O., Henrich W. [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2019. – N300(2). – P. 285-292. doi: 10.1007/s00404-019-05179-9.

345. The Impact of Severe Maternal Morbidity on Perinatal Outcomes in High Income Countries: Systematic Review and Meta-Analysis / Mengistu T.S., Turner J.M., Flatley C. [et al.] // J. Clin. Med. – 2020. – N9(7): 2035. doi: 10.3390/jcm9072035.

346. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention / Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A. [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2019. – V. 145. – S. 1. – P. 1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802.

347. The knowledge of danger signs of obstetric complications among women in rural India: evaluating an integrated microfinance and health literacy program / Ahmad D., Mohanty I., Hazra A., Niyonsenga T. // BMC Pregnancy Childbirth. – 2021. – 21. – P. 79. doi: 10.1186/s12884-021-03563-5.

348. The national maternal near miss surveillance in China: A facility-based surveillance system covered 30 provinces / Mu Y., Wang X., Li X. [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2019. – N98(44):e17679. doi: 10.1097/MD.0000000000017679.

349. The triple threat of pregnancy, HIV infection and malaria: reported causes of maternal mortality in two nationwide health facility assessments in Mozambique, 2007

and 2012 / Bailey P.E., Keyes E., Moran A. C.[et al.] // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2015. – N15. P. 293. DOI 10.1186/s12884-015-0725-7

350. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review / Vincent J.L., Quintairos E., Silva A. [et al.] // Crit. Care. – 2016. – N20(1). – P. 257.

351. The WHO application of ICD-10 to deaths during pregnancy, childbirth and puerperium: ICD MM. World Health Organization. 2012. – 67 p.

352. The WHO Global Maternal Sepsis Study (GLOSS) Research Group. Frequency and management of maternal infection in health facilities in 52 countries (GLOSS): a 1-week inception cohort study // Lancet Glob Health. – 2020. – N8(5). – P. 661-671.

353. Thiele T.N. On a Mathematical Formula to express the Rate of Mortality throughout the whole of Life // Journal of the Institute of Actuaries and Assurance Magazine. — 1872. — Vol. 6. — P. 313-329.

354. Thirteenth General Programme of Work 2019–2023: promote health, keep the world safe, serve the vulnerable. Geneva: World Health Organization; 2019 [Электронный ресурс] // Режим доступа: apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/324775/WHO-PRP-18.1-eng.pdf.

355. Time Series Forecasting and Classification Models Based on Recurrent with Attention Mechanism and Generative Adversarial Networks / Zhou K., Wang W., Hu T., Deng K. // Sensors (Basel). – 2020. – N20(24):7211.

356. Trial of labor after cesarean (TOLAC) in women with premature rupture of membranes / Fishel Bartal M., Sibai B.M., Ilan H. [et al.] // J. Matern Fetal Neonatal Med. – 2019. – N17. – P.1-7. doi: 10.1080/14767058.2019.1566312.

357. Trial of labor after cesarean delivery in twin gestations: systematic review and meta-analysis / Kabiri D., Masarwy R., Schachter-Safrai N. [et al.] // Am. J. Obste.t Gynecol. – 2019. – N220. – P. 336-347. doi: 10.1016/j.ajog.2018.11.125.

358. Turner, M. J. Maternal sepsis is an evolving challenge / Turner M. J. // Int. J. Gynecol. Obstet. – 2019. – N146. – P. 39-42. DOI: 10.1002/ijgo.12833.

359. Umeaux MODe d'Accouchement (JUMODA) study group and the Groupe de Recherche en Obstйtrique et Gynйcologie (GROG). Risk factors and high-risk subgroups of severe acute maternal morbidity in twin pregnancy: A population-based study / Korb D., Schmitz T., Seco A. [et al.] // JPLoS One. – 2020. – N15(2):e0229612.

360. Understanding maternal mortality in women with obesity and the role of care they receive: a national case-control study / Saucedo, M., Esteves-Pereira, A.P., Pencolй L. [et al.] // Int. J. Obes. – 2021. – N45. – P. 258–265.

361. Understanding the determinants of maternal mortality: An observational study using the Indonesian Population Census / Cameron L., Contreras Suarez D., Cornwell K. [et al.] // PLoS One. – 2019. – N14(6):e0217386. doi: 10.1371/journal.pone.0217386.

362. United Nations Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group collaborators and technical advisory group (2015). Global, regional, and national levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group / Alkema L., Chou D., Hogan D. [et al.] // Lancet. – 2015. – N387. – P. 462-74.

363. Universal Health Coverage Collaborators. Measuring universal health coverage based on an index of effective coverage of health services in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // Lancet. — 2020. — Vol. 396. — Iss. 10258. — P. 1250-1284.

364. Unscarred uterine rupture and subsequent pregnancy outcome - a tertiary centre experience / Peker N., Aydən E., Evsen M.S. [et al.] // Ginekol. Pol. – 2020. – N91(2). – P. 95-90. doi: 10.5603/GP.a2020.0012;

365. Using the new ICD-MM classification system for attribution of cause of-maternal death—a pilot study / Ameh C., Adegoke A., Pattinson R.C., van den Broek N. // BJOG. – 2014. – N121 (Suppl. 4). – P. 32–40.

366. Uterine Rupture in an Unscarred Uterus Following Induced Labor with Titrated Oral Misoprostol / Ceurvels W., Cheng, S. // Open Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2015. – N5. – P. 795-798. doi: 10.4236/ojog.2015.514112.

367. Uterine rupture risk assessment with third trimester transvaginal ultrasonography in women with previous cesarean section / Ionescu C.A., Vlrdrreanu S., Brrtilr E.[et al.] // Gineco.eu. – 2017. – N13. – P. 97-99. DOI: 10.18643/gieu.2017.97.

368. Vaginal birth after caesarean versus elective repeat caesarean delivery after one previous caesarean section: a coste ffectiveness analysis in four European countries / Fobelets M., Beeckman K., Faron G. [et al.] // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2018. – N18. – P. 92.

369. Validating the WHO maternal near miss tool: comparing high- and low-resource settings / Witteveen T., Bezstarosti H., de Koning I. [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2017. – N17(1). – P. 194.

370. Validity of WHO's near-miss approach in a high maternal mortality setting / Herklots T., van Acht L., Khamis R.S. [et al.] // PLoS One. – 2019. – N14(5):e0217135.

371. van Roosmalen J, van den Akker T, Zwart J. Severe Hypertensive Disorders of Pregnancy in Eastern Ethiopia: Comparing the Original WHO and Adapted sub-Saharan African Maternal Near-Miss Criteria / Tura A.K., Scherjon S., Stekelenburg J. [et al.] // Int. J. Womens Health. – 2020. – N12. – P. 255–263.

372. Vernekar, M. Unscarred Uterine Rupture: A Retrospective Analysis / Vernekar M., Rajib R. // J. Obstet. Gynaecol. India. – 2016. – N66. – S. 1. – P. 51-54.

373. Vital Signs: Pregnancy-Related Deaths, United States, 2011-2015, and Strategies for Prevention, 13 States, 2013-2017 / Petersen E.E., Davis N.L., Goodman D. [et al.] // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2019. – N68(18). – P. 423-429. Published 2019 May 10. doi:10.15585/mmwr.mm6818e1

374. Vizcaino, L.T. A Case Report of Spontaneous Rupture in Unscarred Uterus / Vizcaino L.T., Herrera D.C. // Gynecol. Obstet. Case. Rep. – 2020. – V.6. – N.2. – P. 13. doi:10.36648/2471-8165.6.2.93.

375. What factors are most important for the development of the maternal–fetal relationship? A prospective study among pregnant women in Danish general practice / Ertmann R.K., Bang C.W., Kriegbaum M. [et al.] // BMC Psychol. – 2021. – N 9. – P. 2. doi: 10.1186/s40359-020-00499-x.

376. WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group, United Nations Population Division. Trends in maternal mortality: 1990-2015. Geneva: WHO; 2015. –100 p.

377. Widyaningsih, V. Expanding the scope beyond mortality: burden and missed opportunities in maternal morbidity in Indonesia / Widyaningsih V., Khotijah., Balgis. // Glob. Health Action. – 2017. – N10(1):1339534.

378. Wilfried, G. Preeclampsia Is a Syndrome with a Cascade of Pathophysiologic Events / Wilfried G. // J. Clin. Med. – 2020. – N9(7): 2245.

379. World Health Organization. (э2019)э. Trends in maternal mortality 2000 to 2017: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division: executive summary. World Health Organization [Электронный ресурс] // Режим доступа: https://apps.who.int/iris/handle/10665/327596.

380. World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [Электронный ресурс] / Режим доступа: https://apps.who.int/iris/handle/10665/255336.

381. World health statistics 2020: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2020. [Электронный ресурс] // Режим доступа: apps.who.int/iris/handle/10665/332070.

382. World Urbanization Prospects 2018 [Электронный ресурс] // Режим доступа: https://population.un.org/wup/Publications/Files/WUP2018-Report.pdf.

383. Yemane, Y. Incidence-Proportion of Maternal Near-Misses and Associated Factors in Southwest Ethiopia: A Prospective Cross-Sectional Study / Yemane Y., Tiruneh F. // Int. J. Womens Health. – 2020. – N12. – P. 1125–1134.

384. You, S.H. Rupture of the scarred and unscarred gravid uterus: Outcomes and risk factors analysis / You S.H., Chang Y.L., Yen C.F. // Taiwan J. Obstet. Gynecol. – 2018. – N57(2). – P. 248-254.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ

ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

ПРИКАЗ
от 18 апреля 2016 г. N 324

ОБ УТВЕРЖДЕНИИ КОМПЛЕКСНОГО ПЛАНА МЕРОПРИЯТИЙ ПО ДАЛЬНЕЙШЕМУ СНИЖЕНИЮ И УЧЕТУ МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ В ГОРОДЕ МОСКВЕ

В целях дальнейшего совершенствования оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" и реализации мероприятий по снижению материнской смертности в городе Москве, приказываю:

1. Утвердить Комплексный план мероприятий по дальнейшему снижению и учету материнской смертности в городе Москве (далее - План) в соответствии с приложением к настоящему приказу.

2. Главным внештатным специалистам Департамента здравоохранения города Москвы обеспечить организационно методическую и консультативную помощь в реализации мероприятий, предусмотренных утвержденным Планом.

3. Директору Государственного казенного учреждения города Москвы "Дирекция по координации деятельности медицинских организаций Департамента здравоохранения города Москвы" А.В.Белостоцкому, директору Государственного казенного учреждения города Москвы "Дирекция по обеспечению деятельности государственных учреждений здравоохранения Троицкого и Новомосковского административных округов города Москвы" В.Б.Грицаюку, руководителям медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы организовать реализацию мероприятий, предусмотренных утвержденным Планом.

4. Начальнику Управления организации стационарной медицинской помощи А.В.Микрюкову обеспечить контроль за реализацией мероприятий, предусмотренных Планом.

5. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на первого заместителя руководителя Департамента здравоохранения города Москвы Н.Н.Потекаева.

Министр Правительства Москвы,
руководитель Департамента
здравоохранения города Москвы
А.И.ХРИПУН

Приложение
к приказу Департамента
здравоохранения города Москвы
от 18 апреля 2016 г. N 324

КОМПЛЕКСНЫЙ ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ ПО ДАЛЬНЕЙШЕМУ СНИЖЕНИЮ И УЧЕТУ МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ В ГОРОДЕ МОСКВЕ

N п/п	Наименование направления и мероприятия	Сроки исполнения	Ответственные исполнители
1	2	3	4
1	Разработка, тиражирование и размещение средств наглядной агитации населения (наклеек, плакатов, памяток и буклетов) по тематикам: 1. Профилактика заболеваний репродуктивной системы у подростков; 2. Необходимость проведения подготовки к беременности, особенно у пациенток с экстрагенитальными заболеваниями, отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом; 3. Необходимость ранней постановки на учет по беременности в женской консультации; 4. Экстрагенитальная патология до и во время беременности (сахарный диабет и беременность, артериальная гипертензия и беременность, рак молочной железы и др.).	постоянно	Т.Р.Мухтасарова Н.Н.Потекаев А.Г.Коноплянников
2	Организация серии передач на телевидении по проблемам: 1. Планирования семьи; 2. Необходимости ранней постановки на учет по беременности в женской консультации; 3. Формирование ответственного родительства.		Т.Р.Мухтасарова И.В.Федосеева Д.В.Мелик-Гусейнов А.Г.Коноплянников
3	Подготовка видеороликов для трансляции в медицинских организациях, интернет-сайтах по темам: 1. Необходимость проведения прегравидарной подготовки; 2. Необходимости ранней постановки на учет по беременности в женской консультации; 3. Формирование приверженности населения к здоровому образу жизни.	до 01.09.2016	Т.Р.Мухтасарова Н.Н.Потекаев А.Г.Коноплянников
4	Подготовка предложений по организации оказания медико-социальной помощи беременным в трудной жизненной ситуации по обеспечению обязательного доабортного консультирования психологом женщин, обратившихся в женскую консультацию за направлением на аборт (кабинеты медико-социальной помощи, центр медико-социальной поддержки беременных, оказавшихся в трудной жизненной ситуации)	До 01.06.2016	А.В.Погонин А.В.Старшинин А.В.Микрюков Д.В.Мелик-Гусейнов А.Г.Коноплянников В.А.Меркель А.В.Белостоцкий В.Б.Грицаюк Главные внештатные акушеры-гинекологи административных округов

5	Организация работы предоставления женщинам, обратившимся в женскую консультацию за направлением на аборт и принявшим решение сохранить беременность и родить ребенка, бесплатного медико-социального сопровождения в дородовый и послеродовый период	постоянно	А.В.Белостоцкий В.Б.Грицаюк Главные врачи медицинских организаций
6	Организация проведения регулярных медицинских профилактических осмотров несовершеннолетних в целях профилактики заболеваний репродуктивной системы с последующим консультированием по вопросам сохранения репродуктивного здоровья и выполнением программ лечения в случае необходимости	постоянно	Е.В.Сибирская А.В.Белостоцкий В.Б.Грицаюк Главные внештатные акушеры-гинекологи административных округов Главные врачи медицинских организаций
7	Внедрение современных информационных систем (электронная медицинская карта и т.д.) в медицинских организациях в целях оптимизации контроля оказания медицинской помощи беременным группы высокого риска по развитию осложнений во время беременности, родов и послеродовом периоде	до 2020 года	А.В.Погонин А.В.Микрюков Е.Л.Никонов А.Г.Коноплянников
8	Организация работы по разработке и внедрению электронного реестра пациенток после ЭКО	до 2020 года	Е.Л.Никонов А.В.Микрюков А.Г.Коноплянников
9	Разработка и внедрение электронного реестра пациенток, перенесших эклампсию	до 2020 года	Е.Л.Никонов А.В.Микрюков А.Г.Коноплянников
10	Контроль качества обследования пациенток перед ЭКО и диспансерного наблюдения пациенток после ЭКО	постоянно	А.В.Старшинин Главные врачи медицинских организаций
11	Проведение профилактических осмотров женского населения и диспансерного наблюдения пациенток с заболеваниями органов репродуктивной системы	постоянно	Главные врачи медицинских организаций
12	Внесение предложений по повышению эффективности работы по выявлению экстрагенитальной патологии у беременных, а также на этапе планирования беременности	постоянно	Г.П.Арутюнов И.Е.Хатьков Е.Ю.Васильева М.Б.Анциферов Главные врачи медицинских организаций

13	Организация работы по контролю оформления медицинской документации при первой явке беременной в медицинскую организацию	постоянно	А.В.Погонин А.В.Старшинин Главные врачи медицинских организаций
14	Обеспечение контроля проведения необходимого первичного клинико-лабораторного обследования (в т.ч. врачом-акушером-гинекологом, врачом-терапевтом, врачом-стоматологом, врачом-оториноларингологом, врачом-офтальмологом) при постановке на учет по беременности в течение 7-14 дней после обращения в женскую консультацию	постоянно	А.В.Погонин А.В.Старшинин Главные врачи медицинских организаций
15	Обеспечение контроля проведения необходимого клинико-лабораторного обследования (в т.ч. УЗИ, КТГ, ЭХО КГ) беременных	постоянно	А.В.Погонин А.В.Старшинин Главные врачи медицинских организаций
16	Контроль организации суточного мониторирования артериального давления беременных с артериальной гипертензией/преэклампсией (амбулаторные, стационарные)	постоянно	Е.Ю.Васильева Главные врачи медицинских организаций
17	Внедрение в кабинетах пренатальной диагностики скринингового обследования беременных женщин в первом триместре беременности (измерение кровотока по данным допплерографии в маточных артериях) с целью прогнозирования преэклампсии с последующей медикаментозной профилактикой (75 мг ацетилсалициловой кислоты с 12-14 недель беременности в группах высокого риска)	до 01.08.2016	А.Г.Коноплянников В.П.Ефимова Главные врачи медицинских организаций
18	Организация централизованной закупки расходных материалов для проведения скринингового обследования беременных женщин в первом триместре беременности с определением биохимических маркеров преэклампсии в лаборатории ГБУЗ "ЦПСиР ДЗМ"	до 2017 года	В.В.Павлов Ю.О.Антипова А.Г.Коноплянников О.А.Латышкевич
19	Представление информации по результатам работы акушерского дистанционного центра (телемедицинские технологии)	до 01.12.2016	Н.Н.Потекаев А.Г.Коноплянников Д.Н.Проценко О.А.Латышкевич
20	Представление предложений по оптимизации организации обеспечения проведения родоразрешения в сложных случаях в условиях медицинской организации не имеющих акушерского стационара	до 01.07.2016	А.Г.Коноплянников Н.Ф.Плавунов

21	Контроль обеспечения постоянного динамического мониторинга показателей гемодинамики беременной, роженицы и кардиотокография плода при проведении эпидуральной или внутривенной анестезии	постоянно	А.Г.Коноплянников Д.Н.Проценко Главные врачи медицинских организаций
22	Обеспечение обязательного контроля заместителя главного врача по акушерству и гинекологии маршрутизации беременных/родильниц в медицинской организации, в том числе в гинекологическом отделении	постоянно	Главные врачи медицинских организаций
23	Обеспечение своевременной передачи информации при выписке из стационара беременных группы высокого риска для последующего контроля за состоянием по месту прикрепления. Информация о пациентке направляется в медицинскую организацию по электронной почте Единой почтовой системы Правительства Москвы @zdrav.mos.ru в соответствии с приказом Департамента здравоохранения города Москвы от 01.04.2015 N 255. Дополнительная информация может передаваться по телефону/факсу	постоянно	Главные врачи медицинских организаций
24	Обеспечение информирования дежурного администратора (заместителя главного врача) о поступлении в многопрофильный стационар беременных независимо от диагноза или срока беременности, а также обеспечение обязательного осмотра врачом акушером-гинекологом	постоянно	Главные врачи медицинских организаций
25	Мониторирование внедрения клинических рекомендаций по профилю "Акушерство и гинекология" и "Анестезиология и реаниматология в акушерстве"	до 01.06.2016 далее постоянно	А.Г.Коноплянников Д.Н.Проценко Главные врачи медицинских организаций
26	Контроль работы по ведению партограммы в родах	постоянно	А.Г.Коноплянников Главные врачи медицинских организаций
27	Информирование главного внештатного специалиста акушера-гинеколога обо всех случаях угрожающих жизни беременным, родильницам, роженицам. Проведение консилиумов с участием главных внештатных специалистов Департамента здравоохранения города Москвы для решения сложных, конфликтных случаев, возникаю-	постоянно	Главные врачи медицинских организаций А.Г.Коноплянников Главные внештатные специалисты ДЗМ по профилю

	щих при оказании медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам		
28	Организация контроля соблюдения порядков оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология", стандартов и клинических рекомендаций Минздрава России	постоянно	Н.Н.Потекаев А.Г.Коноплянников
29	Организация контроля проведения клинико-экспертной работы по анализу материнской смертности	постоянно	Н.Н.Потекаев А.Г.Коноплянников Главные внештатные специалисты ДЗМ по профилю
30	Организация аудита критических случаев (near miss - тяжелых акушерских осложнений у матерей без летального исхода)	постоянно	А.Г.Коноплянников Главные внештатные специалисты ДЗМ по профилю
31	Организация и проведение научно-практических мероприятий (московская школа акушеров-гинекологов конференции, семинары, рабочие совещания, вебинары) для врачей акушеров-гинекологов, акушерок	постоянно	Н.Н.Потекаев А.Г.Коноплянников
32	Организация и проведение научно-практических мероприятий (профильные школы для врачей специалистов, семинары, вебинары) для врачей терапевтов, эндокринологов, онкологов, врачей ГБУ ССиНМП ДЗМ и др. по вопросам подготовки пациенток к беременности, а также особенностям оказания медицинской помощи беременным с экстрагенитальной патологией	постоянно	Н.Н.Потекаев А.Г.Коноплянников
33	Разработка программы и тестового контроля тренингов по родовспоможению (роды, кесарево сечение, сердечно-легочная реанимация, алгоритм действия при эклампсии и т.д.) для проведения обучения врачей акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, среднего медицинского персонала в Медицинском симуляционном центре ГБУЗ ГКБ им. С.П.Боткина ДЗМ	01.06.2016	А.Г.Коноплянников Д.Н.Проценко
34.	Организация участия врачей-специалистов в работе Российского и Московского общества акушеров-гинекологов	постоянно	А.Г.Коноплянников
35	Обеспечение ротации врачей акушеров-гинекологов (в том числе амбулаторных подразделений и гинекологических отделений	постоянно представление плана - до	Главные врачи медицинских организаций

	стационаров) медицинских организаций, имеющих акушерский стационар с предоставлением соответствующего плана главному внештатному специалисту акушеру-гинекологу А.Г.Коноплянникову	01.06.2016, далее ежегодно до 20 января	
36	Обеспечение ротации врачей анестезиологов-реаниматологов отделений реанимации общей и акушерской реанимации медицинских организаций, имеющих акушерский стационар с представлением соответствующего плана главному внештатному специалисту анестезиологу-реаниматологу Д.Н.Проценко	постоянно представление плана - до 01.06.2016, далее ежегодно до 20 января	Главные врачи медицинских организаций
37	Клинический мониторинг материнской смертности, включая позднюю материнскую смертность (до 1 года после завершения беременности)	постоянно	А.Г.Коноплянников
38	Представить продолжения по межведомственному взаимодействию в целях оптимизации учета, структуры и причин материнской смертности	до 15.05.2016	С.Г.Комаров А.Г.Коноплянников
39	Организация выездных проверок в рамках ведомственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности с целью обеспечения соблюдения мероприятий плана по дальнейшему снижению и учету материнской смертности в городе Москве	постоянно	Н.Н.Потекаев А.В.Старшинин