

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Серова Владимира Николаевича о диссертационной работе Оленева Антона Сергеевича на тему: «Резервы снижения материнской смертности в условиях мегаполиса», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)

### Актуальность темы

Материнская смертность (МС) интегрально отражает качество здоровья женского населения репродуктивного возраста, уровень социально-экономического развития страны, качества организации медицинской помощи, акушерско-гинекологической службы, эффективности здравоохранения. Сконцентрированное усилие мирового сообщества на внедрение новых масштабных стратегий по ликвидации предотвратимой материнской смертности (МС) желаемой эффективности не достигло. Масштабные проекты последних двух десятилетий продемонстрировали невозможность полного искоренения МС к 2030 году.

Структура основных причин МС обосновывает направленность мер по ликвидации МС. В мире обобщены 6 групп прямых причин, обусловивших около 86% МС: гипертензивные расстройства; кровотечение; аборт, выкидыш и внематочная беременность; затрудненные роды и разрыв матки; сепсис и другие материнские инфекции; другие материнские расстройства. В Российской Федерации лидерство основных причин МС принадлежит непрямым причинам акушерской смерти, акушерской эмболии, прочим причинам акушерской смерти. Проблема заключается в том, что не прямые причины МС крайне различаются в различных регионах страны. Сегодня невозможно игнорировать ассоциированные с мегаполисом индикаторы качества и уровня жизни, концентрацию миграции, возможное социальное неблагополучие. Сведения об экстраполяции данных факторов на структуру КАС, NM и МС в условиях мегаполиса отсутствуют.

Очевиден пласт проблем, препятствующих искоренению

предотвратимой МС. Роль мегаполиса в предотвращении тяжелых материнских исходов не изучена. Не определены предикторы нарушения функции органа «на шаг вперед» до необратимых нарушений жизненно важных органов и систем. Дифференцированный анализ угрожающих жизни состояний с различным исходом (NM и МС) в условиях мегаполиса предопределяет фундамент, последовательность мероприятий по их искоренению.

Оценка ресурса мегаполиса по своевременному прогнозированию, диагностике УЖС, проведению лечебно-диагностических мероприятий с учетом профильности органной дисфункции представляет возможность искоренения предотвратимой МС. Вот почему настоящее исследование чрезвычайно востребовано с научного и клинического ракурсов, т.к. аналогичных по объему изучаемой когорты, продолжительности наблюдения, апробации результатов, мощности статистических выкладок исследований в общедоступных источниках не найдено.

Заслуживает особого внимания четко определенный вектор настоящего исследования – цель: снижение МС и количества NM при беременности, в родах и послеродовом периоде в современных социально-экономических, демографических и экологических условиях Московского мегаполиса. Перспективу достижения поставленной цели определила последовательная и преемственная цепь 7 задач, поэтапное выполнение которых позволило выполнить диссертационное исследование в выбранном курсе.

### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, содержащихся в диссертации**

Репрезентативность диссертационного исследования А.С. Оленева подтверждает масштаб исследуемой когорты – ретропроспективной (648641 родов, произошедших в 2013-2016 гг. в Московском мегаполисе; проспективной (98 случаев МС и 792 NM; 2014-2017 гг.). Эффективность разработанного протокола дифференцированной диагностики, прогнозирования и предотвращения МС в Московском мегаполисе

апробирована в течении двух лет (2018-2019 гг.).

Основательность диссертационного исследования определил рациональный подход к выбору методологии, методов исследования (эпидемиологического, клиническо-лабораторного, морфологического, экспертных оценок, математико-статистического, позволяющих в полной мере реализовать все поставленные задачи и достичь цель. Принципиально важен выбор диагностических методик, являющихся рутинными в условиях мегаполиса и адаптированных для использования в учреждения различного уровня, но позволяющих верифицировать критерии NM (кардиоваскулярную, респираторную, почечную, коагуляционную/гематологическую, печеночную, неврологическую, маточную дисфункцию).

Нельзя не отметить статистическое подкрепление результатов исследования, предложенных высокоинформативных математических моделей прогнозирования, конкретных предикторов исхода УЖС.

Научные положения, выводы, и практические рекомендации диссертационного исследования полностью соответствуют представленным данным, логически вытекают из промежуточных резюме.

Апробация результаты диссертационного исследования Оленева А.С. обсуждены на конференциях федерального и международного уровней; по мере реализации поставленных задач отражены в печати (опубликовано 55 научных работ, из них – 2 монографии, 1 методическая рекомендация Федерального значения; 32 статьи в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

### **Научная новизна исследования**

Настоящее диссертационное исследование бесспорно характеризуется научной новизной и не вызывает сомнений. Принципиально дополняя имеющиеся глобальные подходы предотвращения МС, автором разработана обоснованная концепция ее искоренения в условиях конкретного столичного – Московского – мегаполиса. Данная концепция не голословна, а научно подкреплена новыми сведениями о патогенезе УЖС в акушерстве по 5 лидирующим в г. Москве

причинам: преэклампсии (ПЭ), экстрагенитальным заболеваниям (ЭГЗ), септическим осложнениям в акушерстве (СОА), кровотечению и разрыву матки. Установлен критический диагностический диапазон и «точки невозврата» маркеров кардиоваскулярной, ренальной, печеночной и др. дисфункций. Обозначен предел организма беременной женщины в противостоянии УЖС в акушерстве. С учетом ресурса мегаполиса автором обоснованы мероприятия дифференцированного лечения УЖС, учтены междисциплинарные возможности в предотвращении МС. А.С. Оленевым впервые установлены критерии необратимости УЖС в акушерстве по причине ПЭ, СОА и ЭГЗ, ассоциированных с такими индикаторами социальным неблагополучием, как ВИЧ-инфекция, наркозависимость, алкоголизм и др.). Чрезвычайно важным и новым является патогенетическое обоснование гестационной детерминированности необратимой дисфункции печени у наркозависимых беременных с тяжелой коморбидностью (ЭГЗ). Впервые акцентировано внимание на материнских полифункциональных маркерах патогенеза тяжелой ПЭ, выполнена их дискриминация по исходу УЖС для двух пациентов – матери и плода.

### **Научно-практическая значимость работы**

Настоящее исследование продемонстрировало роль тяжелых ЭГЗ, конкурирующую по развитию УЖС с ПЭ. Особого внимания заслуживает акцент на сопряженность ЭГЗ при УЖС в акушерстве с наркоманией и/или акушерскими осложнениями. Автором предложен на всех этапах оказания медицинской помощи ряд конкретных перспективных мероприятий по обновлению современных подходов к прогнозированию, профилактике, лечению УЖС; обоснованно предложена маршрутизация пациенток по их профильности. С учетом различий ресурса мегаполисов, региональных, территориальных и федеральных округов РФ, лидерства акушерских и неакушерских причин автором обоснована необходимость формирования профилей тяжелой материнской заболеваемости, тяжелых исходов беременности, УЖС. Многообещающим перспективным механизмом преодоления тяжелой материнской заболеваемости и исходов представлена

необходимость мониторингования, непрерывного контроля репродуктивного здоровья потенциально фертильных женщин мегаполиса с учетом их возможного социального неблагополучия. Эффективными механизмами данного контроля показаны оптимизация мер по эффективной контрацепции, повышения своевременной обращаемости в женскую консультацию (ЖК), адаптации оказания акушерской помощи к современным миграционным процессам. Для обновления клинических протоколов по ведению УЖС представляются крайне ценными объективные прогностические и диагностические критерии лидирующих УЖС, что диктует этапность оказания медицинской помощи в соответствии с ресурсом/профилем лечебного учреждения. Результаты исследования показаны бесспорными аргументами в пользу обновления прегравидарной подготовки пациенток высокого риска по УЖС: обоснована необходимость высококвалифицированного консультирования смежными профильными специалистами по вопросам диагностики и коррекции имеющихся нарушений, выбора срока безопасной фертильности, целевых показателей веса. Автором аргументирована значимость преемственной реабилитации репродуктивного и соматического здоровья женщин, перенесших УЖС. Обоснована необходимость разработки, внедрения и выполнения междисциплинарных протоколов ведения беременности, родов и послеродового периода при наличии не акушерских (экстрагенитальных) причин, ассоциированных с высоким риском NM или MC. С целью усовершенствования аудита КАС Оленевым А.С. предложены критерии его унификации для мегаполиса, разительно отличающиеся от региональных.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационное исследование представлено в виде рукописи, изложено на 379 страницах текста компьютерного набора (формат А4). Визуализация данных представлена в виде 154 рисунков и 66 таблиц. Структура диссертации традиционная, содержит введение, литературный обзор, главу «Программа, контингент, материалы и методы исследования»,

три главы результатов исследования, одну главу «Обсуждение полученных результатов», заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, приложение. Литературные источники представлены широким (384 источника), 124 из которых – отечественные, 260 – зарубежные.

«Введение» является средоточием обоснования актуальности изучаемой проблемы, предоставление сведения о степени разработанности темы диссертационного исследования, точным отражением цели диссертации, сформулированных задач, научной новизны, теоретической и практической значимости, положений, выносимых на защиту. Изложены сведения о внедрении результатов исследования в практику, связи работы с научными программами, соответствии диссертации паспорту научной специальности. Представлены данные об апробации работы. Отражена структура и объём диссертации, публикации. Отмечен личный вклад автора в диссертационное исследование.

Представляет интерес глава 1 «Обзор литературы», в которой автору удалось достаточно полно изложить общемировые усилия по искоренению пресодолимой МС. Заслугой А.С. Оленева видится желание вовлечь читателя в глобальную дискуссию по данному вопросу – познакомить с мировыми концептуальными подходами к снижению МС. Глава подразделена на 9 подразделов, каждый из которых отражает контраверсионные взгляды на глобальную стратегию искоренения предотвратимой МС; на МС как результат эффективности внедрённых стратегий по ее предотвращению. В перспективе формирования будущей исследовательской когорты показаны мировые лидеры причины МС, позволяющие сравнить общемировые тренды с Российскими в целом и Московскими в частности. Обнажен пласт современных исследований по изучению тяжелых материнских исходов как непредотвращенных потенциально УЖС, готовящий почву для анализа собственных данных автора. Представлен анализ аудита КАС в РФ, готовящий читателя к сравнению их структуры с Московским мегаполисом. Перекликаясь с настоящим исследованием, показаны современные возможности предотвращения КАС «на шаг вперед», нерешенные вопросы. Ярким акцентом показаны разделы, обнажающие неочтенность оценки

рисков алкогольной и наркотической зависимостей, ВИЧ-СПИДа, туберкулеза, гепатита С в профилактике УЖС, предотвращении МС. Уделено внимание анализу вклада расы, этнической принадлежности, внешней и внутренней миграции, отсутствие постоянного места жительства как факторам МС. Автором переданы сомнения и убежденность исследователей различных стран по вопросам предотвращения МС, отражены аргументы по обоснованию как непреодолимости, так и преодолимости МС в современных условиях.

**Глава 2** отражает программу, контингент, материалы и методы исследования. Представлены этапы исследования. Отражены установленные лидеры УЖС в Московского мегаполисе, которые определи формирование клинических групп и набор исследуемой когорты в принципе. Четко обозначены критерии включения и исключения в исследование. Лаконично, но ясно изложены методы клинических исследований, высокоинформативные современные, позволяющие оценить тяжесть УЖС в соответствии с федеральными и зарубежными клиническими протоколами. Подробно представлена интерпретация NM. Четко представлены методы статистической обработки данных. Емко дано обоснование каждого метода статистического анализа, его интерпретация, оценка статистической значимости. Использованные методы исследования, обработки полученных данных показаны механизмами для реализации поставленных задач и достижению цели.

**Глава 3** представляет клиническую и медико-социальную характеристику женщин Московского мегаполиса. Показано лидерство Московского мегаполиса в геополитической, экономической, социальной урбанистике, концентрации основного потока внешней и внутренней миграции определял тренд превосходства МС в сравнении с РФ. Показаны два основных конкурентных лидеров МС Московского мегаполиса – ПЭ и ЭГЗ, что отличается от общемировых и внутривосточных трендов. Показаны отличия структуры NM: доминирование акушерских кровотечений, разрыв матки и ПЭ.

На втором этапе исследования представлены исследуемая когорта,

основная «пятерка» глобальных и отечественных причин УЖС в акушерстве: ПЭ, ЭГЗ, СОА, кровотечения, разрыв матки. Автором показаны клинические и медико-социальные потенциальные прегестационные предикторы исхода УЖС беременных, рожениц и родильниц в мегаполисе. Обозначены прегестационные риск-факторы (возраст, место жительства, семейное положение, социальное неблагополучие) исхода УЖС в акушерстве. Заслуживает внимания дифференцировка исхода у наркозависимых, ВИЧ-инфицированных женщин. Социальное неблагополучие не показано универсальным конфаундером исхода УЖС, но высоко сопряженное с ЭГЗ (у 80,56%).

Не показаны универсальными конфаундерами исхода УЖС в акушерстве гинекологические заболевания (за исключением воспалительных болезней женских половых органов (ОШ=3,4), при СОА более всего (ОШ=12,25); независимо от причины – репродуктивный анамнез. Представляет интерес установленные в Московском мегаполисе чрезмерно высокая частота (40%) первобеременных при УЖС по двум причинам – ПЭ и СОА, и риск разрыв матки (15,79%).

Важно, что значимая сопряженность с индикаторами социального неблагополучия ЭГЗ не обозначена как прегестационный конфаундер исхода УЖС, а сопряженность с МС определяют ПЭ хронические болезни мочевой системы (ОШ=3,64) и органов пищеварения (ОШ=4,61). Значимым представляется установленная сопряженность с МС при ПЭ избытка веса (ОШ=5,59) и ожирения I ст. (ОШ=18,38); более низкого индекса массы тела (ИМТ) наркозависимых в сравнении с не потребляющими ПАВ, независимо от причин (точка отсечения 23; ОШ=8,67), особенно значимо – у умерших (точка отсечения 25;  $p < 0,001$ ).

**Глава 4** представила особенности периода гестации как предшественника УЖС, его потенциальную сопряженность с исходом. В противовес имеющимся стереотипным представлениям, ВРТ не показаны предиктором исхода УЖС. Обозначена значимость дефекты диспансерного наблюдения в ЖК явилось в неблагоприятных исходах УЖС: более поздний срок I-й явки в ЖК умерших в сравнении с выжившими ( $13,33 \pm 7,08$  и



10,46±5,56 недель,  $p=0,02$ ), особенно при ПЭ (более 11 недель). Следует отметить, что отсутствие диспансерного наблюдения в ЖК представлено универсальным предиктором МС (ОШ=10,05), повышающим шанс МС по причине кровотечения (ОШ=152,0), СОА (ОШ=6,14) и ПЭ (ОШ=5,59). С учетом обозначенной ценности прегравидарного консультирования, принципиально важным видится повышенный шанс МС при хронической артериальной гипертензии (ХАГ) (ОШ=9,31), гестационном пиелонефрите (ОШ=4,71) и нарушении вагинального биотопа (ОШ=1,54); при ПЭ – с ЖДА (ОШ=7,19) и гестационным пиелонефритом (ОШ=15,63). Обоснованием маршрутизации профильных пациенток показана сопряженность МС с учреждениями родовспоможения второго уровня при двух причинах – ПЭ ( $p<0,001$ ) и СОА ( $\chi^2=6,97$ ,  $p=0,009$ ).

**Глава 5** состоит из двух разделов. Первый подробно и аргументированно излагает возможности персонализированного прогнозирования УЖС акушерстве, позволяющего создать протокол дифференцированной диагностики, прогнозирования и предотвращения МС в условиях Московского мегаполиса. Дифференцированы риск факторы непредотвратимости УЖС по конкретной причине. В дополнение к общепринятым критериям показано, что непредотвратимость исхода УЖС по причине ПЭ определяют: релaparотомия (ОШ=56,57), особенно повторная ( $p=0,04$ ), экстирпация матки во время релaparотомии ( $p=0,04$ ); значения креатинина выше 190 мкмоль/л, били-рубина выше 60 мкмоль/л, АЧТВ выше 75 сек, гемоглобина ниже 85 г/л, лактата выше 2,0 мэкв/л, pH крови менее 7,3. Значимость не только прегравидарного консультирования, но и раннего наблюдения в ЖК, осмотра профильными специалистами подтверждает установленная связь МС по причине ЭГЗ при развитии УЖС в сроке беременности менее 22 недель (ОШ=5,06) или 13 суток и менее после родов ( $p=0,05$ ). Клиническими предикторами МС показаны тахипноэ (ЧДД более 34 в мин,  $p=0,01$ ); тахикардия (ЧСС более 124 уд/мин,  $p=0,004$ ), оценка по шкале Глазго (11 баллов и менее,  $p=0,0001$ ), SOFA (9 и более баллов,  $p=0,0002$ ); АСТ на пике тяжести более 200 Ед/л, ОШ=12,86. Чрезвычайно важной показана связь МС при СОА с нетравматическим внутримозговым

кровоизлиянием ( $p=0,03$ ), перипартальной кардиомиопатией и кишечная непроходимостью ( $p=0,03$ ); экстирпацией матки ( $p=0,03$ ). Микробиологическими критерии необратимости СОА явилось выделение при посеве крови живых культур *Staphylococcus saprophyticus* и таких представителей ESKAPE, как *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aeruginosa*, и только при наркозависимости – представителей ESKAPE (*Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae*) и *Candida albicans*. Ожирение II и III ст. – бич современности – представлено риск-фактором МС по причине кровотечения.

Вторая часть главы отражает результаты апробации и оценки эффективности программы мероприятий дифференцированной диагностики, прогнозирования и предотвращения материнской смертности в условиях Московского мегаполиса. Убедительно доказано, что разработанный автором протокол дифференцированного прогнозирования, диагностики и предотвращения МС в условиях Московского мегаполиса, основанный на совокупной оценке прегестационных и гестационных риск-факторов, клинических и лабораторных предикторов потенциальной необратимости УЖС в акушерстве (точность прогноза более 80%) позволил снизить МС в мегаполисе г. Москва на 4,6% (в 1,48 раз).

Глава 6 «Обсуждение полученных результатов» является «диалогом» между полученными автором и общемировыми данными. Стиль изложения, ритм, аргументированность умозаключений, незримый спор автора с читателем позволяют на одном дыхании ознакомиться с диссертационным исследованием в целом, подготовиться к последующим финальным резюме автора, выстроить собственное мнение по каждому поднимаемому вопросу, осознать колоссальную сложность в прогнозировании, ранней диагностике и предотвращению МС даже в условиях мегаполиса.

В последующем Заключение Оленев А.С. суммирует основные положения диссертации, обосновывает необходимость интеграции акушерско-гинекологической помощи в деятельность миграционных, наркологических, социальных и инфекционных служб.

Основные результаты исследования сконцентрированы в 10 конкретных

выводах, последовательно и строго отвечающим поставленным задачам, в полной мере соответствующим представленным результатам. Практические рекомендации вытекают из результатов исследования, требуют адаптации оказания акушерско-гинекологической помощи к современным миграционным процессам, рискам социального неблагополучия потенциально фертильных женщин; разработку, внедрение междисциплинарных протоколов ведения беременности, родов и послеродового периода при наличии ЭГЗ высокого риска; унификации аудита КАС.

Содержание настоящего диссертационного исследования лаконично, но точно изложено в автореферате.

Материалы диссертации нашли отражение в 53 опубликованных работах, из которых 32 работы в изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованный ВАК при Минобрнауки России, что является достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Замечаний к работе по содержанию и оформлению нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Оленева А.С. на тему: «Резервы снижения материнской смертности в условиях мегаполиса» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной для акушерства и гинекологии научной проблемы, связанной с преодолением материнской смертности в мегаполисе. Диссертация по своей актуальности, научной новизне, методическому уровню выполнения исследования, теоретической и практической значимости полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 г. № 723, от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 26.05.2020 г. № 751 и от 20.03.2021 г. № 426),

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Главный научный сотрудник отдела  
научно-образовательных программ  
департамента организации научной  
деятельности ФГБУ «Национальный  
медицинский исследовательский центр  
акушерства, гинекологии и перинатологии  
имени академика В.И. Кулакова»  
Министерства здравоохранения