

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Фаткуллина Ильдара Фаридовича 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), вопреки грандиозным усилиям по ее предотвращению, уносит до 300 000 жизней в год. Основные причины потенциально опасных для жизни состояний известны, но все еще осложняют 15% всех беременностей. В мире разработаны, внедрены и регулярно обновляются клинические протоколы по ведению критических (неотложных) состояний в акушерстве. Однако искоренить тяжелые материнские исходы – «едва не умершие» (near miss) и МС – пока не удалось даже самым развитым странам.

NM определено как угрожающее жизни состояние (УЖС), – тяжелое состояние здоровья, связанное с органной дисфункцией, является крайне неблагоприятным континуумом от нормально протекающей беременности до МС. Остается спорным вопрос: предстают ли NM и МС разными стадиями ненадлежащего качества медицинской помощи или NM являет победу над критическим состоянием в акушерстве. Общемировые долгосрочные стратегии по ликвидации предотвратимой МС («Декларации тысячелетия» (Millennium Development Goals), глобальная стратегия Генерального секретаря ООН по охране здоровья женщин и детей, «Цель устойчивого развития» (Sustainable Development Goals), инициатива ВОЗ «Искоренение предотвратимой материнской смертности» (Ending Preventable Maternal Mortality) и др. учитывают колоссальные различия причин МС в странах с различным ресурсом. Но динамичные региональные программы снижения МС, к сожалению, отсутствуют. Потенциал мегаполиса по недопущению необратимой полиорганной материнской дисфункции недооценен.

Предотвратимость МС в условиях миграционной концентрации, алкогольной, наркотической зависимостей, ВИЧ-СПИДа, туберкулеза, гепатита С – визитных карточек мегаполиса – до сих пор не изучена. Необходимость научного обоснования системы адаптации акушерско-гинекологической помощи к масштабам проблемы в условиях мегаполиса (на примере Московского) определяет бесспорную актуальность диссертационного исследования А.С. Оленева.

Принципиально важно, что исследование систематизировало сведения 27 учреждений здравоохранения г. Москвы (является многоцентровым), отражающие ресурс клинических центров разного уровня (второго, третьего), профильности. Научных и клинических исследований, аналогичных по мощности выборке, длительности наблюдения и глубине анализа по затрагиваемой проблеме в общемировой базе данных не найдено.

Основательность данной научной работы определяет опорная точка – отчетливо и точно сформулированная цель исследования, а именно – снижение МС и количества NM при беременности, в родах и послеродовом периоде в современных социально-экономических, демографических и экологических условиях Московского мегаполиса. Для последовательной реализации поставленной цели автором были сформулированы семь задач, определяющих логику, этапность, преемственность выполнения диссертационного исследования.

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

Диссертационное исследование А.С. Оленева является репрезентативным, основано на анализе 648641 родов в учреждениях здравоохранения г. Москвы в четырехлетний период (2013-2016 гг); 890 родов, с тяжелым материнским исходом – 98 случаев МС и 792 NM в трехлетний период (2014-2017 гг); последующем двухлетнем периоде наблюдений, внедрении и оценке эффективности предложенного протокола дифференцированной диагностики, прогнозирования и предотвращения МС в Московском мегаполисе (2018-2019 гг).

Достижение цели путем реализации задач потребовали от автора обдуманного выбора методологии исследования, диагностических методик, четкой дифференцировки критериев включения и исключения пациенток в

исследование, формирования исследовательской когорты. Автор расширил спектр диагностических критериев УЖС, но использовал при этом рутинные методики, адаптированные к применению в современных акушерских стационарах. Разбор результатов исследования, промежуточное и окончательное резюмирование подтверждены самыми современными методами математического и статистического анализа данных. Автором учитывалась нормальность или ненормальность распределения вариант при расчете описательной статистики, оценке статистической значимости различий. Оценка значимости различий исходов по изучаемому фактору подразумевала в том числе малую численность наблюдений ($n < 10$). Автором использован метод логистической регрессии (logit-модели) при прогнозировании бинарного исхода, позволяющий установить те самые точки невозврата УЖС по конкретной причине (преэклампсии (ПЭ), экстрагенитальных заболеваний (ЭГЗ), септических состояний в акушерстве (СОА), кровотечения или разрывы матки. Для распределения множества признаков в однородные классы применялся метод кластерного анализа. Прогнозирование исхода УЖС с учетом причин основывался на пошаговом дискриминантном анализе, позволяющем отобрать высокоинформативные критерии дифференцировки/предикторов. Представленные уравнения дискриминантной функции подтверждали объективность и статистическую значимость интерпретации данных. В диссертационном исследовании представлены прогностические модели, значимость которых превышает 80%.

Заслуживает внимания четкая и ясная подача, статистическое сопровождение данных, что убеждает в их объективности, правомочности интерпретации результатов. Научные положения, выводы, и практические рекомендации вытекают из изложенных данных, строго им соответствуют.

Полученные результаты диссертационного исследования представлены и обсуждены на конференциях отечественного и международного уровня; последовательно (в соответствии с его этапами) и в полной мере отражены в печати. В соответствии с темой диссертации опубликовано 55 научных работ, включая 2 монографии, 1 методическую рекомендацию Федерального значения; 32 статьи изданы в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Научная новизна исследования

Научная новизна настоящего исследования не вызывает сомнений. Впервые разработана и научно обоснована концепция предотвращения МС в условиях столичного мегаполиса (на примере Московского). Совершенно по-новому интерпретированы данные о патогенезе критических состояний в акушерстве, показан диапазон критических значений маркеров кардиоваскулярной, ренальной, печеночной и др. дисфункций, определяющих лимит организма по противостоянию УЖС в акушерстве. Автором обоснованы мероприятия дифференцированного лечения УЖС с учетом междисциплинарных возможностей мегаполиса в предотвращении МС. Большое значение имеют впервые выявленные в мире дифференцирующие критерии необратимости (точки невозврата) УЖС в акушерстве вследствие конкретных основных причин: ПЭ, СОА и ассоциированных с социальным неблагополучием (ВИЧ-инфекцией, наркозависимостью, алкоголизмом и др.) ЭГЗ. Автором скрупулезно обоснован патогенетический базис гестационной детерминированности фатальной дисфункции печени у наркозависимых беременных с тяжелой коморбидностью. Автору удалось классифицировать материнские маркеры тяжелой ПЭ с учетом различных звеньев ее патогенеза, подтверждающие сопряженность воздействия тяжелой ПЭ на прогресс УЖС и их исход не только для матери, но и плода.

Научно-практическая значимость работы

Диссертационная работа Оленева А.С. представляет значительный интерес. Автором представлены убедительные сведения о том, что угрозу здоровью и жизни матери, и что важно – и новорожденного, конкурентно ПЭ представляют тяжелые ЭГЗ, сопряженные в мегаполисе с наркоманией и/или не тяжелыми акушерскими осложнениями. Весомые прикладные значения представляют перспективные мероприятия по обновлению рутинных подходов по предотвращению (прогнозированию, профилактике, лечению) УЖС на всех этапах оказания медицинской помощи, и, что важно, необходимости маршрутизации женщин в стационар соответствующего уровня и профиля. Принципиально важным рассматривается обоснование целесообразности формирования профилей тяжелой материнской

заболеваемости, тяжелых исходов беременности для мегаполисов, региональных, территориальных и федеральных округов РФ с учетом акушерских и неакушерских причин. Автором впервые обозначена крайне актуальная проблема – необходимость мониторингования и контроля репродуктивного здоровья потенциально фертильных женщин мегаполиса с учетом их возможного социального неблагополучия. Поднята тема необходимости оптимизации мер эффективной контрацепции женщин данного контингента, мотивации по своевременной и регулярной обращаемости в женские консультации (ЖК). Автором обоснована актуальность адаптации оказания акушерской помощи к современным миграционным процессам. В дополнение к общемировым дифференцированы новые объективные прогностические и диагностические критерии лидирующих УЖС, что обосновывает этапность оказания медицинской помощи, требует учета уровня, профиля стационара в условиях мегаполиса. Автором аргументирована острая необходимость пересмотра имеющихся подходов к прегравидарной подготовке женщин с высоким риском УЖС, обоснована необходимость высококвалифицированного консультирования смежными профильными специалистами, прегестационной диагностики и коррекции имеющихся нарушений, согласования сроков безопасной фертильности, нормализации веса, при дефиците в том числе. Автором обозначена крайне важная перспектива непрерывного диспансерного наблюдения женщин, перенесших УЖС. Обоснована важность реабилитации репродуктивного и соматического здоровья женщин, перенесших NM; разработки, внедрения и выполнения междисциплинарных протоколов ведения беременности, родов и послеродового периода при наличии экстрагенитальных нарушений, угрожаемых по тяжелым материнским исходам. В дополнение к имеющимся, автор расширил спектр критериев унифицированного для мегаполиса аудита УЖС, предложил создание единой системы сбора, анализа, систематизации данных, учитывая чрезвычайные различия от региональных.

Оценка содержания диссертации

Рукопись диссертации изложена на 379 страницах текста компьютерного набора (формат А4). Иллюстрирована 154 рисунками и 66

таблицами, что значительно улучшает восприятие и осмысление материала. Диссертационное исследование подразделено на введение, литературный обзор, главу «Программа, контингент, материалы и методы исследования», 3 главы собственных результатов исследования, отдельной главы «Обсуждение полученных результатов», заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения. Список литературы достаточно обширный, отражает 384 источника, 124 отечественных и 260 зарубежных.

Во «Введении» автору удалось емко представить аргументы по актуальности проблемы, представить современные сведения о степени разработанности темы диссертационного исследования, четко обозначить цель работы и позволяющие достичь ее задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, положения, выносимые на защиту. Представлены точные сведения о внедрении результатов исследования в практику, связи работы с научными программами, соответствие диссертации паспорту научной специальности, апробации работы. Отражено личное участие автора.

В главе 1 «Обзор литературы» автор очень точно и емко обозначает актуальность вопроса, глобальную концепцию неискоренимости предотвратимой МС. Основные причины МС показаны векторами направленности мер ее предотвращения целиком в мире и отдельных странах. Отражены современные взгляды на тяжелые материнские исходы как непредотвращенные потенциально УЖС, что в дальнейшем обоснует новизну собственных данных. Кратко изложен аудит критических акушерских состояний в Российской Федерации. Обоснована необходимость предотвращения УЖС «на шаг вперед», чему посвящено настоящее исследование. Акцентируется внимание на имеющихся сведениях о пагубности алкогольной и наркотической зависимостей, ВИЧ-СПИД, туберкулеза и др. факторов, признанных в мире косвенными или прямыми причинами МС. Заострена злободневная проблема человечества – сопряженность тяжелых материнских исходов с расой, этнической принадлежностью, миграционными процессами, отсутствием постоянного места жительства, что в ракурсе настоящего диссертационного исследования принципиально важно. Обращает внимание логика подачи литературных

сведений, их котраверсионность, компактность, широкий диапазон исследований по тематике, их географии. Краткие резюме подразделов формируют логическую цепь обоснования актуальности исследования, последующую формулировку задач, научной новизны, положений на защиту и практических рекомендаций. Используются литературные источники, глубина которых в основном не превышает 5 лет, что передает настоящий глобальный «пульс» проблемы. В целом, глава читается на одном дыхании, задает «интригу», погружает в проблему, мотивирует читателя познакомиться с результатами настоящего исследования.

Глава 2 «Программа, контингент, материалы и методы исследования» содержательно отражает 5 последовательных этапов выполнения работы. Представляет основные лидеры УЖС Московского мегаполиса, что обосновывает набор исследуемой когорты, формирование клинических групп. Детально знакомит с материалами исследований, обоснованной стратификацией клинических групп. В полной мере отражает использованные методы клинических исследований, без исключения являющиеся современными, высокоинформативными. Дана подробная характеристика объектов исследования, интерпретированы критерии оценки и анализа полученных данных. Примененные методы диагностики, обработки данных строго соответствуют поставленным задачам, позволяют их реализовать.

Глава 3 представляет клиническую и медико-социальную характеристику женщин Московского мегаполиса. Представлены клиничко-анамнестические риск-факторы МС: более молодой возраст, особенно при наркомании (ОШ=2,57); место жительства (иная страна, ОШ=8,39); незарегистрированный брак (ОШ=7,47), чаще всего у социально неблагополучных (ОШ=20,8); поздний срок 1-й явки в ЖК. Показана значимость воспалительных болезней женских половых органов (ОШ=3,4), ЗГЗ, сопряженные с ВИЧ-инфицированием и наркоманией; наркозависимости (ОШ=3,76); более низкого ИМТ наркозависимых в сравнении с не потребляющими ПАВ (точка отсечения 25); отсутствие диспансеризации в ЖК (ОШ=10,05); оказания медицинской помощи в стационаре второго уровня (ОШ=2,1) в рисках МС в условиях Московского мегаполиса. Показаны редкие данные о том, что социальное неблагополучие не является универсальным

конфаундером исхода УЖС, а является «спутником» ЭГЗ (80,56%), намного реже СОА (13,89%) и ПЭ (5,56%), и не сопряжено с кровотечением и разрывом матки. Обобщена роль прегестационных риск-факторов МС.

Глава 4 систематизирует гестационные детерминанты исхода УЖС в акушерстве. Автором убедительно показана ассоциированность непреодолимости МС с конкретными причинами. Так, для ПЭ риск МС определяет отсутствие диспансеризации в ЖК (ОШ=5,59); 1-я явка позднее 11 недель ($p<0,001$); ЖДА при беременности (ОШ=7,19) и гестационный пиелонефрит (ОШ=15,63); интервал менее одной полной недели от появления АГ во II-III триместре беременности до развития УЖС ($p=0,02$); оказание медицинской помощи в учреждениях родовспоможения второго уровня (ОШ=7,46). Для ЭГЗ тренд на повышение шанса МС определяют отсутствие диспансеризации в ЖК (ОШ=4,28), для СОА – отсутствие диспансерного наблюдения в ЖК (ОШ=6,14); острая респираторная вирусная инфекция во II триместре ($p=0,002$); медицинская помощь в учреждениях второго уровня (ОШ=9,0), для кровотечения – отсутствие диспансеризации в ЖК (ОШ=152,0). Подробно представлены критерии непреодолимости УЖС по основным глобальным причинам МС.

Глава 5 условно разделена на две части. В первой подробно отражены результаты исследования объективных гестационных критериев УЖС в акушерстве. На основании установленных предикторов, предложено персонализированное прогнозирование исхода УЖС акушерстве, дифференцировка исхода УЖС по конкретной причине (ПЭ, ЭГЗ, септических состояний акушерстве, кровотечения, разрыва матки). Несмотря на массив данных, логика и лаконичность изложения материала, визуальный контент позволяют читателю осваивать материал без особых усилий. Статистическая интерпретация данных подкрепляет предлагаемые умозаключения автора, промежуточные резюме. Во второй части главы показана эффективность апробации программы мероприятий дифференцированной диагностики, прогнозирования и предотвращения материнской смертности в условиях Московского мегаполиса.

Глава 6 «Обсуждение полученных результатов» является квинтэссенцией исследования, демонстрирует аналитический сценарий

разработки и формулировки выводов, научных положений, практических рекомендаций. Автором предложено патогенетическое обоснование формальных критериев необратимости УЖС, как общих, так и персонафицированных, что в последующем трактует выбор лечебно-профилактических мер предотвращения МС. Сопоставляя собственные результаты с литературными сведениями, автором демонстрируется необходимость своевременной (на шаг вперед) диагностики нарушений гомеостаза с высоким риском транзита в УЖС, МС. Убедительно доказывается, что дифференцированное прогнозирование исхода УЖС в акушерстве, несмотря на их гетерогенность, позволяет при помощи математических моделей своевременно прогнозировать, рано диагностировать и корректировать мультидисциплинарные нарушения гомеостаза в условиях Московского мегаполиса, предотвращать МС.

В заключении автор концентрированно излагает основные положения данного исследования, обозначает перспективы по дальнейшему изучению вопроса. Результаты исследования отражены в 10 четко сформулированных выводах, строго соответствующих поставленным задачам, точно соответствуют результатам диссертационного исследования. Практические рекомендации перекликаются с результатами исследования, определяют «рычаги» предотвращения МС в Московском мегаполисе.

Содержание диссертации точно отражено в автореферате. Автореферат и диссертация оформлены в соответствии с требованиями ГОСТ.

Замечаний к содержанию и оформлению работы нет.

Заключение

Диссертационная работа Оленева А.С. на тему: «Резервы снижения материнской смертности в условиях мегаполиса» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной для акушерства и гинекологии научной проблемы, связанной с преодолением материнской смертности в мегаполисе. По своей актуальности, научной новизне, методическому уровню выполнения, теоретической и практической значимости диссертация 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), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Оленев А.С., заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология (медицинские науки).

Заведующий кафедрой акушерства
и гинекологии им. проф. В.С. Груздева,
ФГБОУ ВО «Казанский государственный
медицинский университет» МЗ РФ
доктор медицинских наук (3.1.4 – акушерство и гинекология),
профессор

Тел. 8(960) 048-01-04
e-mail: rector@kazan.edu.ru
<http://kazan.edu.ru>