

**Иванова Лидия Алексеевна**

**ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ПОТЕРИ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К  
ПРОФИЛАКТИКЕ НА ОСНОВЕ СИСТЕМЫ  
ПРОГНОСТИЧЕСКИХ АКУШЕРСКИХ МОДЕЛЕЙ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

14.01.01 – акушерство и гинекология

Санкт-Петербург, 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

**Научный консультант:**

**Беженарь Виталий Федорович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии

**Официальные оппоненты:**

**Филиппов Олег Семенович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии

**Пекарев Олег Григорьевич** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора института акушерства

**Крутова Виктория Александровна** – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года в \_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного Совета Д 999.120.02 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого 6-8.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России и на сайте [www.1spbgmu.ru](http://www.1spbgmu.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук

Молчанов Олег Леонидович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность темы исследования**

Значимость проблемы перинатальных потерь в современных условиях трудно переоценить. Уровень перинатальной смертности является комплексным показателем социального благополучия, экономического развития и состояния медицинской помощи любого государства (Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., 2010; Суханова Л.П., Кузнецова Т.В., 2010; Докудовская Л.С., 2011; Краснопольский В.И., Логутова Л.С., 2014; Иванов Д.О. и др., 2018). Мертворождаемость и ранняя неонатальная смертность - составляющие компоненты перинатальной смертности - оказывают влияние на такие показатели, как ожидаемая продолжительность жизни при рождении и суммарный коэффициент рождаемости. Эти показатели внесены в отчетные документы, утвержденные Указом Президента Российской Федерации от 14.11.2017 г. №548 «Об оценке эффективности деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации».

В течение длительного времени - с 1992 по 2012 гг. - Россия существовала в условиях депопуляции, и только с 2013 года начался медленный естественный прирост численности населения. Однако эта положительная тенденция просуществовала всего 3 года и в 2016 году был опять зафиксирован отрицательный естественный прирост населения России (Российский статистический ежегодник, 2017; Демографический ежегодник России, 2019). Важно отметить, что перинатальная смертность за последние годы имела отчетливую положительную динамику, составив в 2017 году 7,5‰, в 2018 - 7,2‰ (Демографический ежегодник России, 2019). При этом необходимо подчеркнуть, что в субъектах федерации и в стране в целом снижение перинатальной смертности происходит в основном за счет снижения ранней неонатальной смертности, а количество мертворождений в течение длительного времени изменяется незначительно (Демографический ежегодник России, 2019).

Задачей современной медицины является своевременное выделение групп риска перинатальной гибели плода для разработки комплекса мероприятий по её предотвращению (Стародубов В.И., Суханова Л.П., Сыченков Ю.Г., 2011; Арцыбышева Л.Р., 2014; Щеголев А.И. и др., 2014). Для этого необходимо знать, с одной стороны - наиболее значимые факторы риска перинатальных потерь, а с другой – их наиболее частые причины. Методика выделения групп высокого риска, разработанная около 40 лет назад и активно используемая акушерами-гинекологами до настоящего времени, требует серьезной переоценки. Прогностическая ценность новых методик,

предложенных в настоящее время, недостаточна из-за большого количества ложноположительных и ложноотрицательных результатов, сложности выполнения (в частности, трудоемкости заполнения статистических таблиц), противоречивости оценок и так далее (Сорокина С.Э., 2006; Куо-Ну Chen, 2015; Воеводин С.М., 2016; Гришкина Я.Г., 2016; Калентьева С.В., 2016).

В Северо-Западном Федеральном округе Российской Федерации в течение ряда лет отмечается более низкий, чем в среднем по России, показатель перинатальной смертности: в 2018 году он составил в Санкт-Петербурге 6,9‰, в Ленинградской области 6,8‰ (Здравоохранение, образование, культура в Ленинградской области в 2018 году; Здравоохранение, образование, культура в Санкт-Петербурге в 2018 году). Возникает вопрос: почему во втором по величине городе России, где имеются крупные федеральные клиники, высококвалифицированные специалисты, кафедры ВУЗов, доступны ресурсы, позволяющие обеспечить рождение живого и здорового ребенка, уровень перинатальных потерь всё же остается высоким? Настоящее исследование было предпринято для верификации основных причин перинатальной смерти, выявления резервов снижения перинатальных потерь, поисков возможностей прогнозирования и профилактики патологических состояний матери и новорожденного. Исследование должно приблизить нас к решению проблемы перинатальных потерь, снизив данный показатель в Санкт-Петербурге, Ленинградской области и России в целом.

### **Степень разработанности проблемы**

Большое число авторов предлагает прогнозировать плацентарную патологию, как одну из основных причин перинатальных потерь, но эти предложения базируются на показателях, требующих проведения дополнительного обследования пациенток, которое не входит в объем, регламентированный Приказом Минздрава России от 01.11.2012 №572Н и обязательный для всех беременных женщин (Казеннова Ю.С., 2006; Семенников М.В., 2007; Евсеева З.П., 2009; Гудков Г.В., 2010; Девятова Е.А., 2010; Добровольская И.А., 2011; Дулепова У.А., 2011). Следует отметить, что плацентарная недостаточность встречается по данным разных авторов в 25-77% случаев беременностей и составляет до 60% причин перинатальной заболеваемости и смертности (Веер Е., 2000; Иванец Т.Ю., 2004; Бабаскина А.Н. и др., 2005; Савельева Г.М., 2005; Сидельникова В.М., 2005; Радзинский В.Е., 2005; Краснопольский В.И., 2006; Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Рыбин М.В., 2006; Евсеева З.П., 2009; Макацария А.Д. и др., 2015).

В отечественной литературе есть значительное количество клинических

рекомендаций по диагностическим критериям хронической плацентарной недостаточности (ХПН) (Айламазян Э.К., 2013; Радзинский В.Е., 2016), в том числе ультразвуковым. Существует большое число работ, в которых описана «типичная» ультразвуковая картина ХПН (Piazze J. et al., 2005; Павлова Н.Г. и др., 2006; Баймурадова С.М., 2007; Зинченко И.В., 2007). Однако описанные в литературе изменения плацентарного комплекса, свидетельствующие о наличии ХПН, на практике зачастую ведут к её гипердиагностике, полипрагмазии и неоправданным вмешательствам, в том числе досрочному родоразрешению (Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., 2012; Айламазян Э.К., 2013; Радзинский В.Е., 2016). При этом следует понимать, что гиподиагностика ведет к недообследованию, недооценке рисков возникновения перинатальной гибели и, как следствие, к перинатальным потерям. Соответственно, дальнейшие исследования по диагностике ХПН являются одним из ключевых направлений современного акушерства.

#### **Цель работы:**

На основании комплексного ретроспективного анализа случаев антенатальной, интранатальной гибели плода и ранней неонатальной смерти в регионе разработать патогенетически обоснованную систему прогнозирования перинатальных потерь для оптимизации ведения беременности и родов.

#### **Задачи исследования:**

1. Для определения резервов снижения перинатальных потерь провести сравнительный ретроспективный анализ данных отчетов медицинских информационно-аналитических центров (МИАЦ) и Ленинградского областного патологоанатомического бюро (ЛОПАБ) о структуре перинатальной смертности в Санкт-Петербурге и Ленинградской области за период 2006-2018 гг.
2. Определить нозологическую структуру перинатальных потерь и выявить основные инфекционные агенты, имеющие значение в генезе перинатальной смерти, а также оптимизировать алгоритм ведения беременности для профилактики перинатальных потерь.
3. Провести анализ социально-анамнестических, клинико-лабораторных данных и результатов инструментальных исследований у пациенток с перинатальными потерями и без таковых для создания компьютерной модели прогнозирования беременности высокого риска по перинатальным потерям.

4. Разработать патогенетически обоснованную, высокочувствительную и высокоспецифичную систему прогностических акушерских моделей риска перинатальных потерь (мертворождения и ранней неонатальной смерти).
5. Определить значимость ультразвуковых диагностических критериев хронической плацентарной недостаточности (ХПН), как одной из основных причин перинатальной гибели плода.
6. Разработать методику двухэтапного исследования последа в родовспомогательном учреждении и в патологоанатомической лаборатории для снижения ранней неонатальной смертности

### **Научная новизна работы**

На основании ретроспективного анализа течения беременности и родов, проведенного у статистически значимого числа пациенток с перинатальной гибелью плода, впервые выделены статистически значимые анамнестические (возраст менархе и полового дебюта, паритет родов), социальные (среднее и начальное образование, отсутствие официального места работы и зарегистрированного брака, курение), клиничко-лабораторные (срок постановки на учет по беременности до 12 недель, количество явок к врачу-акушеру, масса тела до беременности, аномалии костного таза, отрицательный резус-фактор, гипертоническая болезнь и артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена, инфекционная патология полового тракта, трихомониаз, гемоконтактные инфекции, рост условно патогенных микроорганизмов в посевах из цервикального канала, повторная угроза прерывания беременности, врожденные пороки развития плода, истмико-цервикальная недостаточность, анемия беременных, преэклампсия) предикторы антенатальной и интранатальной гибели плода.

На основании ретроспективного анализа течения родов, послеродового периода, данных клиничко-лабораторного обследования родильниц и новорожденных, проведенного у статистически значимого числа пациенток с ранней неонатальной гибелью ребенка, впервые выделены статистически значимые предикторы ранней неонатальной смерти: роды в тазовом предлежании, оценка новорожденного по шкале Апгар, гипотрофия новорожденного, уровень лейкоцитов в крови родильницы, декомпенсированная ХПН, ручное обследование полости матки у роженицы/родильницы.

Отобраны основные критерии для создания четырехэтапной системы прогностических акушерских моделей, при этом на каждом из этапов используется

небольшое (от 6 до 9) количество оценочных параметров. На основании этих параметров создана научно обоснованная система прогностических акушерских моделей, способная с высокой достоверностью (информативность 74,6–94,6%, статистическая значимость  $p < 0,001$ ) выделять в популяции беременных женщин группу риска по перинатальным потерям. Система предназначена для четырехэтапной (при постановке на учет по беременности; в 20-22 недели беременности; в 32-34 недели беременности или при поступлении на родоразрешение; на 2 сутки жизни новорожденного) оценки динамически изменяющегося риска антенатальных, интранатальных и ранних неонатальных потерь.

Проведена оценка общепринятых ультразвуковых диагностических критериев ХПН с точки зрения их корреляции со следующими данными:

- выявленными во время скринингового ультразвукового исследования в III триместре беременности особенностями строения плацентарного комплекса (толщина, степень зрелости плаценты, наличие кальцификатов и фибриноида, расширения межворсинковых пространств) и функциональными показателями его деятельности (количество околоплодных вод, недостаточность кровообращения в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном бассейнах);

- результатами анализа антропометрии и состояния новорожденных детей;

- заключением гистологического исследования последов.

Научно обоснована целесообразность двухэтапного исследования последа для ранней диагностики инфекционного поражения и ХПН в родовспомогательном учреждении в первые часы после родоразрешения и в патологоанатомической лаборатории в течение 2-3 дней после родоразрешения.

### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

Определена структура перинатальных потерь и ее динамика за 2006-2018 гг. в Санкт-Петербурге (СПб) и Ленинградской области (ЛО), впервые проведено сравнение данных официальных статистических отчетов с годовыми отчетами ЛОПАБ, основанными на результатах гистологического исследования последа и патологоанатомического исследования плода/новорожденного.

Установлен адекватный, на сегодняшний день, спектр социальных, анамнестических, клиничко-лабораторных и инструментальных показателей, пригодный для оценки риска перинатальных потерь у беременных, рожениц и родильниц, с возможностью статистически значимого прогнозирования перинатальных потерь и выделения на основе такого прогноза группы высокого риска.

Впервые разработан алгоритм поэтапного прогнозирования перинатальных потерь у беременных и рожениц, а также ранней неонатальной смерти. Для выделения группы риска мертворождения и ранней неонатальной смерти методом дискриминантного анализа разработана система прогностических акушерских моделей «Комплекс прогнозирования перинатальных потерь» в виде компьютерной программы, использующей для анализа небольшое (от 6 до 9) число показателей и прогнозирующей риск перинатальных потерь с высокой чувствительностью (66,4-80,9%) и специфичностью (82,3-99,7%).

Предложенная система прогностических акушерских моделей дает возможность акушеру-гинекологу выделить в популяции беременных группу риска по перинатальным потерям и, как следствие, обоснованно применить разработанные Минздравом России клинические протоколы по профилактике и лечению гипертензионных расстройств, невынашивания беременности, преждевременных родов, а также обеспечить рациональную госпитализацию для родоразрешения согласно Приказу №572Н.

Доказана низкая диагностическая значимость рекомендованных в настоящее время ультразвуковых критериев ХПН, определен единственный статистически значимый критерий диагностики, коррелирующий с данными гистологического исследования последов – гипотрофия плода.

Для ранней диагностики плацентарной патологии и улучшения перинатальных исходов разработана методика двухэтапного исследования последа: в родовспомогательном учреждении в течение первых двух часов после родоразрешения и в патологоанатомической лаборатории в течение первых 2-3 дней.

#### **Методология и материалы исследования.**

Исследование проводилось в 2006-2018 гг. на базе клиники акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии (ВМедА) имени С.М.Кирова МО РФ, клиники акушерства и гинекологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова (ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова) МЗ РФ, женских консультаций и родильных домов СПб и ЛО. План научной работы соответствует законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, что подтверждено на заседании Этического комитета при ВМедА имени С.М.Кирова (выписка из протокола №219 от 26.02.2019 г.).

Решение задач, поставленных в диссертационном исследовании, осуществлялось

в несколько этапов. Критерием включения в исследование являлось родоразрешение пациенток в родильных домах СПб и ЛО, в первый и третий этап - проведение гистологического исследования последов и патологоанатомического исследования плодов/новорожденных в ЛОПАБ. Критерием невключения в исследование являлась многоплодная беременность вне зависимости от ее исхода. Критерием исключения было отсутствие данных о гистологическом строении последа и результатов патоморфологического исследования при перинатальных потерях.

На первом этапе, для создания математической модели прогнозирования перинатальных потерь, был проведен комплексный анализ течения беременности и родов 664 беременных женщин. Все пациентки были разделены на основную группу (307 женщин с перинатальной гибелью плода: 159 плодов погибли антенатально в сроке более 22 недель беременности, что было зафиксировано до начала родовой деятельности или оперативного родоразрешения; 49 плодов погибли интранатально; 99 новорожденных погибли в первые 168 часов внеутробной жизни) и контрольную группу (357 женщин, родивших живых детей, которые пережили 7 суток перинатального периода).

Для оценки жизнеспособности разработанной системы прогностических акушерских моделей она была протестирована на экзаменационной выборке. В экзаменационную выборку вошли 150 пациенток с перинатальными потерями и 150 женщин без перинатальных потерь.

На втором этапе для оценки правомерности диагностики ХПН в женских консультациях и родильных домах СПб был проведен анализ течения беременности и родов у 228 пациенток. Во всех случаях беременность закончилась родами живым доношенным плодом, мать и ребенок выписаны из акушерского стационара домой.

В контрольную группу «норма» вошли 160 (70,2%) пациенток, которым диагноз ХПН не выставлялся ни разу в течение беременности, в родах и послеродовом периоде. В основную группу (разделена на 4 группы) вошли 68 (29,8%) пациенток, диагноз ХПН выставлялся за это время хотя бы один раз.

У женщин I группы ХПН была диагностирована при беременности и подтверждалась в акушерском стационаре в послеродовом диагнозе. У пациенток II группы диагноз ХПН появлялся неоднократно при беременности: врач женской консультации при одной явке выставлял данный диагноз, при последующей снимал после проведенного обследования или без проведения дополнительных диагностических мероприятий. В III группе ХПН диагностирована интранатально при наличии мекония в околоплодных водах. У пациенток IV группы диагноз впервые был

установлен после родов на основании гипотрофии новорожденного.

На третьем этапе - для сопоставления клиники, ультразвуковой картины и патологических изменений плаценты по данным гистологического исследования - был проведен анализ 357 историй родов, обменных карт и заключений гистологического исследования последов пациенток контрольной группы первого этапа исследования. Пациентки были разделены на 2 группы: основную (103 пациентки) - имеющую по данным гистологического заключения последы с наличием ХПН, и контрольную (254 пациентки) - с нормальным строением последа.

Все пациентки были обследованы по стандартной схеме, утвержденной Приказами Минздрава России. Ретроспективный анализ проводился на основании индивидуальной карты беременной и родильницы (Форма №111/у), истории родов (Форма №096/у), истории развития новорожденного (Форма №097/у), протокола исследования последа, протокола вскрытия плода (новорожденного). Для решения поставленных задач была разработана унифицированная анкета, которая включала 112 показателей.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось всем пациенткам, наблюдавшимся в женских консультациях, а также поступившим в родовспомогательные учреждения во время беременности.

Исследование последов проводилось в ЛОПАБ. На основании отдельной макроскопической оценки всех частей последа (плодных оболочек, пуповины, плаценты), с учетом ранее проведенного взвешивания новорожденного (с точностью не ниже  $\pm 5$  г), вычислялись комплексные массометрические показатели: плацентарно-плодный коэффициент (ППК), мембранозно-плацентарный коэффициент (МПК), линейная масса пуповины (ЛМП). При изучении микроскопического строения плаценты оценивались следующие показатели: степень созревания ворсин хориона; степень выраженности инволютивно-дистрофических изменений, компенсаторно-приспособительных реакций; наличие и степень выраженности циркуляторных нарушений, воспалительных изменений в ткани плаценты и плодных оболочках. Инволютивно-дистрофические и компенсаторные изменения ткани плаценты являются вариантом нормального строения.

При характеристике плацентарной недостаточности отмечались длительность существования (острая и хроническая), форма ХПН (гиперпластическая, гипопластическая, диспластическая и ангиоспастическая), степень компенсации ХПН (компенсированная, субкомпенсированная, декомпенсированная).

Гематогенное поражение плаценты диагностировалось при выявлении острого

или хронического продуктивного виллузита. При оценке восходящего инфицирования последа выделялись 3 стадии последовательного развития процесса:

- восходящее инфицирование первой стадии (мембранозной) - с локализацией процесса в плодных оболочках.

- восходящее инфицирование второй стадии (плацентарной) - в плаценте;

- восходящее инфицирование третьей стадии (пуповинной) - в пуповине.

На основании вышеперечисленных признаков проводилось прогнозирование риска развития в раннем неонатальном периоде дыхательных расстройств, нарушения адаптации, инфекционных осложнений у новорожденного, а также эндометрита у матери.

Результаты проведенного исследования заносились в стандартный протокол, который включал в себя все направления диагностики (клинические, лабораторные, макроскопические, гистологические, цитологические, иммунофлюоресцентные) с общим заключением о характере выявленной патологии и факторах риска для матери и новорождённого.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Для детального анализа структуры перинатальных потерь в Санкт-Петербурге и Ленинградской области в отчетной Форме №32 в качестве причины смерти целесообразно указывать диагноз, основанный на данных, полученных при патоморфологическом исследовании плода/новорожденного. В этом случае данные ежегодных отчетов будут основой для определения резервов снижения перинатальных потерь.

2. В соответствии с результатами комплексного анализа, проведенного с учетом клинических и патоморфологических данных, основной причиной перинатальных потерь (более 50% случаев) является инфекционное поражение плацентарного комплекса и плода/новорожденного (вирусное, бактериальное и смешанное вирусно-бактериальное). Основным резервом снижения перинатальных потерь является своевременная диагностика и лечение инфекционной патологии (Human herpesvirus, Cytomegalovirus, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis/genitalium, Ureaplasma parvum/urealyticum и Toxoplasma gondii) у беременных женщин.

3. Статистически значимыми факторами высокого риска перинатальных потерь у беременных женщин являются: анемия ( $p < 0,0001$ ), рост условно патогенных микроорганизмов в посевах из цервикального канала ( $p < 0,0001$ ), гипертоническая болезнь и артериальная гипертензия ( $p < 0,0001$ ), гемоконтактные инфекции ( $p < 0,0001$ ),

трихомониаз ( $p < 0,0001$ ) и другие (всего 33 признака). Разработанная система прогностических акушерских моделей «Комплекс прогнозирования перинатальных потерь», учитывает эти факторы и позволяет выделить группу высокого риска с высокой чувствительностью (66,4-80,9%) и специфичностью (82,3-99,7%).

4. Подтверждение диагноза хроническая плацентарная недостаточность, установленного во время беременности и верифицированного по результатам гистологического исследования, выявлено лишь в 11% случаев. При этом статистическая значимость соответствия ультразвуковых признаков и морфологических критериев отсутствует.

5. Разработанная методика двухэтапного исследования последа, включающая первичное исследование в родовспомогательном учреждении для ранней диагностики плацентарной патологии, дает возможность проведения своевременной профилактики, а при необходимости и рациональной терапии восходящей бактериальной инфекции и у матери, и у новорожденного, а также комплекса диагностических мер для выявления гипоксической кардиопатии у новорожденного еще до получения результатов гистологического исследования.

#### **Степень статистической значимости и апробация результатов работы**

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием программы STATISTICA 7 (Statsoft Inc., США) на персональном компьютере. Параметры распределения выборки проверялись с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Большева. При этом описывались: среднее арифметическое ( $M$ ), средняя ошибка среднего значения ( $m$ ), среднеквадратическое отклонение ( $\sigma$ ) – для признаков, имеющих непрерывное распределение; для признаков с дискретными значениями - частоты встречаемости. Для определения статистической значимости различий между количественными параметрами использовался критерий Манна-Уитни для независимых групп. Статистическая обработка качественных признаков проводилась с использованием следующих критериев: Фишера,  $\chi^2$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса, расчета отношения шансов (OR). При проведении корреляционного анализа использовались коэффициенты Спирмена и Пирсона. Критерием статистической значимости считалась общепринятая в медицинской статистике величина  $p < 0,05$ .

Качество разрабатываемых в настоящем исследовании бинарных классификаций оценивалось при помощи ROC-кривой. Для количественной оценки ROC-кривой применяли показатель «площадь под ROC-кривой». Чем выше данный показатель, тем выше качество классификации: 0,7-0,8 – хорошее, 0,8-0,9 – очень хорошее, 0,9-1,0 –

отличное. При значении показателя 0,5 метод классификации соответствует случайному распределению.

Дальнейшая статистическая обработка проводилась с использованием метода дискриминантного анализа. Информативность полученной модели оценивалась по её статистической значимости и прогностической способности, то есть частоте правильного отнесения объектов наблюдений к своей группе (чувствительность и специфичность).

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология» по нескольким пунктам: физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщин (пункт 1); перинатальный период жизни ребенка (пункт 2); разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний, оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных (пункт 4).

Материалы диссертации доложены на Всероссийских научно-практических конференциях «Амбулаторно-поликлиническая практика – платформа женского здоровья» (Москва, 2009; Москва, 2010); научно-практической конференции «Высокотехнологичная медицинская помощь в клинике Педиатрической Академии» (СПб, 2010); III и IV съездах Российского общества детских патологов (СПб, 2008; Выборг, 2010); научно-практической конференции и сборах главных специалистов-гинекологов медицинской службы «Современное состояние и перспективы оказания акушерско-гинекологической помощи в Вооруженных Силах Российской Федерации» (СПб, 2016); международном конгрессе «Большие акушерские и неонатальные синдромы - патофизиология и клиническая практика» (СПб, 2017); конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (СПб, 2018); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Вспомогательные репродуктивные технологии: проблемы и перспективы» (Республика Беларусь, Витебск, 2018).

*Личный вклад автора.* Все этапы работы: формулировка целей, задач, этапов и методов исследования, научных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций проводились диссертантом лично. Диссертант изучила состояние проблемы по данным отечественной и зарубежной литературы, самостоятельно провела подбор пациенток, оценку клинической документации, ультразвуковые исследования и статистическую обработку материала. Участие в

обработке первичного материала – более 90%, в анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%.

Результаты исследования внедрены в работу клиники и в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии ВМедА имени С.М.Кирова МО РФ, в работу СПб ГБУЗ «Родильный дом №13», СПб ГБУЗ «Родильный дом №16», СПб ГБУЗ «Родильный дом №9», ЛПУ «Родильный дом №2».

*Публикации.* По теме диссертации опубликовано 35 научно-методических работ, в том числе 11 статей в ведущих рецензируемых журналах и изданиях, получен патент, разработаны и внедрены 2 рационализаторских предложения.

*Объем и структура работы.* Диссертация состоит из введения, шести глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, в котором представлено 630 источников (532 отечественных и 98 зарубежных). Текст диссертации изложен на 364 страницах машинописного текста, работа иллюстрирована 86 таблицами и 110 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Результаты исследования и их обсуждение

**Клиническая характеристика обследованных групп первого этапа исследования.** При постановке на учет по беременности пациенткам основной и контрольной групп были проведены заполнение титульного листа обменной карты, сбор анамнеза и первичный осмотр. В основной группе пациентки статистически значимо чаще не работают, живут в незарегистрированном браке, имеют начальное и среднее образование. У пациенток основной группы статистически значимо чаще отмечены сахарный диабет (в 5 раз), патология сердечно-сосудистой системы (в 1,5 раза), гипертоническая болезнь (ГБ) и симптоматическая артериальная гипертензия (АГ) (в 3 раза), гемоконтактные инфекции (в 4 раза). В основной группе статистически значимо чаще встречаются все вредные привычки: курение (в 4 раза), употребление алкоголя (в 6 раз) и наркотических препаратов (только в основной группе). В основной группе возраст менархе статистически значимо выше, возраст полового дебюта статистически значимо ниже. Также в основной группе статистически значимо чаще встречалась инфекционная генитальная патология (вульвит, бартолинит, вагинит, цервицит, эндометрит).

Возраст пациенток основной группы на момент постановки на учет по беременности был статистически значимо ниже, чем в контрольной. Число юных первородящих было в 7 раз больше в основной группе, число первородящих старшего

возраста больше в контрольной группе (различия статистически значимы).

Количество беременностей и порядковый номер родов в основной группе были статистически значимо выше, чем в контрольной. В основной группе статистически значимо чаще встречались VI и более беременность, IV и последующие роды. В основной группе анамнез статистически значимо чаще был отягощен выполнением 2 и более аборт перед повторными родами и преждевременными родами.

В основной группе масса и индекс массы тела (ИМТ) пациенток до беременности был статистически значимо выше, а рост ниже, чем в контрольной группе. При анализе распределения пациенток по ИМТ было выявлено, что недостаток массы и нормальная масса тела статистически значимо чаще встречались в контрольной группе, тогда как предожирение и ожирение 1,2 и 3 степени – в основной группе.

В I-II триместрах беременности все пациентки, состоящие на учете в женских консультациях, были обследованы согласно действующим на момент наблюдения нормативным документам. В 22 недели у пациенток основной и контрольной групп был проведен анализ течения беременности и результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования. Срок беременности 22 недели выбран для промежуточной оценки, так как именно этот срок определен Приказом Минздрава России от 27.12.2011 №1687Н "О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи» как срок наступления жизнеспособности плода.

При анализе течения беременности выявлено, что у пациенток основной группы статистически значимо чаще выявлялись: ранний токсикоз; маркеры хромосомных аномалий и врожденные пороки развития (ВПР) плода, выявленные во время УЗИ; резус-отрицательная принадлежность крови, как с наличием антирезусных антител, так и без таковых; гемоконтактные инфекции, сифилис, воспалительные заболевания полового тракта (вульвит, вагинит, цервицит), наличие трех и более инфекционных агентов; нарушения углеводного обмена; повышенные уровни гомоцистеина, билирубина и «печеночных проб» (АЛТ, АСТ, ЛДГ), истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН).

При анализе результатов исследования на наличие инфекционных агентов было выявлено, что ряд микроорганизмов статистически значимо чаще встречается у пациенток основной группы: *Chlamydia trachomatis* (почти в 7 раз), *Toxoplasma gondii* (в 4 раза), условно патогенные микроорганизмы (в 4 раза), *Cytomegalovirus* (в 5 раз), *Trichomonas vaginalis* (не диагностирован в контрольной группе). К условно патогенным микроорганизмам относились *Staphylococcus epidermidis/aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* и

*Gardnerella vaginalis*.

В III триместре беременности (32-34 недели) был проведен анализ течения беременности, результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования. У беременных контрольной группы статистически значимо больше количество явок к акушеру-гинекологу. В основной группе статистически значимо чаще встречались: угроза прерывания беременности, АГ, преэклампсия средней (в 10 раз) и тяжелой (в 4 раза) степени, токсические воздействия на организм матери и плода (употребление героина, метадона, алкоголя, в том числе его суррогатов, препаратов, направленных на прерывание беременности), острые инфекционные заболевания (ОРВИ, ОРЗ, острые кишечные инфекции, пиодермии и др.) и обострения хронических инфекций (тонзиллита, гайморита, отита и других инфекций, преимущественно ЛОР-органов). Минимальный уровень гемоглобина во время беременности у пациенток основной группы был статистически значимо ниже, чем в контрольной. В основной группе у пациенток статистически значимо чаще диагностировались анемия легкой (более, чем в 2 раза), средней (более, чем в 10 раз) и тяжелой степени (только в основной группе).

ХПН и гипотрофия плода во время беременности были диагностированы с одинаковой частотой в обеих группах. При этом диагноз хронической гипоксии плода в контрольной группе выставлялся почти в 4 раза чаще, что можно объяснить более регулярным наблюдением (различия статистически значимы). Аномалии количества околоплодных вод статистически значимо чаще встречались в основной группе: многоводие в 1,5 раза, маловодие в 6 раз.

После родоразрешения у всех пациенток была проведена оценка характера и осложнений родов, гистологического исследования последа, состояния и результатов обследования родильницы и живорожденного ребенка (основная группа n=99, контрольная группа n=357).

У пациенток основной группы беременность более чем в 10 раз чаще заканчивалась досрочно (различия статистически значимы): срок беременности на момент родоразрешения составлял в среднем 33-34 недели в основной группе против 38-39 недель в контрольной. Аномалии костного таза в основной группе встречались в 1,5 раза чаще, чем в контрольной (различия статистически значимы).

Из статистически значимых отличий течения родов в основной группе следует отметить: меньшую длительность I периода, большую длительность II и III периодов родов, более высокую частоту тазового предлежания, амниотомии, ручного и инструментального обследования полости матки, гемотрансфузии.

При сравнении массы и роста доношенных новорожденных выявлено, что и масса,

и рост детей пациенток основной группы статистически значимо меньше, чем в контрольной. У детей пациенток основной группы статистически значимо чаще (в 10 раз) диагностирована гипотрофия, отмечена более низкая оценка по шкале Апгар на первой и пятой минуте жизни.

При анализе массометрических показателей плацентарного комплекса было выявлено, что масса плаценты доношенных новорожденных в основной группе статистически значимо меньше, тогда как ЛМП - выше, чем в контрольной.

В анализе крови родильниц отмечены следующие особенности: уровень лейкоцитов периферической крови в основной группе статистически значимо выше, а уровень тромбоцитов - ниже. У новорожденных основной группы в первые-вторые сутки жизни уровень гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов статистически значимо ниже, чем в контрольной. Уровень глюкозы венозной крови у новорожденных основной группы статистически значимо выше, чем в контрольной, что часто ассоциировано с системным воспалительным ответом. Результаты гистологического исследования последов в основной и контрольной группе первого этапа представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Результаты гистологического исследования последов родильниц основной и контрольной групп первого этапа

Показатели	Основная группа (n=307)	Контрольная группа (n= 357)	Статистическая значимость
Нормальное строение	24 (7,8%)	203 (56,9%)	p<0,001
Восходящее инфицирование	144 (46,9%)	45 (12,6%)	p<0,001
- первой степени	32 (10,4%)	25 (7,0%)	p<0,05
- второй степени	37 (12,1%)	11 (3,1%)	p<0,001
- третьей степени	75 (24,4%)	9 (2,5%)	p<0,001
Гематогенное инфицирование	115 (37,5%)	34 (9,5%)	p<0,001
ХПН, всего	161 (52,4%)	103 (28,9%)	p<0,001
- компенсированная	41 (13,4%)	68 (19,1%)	p<0,05
- субкомпенсированная	48 (15,5%)	33 (9,2%)	p<0,05
- декомпенсированная	72 (23,5%)	2 (0,6%)	p<0,001
Острая плацентарная и пуповинная недостаточность	43 (14,0%)	2 (0,6%)	p<0,001

У пациенток контрольной группы статистически значимо чаще встречается нормальное строение плаценты, тогда как в основной группе статистически значимо чаще имеет место инфицирование последа (гематогенное и восходящее), острая плацентарная (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты) и

пуповинная (истинный узел и/или тромбоз пуповины) недостаточность, суб- и декомпенсированная ХПН. Гистологическая картина плаценты при гематогенном и восходящем инфицировании представлены на рисунках 1 и 2.

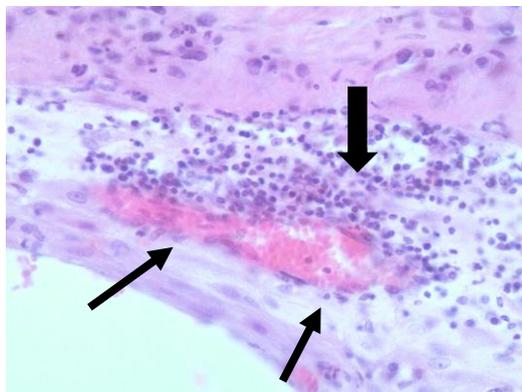


Рисунок 1 – Гематогенное инфицирование плаценты. Острый виллузит (окраска гематоксилин-эозин), ув.\*10. Стрелками указаны гипертрофия и гиперплазия клеток стромы (↑) с наличием в ней лимфоидных элементов и пролиферация капилляров (↓)

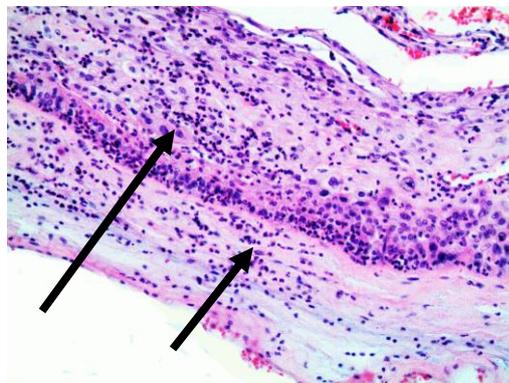


Рисунок 2 – Восходящее бактериальное воспаление последа. Мембранит (окраска гематоксилин-эозин), ув. \*10. Стрелками указана миграция полиморфноядерных лейкоцитов из капилляров и венул, расположенных в децидуальной ткани

Основной причиной перинатальных потерь является инфекционная патология: вирусная, бактериальная и смешанная вирусно-бактериальная (более 50%). ХПН, которая приводит к развитию гипоксической кардиопатии, является причиной перинатальной гибели плода примерно в 11% случаев. Причины гибели детей представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Причины гибели детей в основной группе первого этапа

Причина	Всего детей (n=307)	%
Инфекционная патология, в том числе:	172	56%
- Вирусное поражение плода/новорожденного	93	30,3%
- Бактериальное поражение плода/новорожденного	60	19,5%
- Вирусно/бактериальное поражение	19	6,2%
Гипоксическая кардиопатия вследствие ХПН	34	11,1%
Острая сердечная недостаточность	44	14,3%
РДС-синдром и недоношенность	22	7,2%
Врожденные пороки развития	29	9,4%
Токсическое поражение плода	3	1%
Родовая травма	3	1%

При анализе микробиологической пораженности плацентарного комплекса и плода/новорожденного выявлено, что в основной группе выше пораженность и

вирусными и бактериальными агентами, в том числе статистически значимо чаще были обнаружены Human herpesvirus 1 типа, Cytomegalovirus, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis и genitalium, Ureaplasma parvum и urealyticum, РНК-вирусы (гриппа и парагриппа) и Primate erythroparvovirus 1 (парвовирус), Toxoplasma gondii. Human herpesvirus 2 типа статистически значимо чаще был выявлен в контрольной группе.

### **Обследование пациенток для оценки правомерности диагностики ХПН в женских консультациях Санкт-Петербурга**

Для оценки правомерности диагностики ХПН в женских консультациях и родильных домах СПб, был проведен анализ причин установления данного диагноза (второй этап исследования).

Диагноз ХПН чаще всего основывался на данных УЗИ, причем в ряде случаев (20,6%) его указывал в своем заключении врач ультразвуковой диагностики, однако чаще диагноз выставлял врач-акушер на основании описания ультразвуковой картины по моносимптомам (изменение толщины плаценты, нарушение темпов созревания плаценты и т.д.). Кроме того, причиной диагноза были клинические данные (5,9%): отставание от нормативов высоты стояния дна матки, глухость сердечных тонов и снижение частоты сердечных сокращений (рисунок 3).



Рисунок 3 - Основные причины диагностики ХПН

При гистологическом исследовании последа ХПН была диагностирована у 19 пациенток (27,9%), причем в I группе (ХПН в окончательном послеродовом диагнозе) плацентарная недостаточность была верифицирована только в 32% случаев. Правильная и своевременная диагностика ХПН имела место только у 7 пациенток (11%), гипердиагностика ХПН во время беременности и в родах – у 49 пациенток (72,1%), гипердиагностика ХПН в окончательном послеродовом диагнозе – у 19 (31%) пациенток, гиподиагностика – у 10 (14,7%), причем еще у 3 (4,4%) пациенток диагноз был установлен только после рождения ребенка с гипотрофией.

Таким образом, после анализа обменных карт районных женских консультаций и родильных домов первого уровня, можно сделать следующее заключение:

1. Отсутствуют четкие критерии постановки диагноза ХПН, что позволяет разным врачам трактовать одни и те же данные по-разному и в результате выставлять и снимать диагноз без проведения дообследования; не указывать диагноз, выставленный при беременности, в окончательном послеродовом диагнозе.

2. Современные диагностические критерии не позволяют диагностировать и прогнозировать развитие ХПН, что приводит, как к гипердиагностике, так и к гиподиагностике. Правомерная и своевременная диагностика имела место только у 11% пациенток.

3. Гипердиагностика ХПН приводит к назначению неоправданного лечения, в том числе препаратами, применение которых во время беременности не разрешено, ограничено или не исследовано. Кроме того, имеет место неоправданная госпитализация.

Резюме: так как ХПН вносит существенный вклад в статистику перинатальных потерь, необходимо разработать четкие критерии диагностики этой патологии (на основании клинических и ультразвуковых данных).

### **Комплексное обследование пациенток для определения возможности пренатальной диагностики ХПН**

Во время беременности диагноз ХПН устанавливается на основании клинических признаков и, чаще всего, результатов инструментальных обследований (УЗИ, доплерометрии, КТГ). Верификация ХПН происходит во время гистологического исследования последа. Для решения вопроса о возможности пренатальной диагностики ХПН на третьем этапе исследования был проведен анализ результатов УЗИ и доплерометрического исследования, а также течения родов, состояния новорожденных детей, заключений гистологического исследования последов 357 пациенток (контрольная группа I этапа настоящего исследования). Все пациентки были разделены на 2 группы: основную (103 (29%) пациентки) - имеющую по данным гистологического заключения последы с наличием ХПН, и контрольную (254 (71%) пациентки) - с нормальным строением последа.

При наличии ХПН (только в суб- и декомпенсированной стадиях) имеют место следующие статистически значимые закономерности: родоразрешение чаще проводится досрочно, оперативным путем; оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте, масса и рост новорожденных ниже. При оценке данных УЗИ, проведенного в III

триместре беременности, были получены следующие результаты: между пациентками основной и контрольной групп не было выявлено статистически значимых различий в частоте встречаемости структурных особенностей плаценты (отложение солей кальция и фибриноида; расширение межворсинковых пространств), изменения количества околоплодных вод, толщины и степени зрелости плаценты, недостаточности кровообращения по данным доплерометрического исследования. Единственным ультразвуковым признаком, имеющим статистическую значимость, явилась гипотрофия плода, которая чаще встречалась при наличии ХПН, причем только суб- и декомпенсированной стадии.

#### **Динамика перинатальных потерь в Санкт-Петербурге и Ленинградской области в 2006-2018 гг.**

Была проанализирована динамика и основные причины перинатальных потерь в СПб и ЛО за 2006-2018 гг. В течение этого периода произошло изменение критериев живорождения (2012 г.), что не могло не сказаться на статистических показателях. Анализировались данные МИАЦ СПб и МИАЦ ЛО. Динамика перинатальной смертности в СПб и ЛО (в %) представлена на рисунке 4.

Перинатальная смертность и в СПб, и в ЛО за последние годы имеет тенденцию к снижению. При анализе структуры перинатальной смертности следует отметить, что абсолютное количество и удельный вес в ней детей, родившихся живыми и погибших в первые 7 суток жизни, неуклонно уменьшается. После перехода на новые критерии живорождения ранняя неонатальная смертность увеличилась, однако уже через 2 года ситуация стабилизировалась. В то же время, абсолютное число мертворожденных детей не имеет тенденции к снижению.

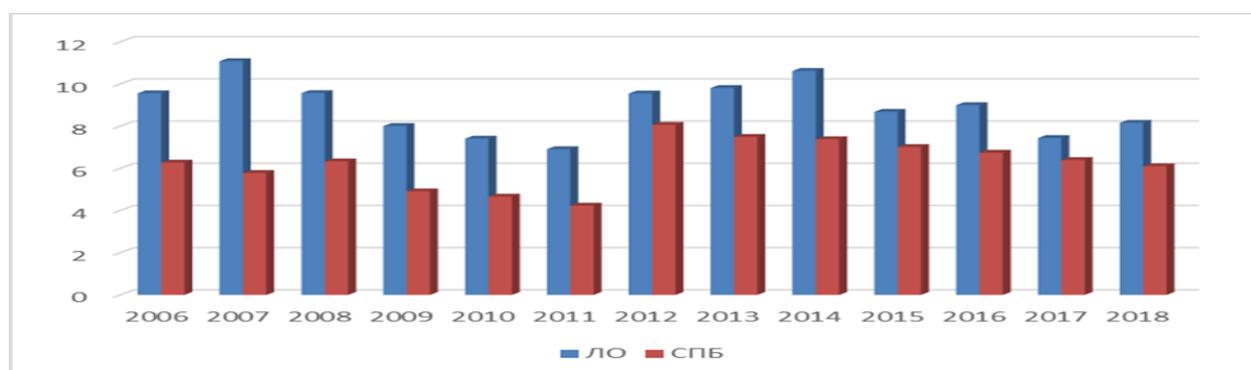


Рисунок 4 - Перинатальная смертность в СПб и ЛО (в %) в 2006-2018 гг.

Был проведен анализ перинатальных потерь по массе рожденного ребенка. Основную часть мертворожденных (до 61% в ЛО и 55% в СПб) в течение всего периода

наблюдения составляют плоды с массой 2500 г и более. То есть основной резерв снижения мертворождений находится в группе доношенных детей с нормальной массой тела. Это делает необходимым разработку комплекса мероприятий, направленных на своевременную диагностику страдания плода, в частности выявления гипоксии в сроке беременности более 34-36 недель.

При анализе массы новорожденных детей, погибших в первые 7 суток жизни, часть полученных результатов была вполне ожидаемой и логичной: так с момента введения новых критериев живорождения вклад детей с экстремально низкой массой тела в раннюю неонатальную смертность явился наиболее значимым, составив в отдельные годы более половины всей смертности (до 60% в ЛО и 66% в СПб). Однако, неожиданным явился следующий результат: в структуре ранней неонатальной смертности группа детей с массой 1500-2499 г в течение всего периода либо сопоставима, либо преобладает над группой до 1499 г. Также следует отметить высокий удельный вес группы детей с массой более 2500 г: до 2012 года в ЛО до 68%, в СПб до 56%; начиная с 2012 года в ЛО до 37%, в СПб до 31%. То есть, дети с ожидаемой высокой жизнеспособностью при весе 1500 г и более по какой-то причине составляют высокий процент среди ранних неонатальных потерь. Таким образом, наряду с успехами неонатологов по выхаживанию детей с экстремально низкой массой тела, остается проблема гибели потенциально жизнеспособных детей, родившихся с массой более 1500 г, что требует анализа причин их гибели и разработки комплекса мер по профилактике ранней неонатальной смертности.

### **Структура перинатальной смертности по нозологии**

Анализ структуры перинатальной смертности проводился на основании материалов ЛОПАБ, где в течение многих лет ведется анализ и статистическая обработка данных о причинах гибели детей на основании клинической документации, результатов патоморфологических, вирусологических, бактериологических, генетических и прочих исследований, а также по данным официальных статистических отчетов МИАЦ СПб и МИАЦ ЛО («Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам (Форма №32 (годовая))»).

Внутриутробная гипоксия (P20), асфиксия при родах (P21) являются симптоматическими диагнозами, объединяющими целую группу патологических состояний, приводящих к перинатальным потерям (рисунок 5). Сюда входят и острая гипоксия (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, выпадение петель пуповины и т.д.), и хроническая гипоксия на фоне ХПН (вне зависимости от ее

причины), и антенатальные потери вследствие недиагностированного инфекционного поражения и т.д. Соответственно, чем более тщательным является исследование последа и плода/новорожденного, тем чаще выявляется истинная причина гибели, клиническим симптомом которой были гипоксия и асфиксия, и тем ниже частота диагностики этих состояний как причины смерти.

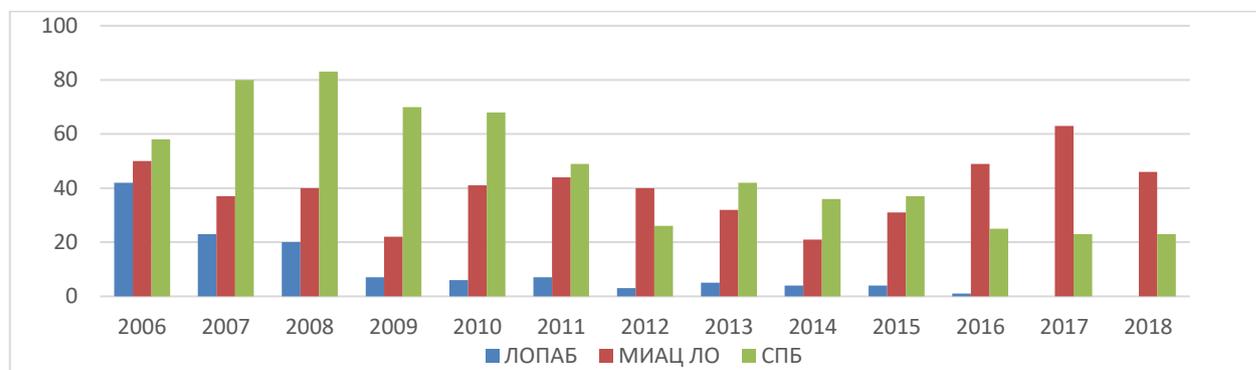


Рисунок 5 - Частота выявления внутриутробной гипоксии и асфиксии как причины перинатальной гибели плода (в %) в 2006-2018 гг.

За анализируемый период частота данной патологии по данным ЛОПАБ имела устойчивую тенденцию к снижению. Объяснить это можно тем, что в течение многих лет именно в ЛОПАБ проводилась кропотливая работа по установлению истинной причины перинатальных потерь, поиск этиологического фактора (инфекционного, генетического, гематологического и т.д.), а не патогенетического механизма его реализации (внутриутробная гипоксия, интранатальная асфиксия и т.д.). Однако, учитывая тот факт, что по данным официальной статистики хроническая и острая гипоксия плода на протяжении всего анализируемого периода являлась наиболее частой причиной перинатальных потерь, необходимо проводить профилактику и своевременную диагностику данной патологии, чему способствуют КТГ и доплерометрическое исследование, которые, в зависимости от акушерской ситуации, необходимо проводить в III триместре беременности 1 раз в 2 недели и чаще, а также пролонгированная и постоянная КТГ в родах.

В СПб гипоксия плода и асфиксия новорожденного являются ведущими причинами перинатальных потерь, причем в последние годы отмечена тенденция к снижению уровня данных патологий. Очень заманчиво связать это с повышением тщательности проведения гистологического исследования последов и патологоанатомических исследований плодов/новорожденных и выявлением истинной этиологии перинатальной смерти или с повышением качества оказания медицинской помощи. Однако, к огромному сожалению, данная тенденция связана с другой

причиной, проиллюстрированной на рисунке 6.

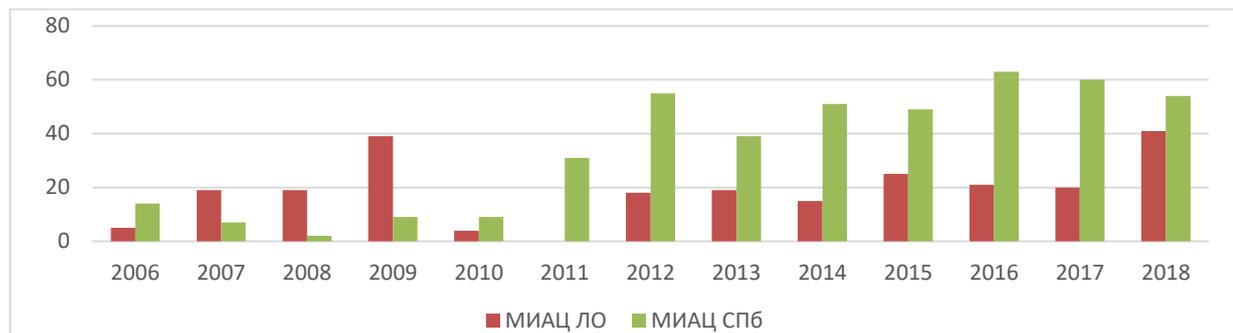


Рисунок 6 - Частота случаев смерти по неустановленной причине (в %) в отчетных Формах №32 в 2006-2018 гг.

В официальных отчетах МИАЦ ЛО и СПб количество верифицированных диагнозов всегда меньше общего количества перинатальных смертей. Дело в том, что при выписке из стационара в ряде случаев причина перинатальной потери не указывается. В результате широкого использования диагноза «Внутриутробная гибель плода» (O36.4), анализ причин перинатальных потерь на основании отчетных Форм №32 значительно затрудняется. Причина смерти не указывается примерно в половине случаев, в отдельные годы данный показатель превышал 60%. По данным МИАЦ СПб практически за все время наблюдения частота патогенетических диагнозов «Внутриутробная гипоксия» (P20) и «Асфиксия в родах» (P21) и случаев, где причина смерти не указана превышает 80% (рисунок 7).

Частота диагностики ХПН как причины перинатальных потерь (чаще всего мертворождений) за анализируемый период была достаточно стабильной и составляла по данным ЛОПАБ около 30% (11-44%), а по данным МИАЦ (СПб и ЛО) встречалась крайне редко (не более 1-2%). В ЛОПАБ диагноз устанавливался при выявлении на вскрытии гипоксической кардиопатии, которая развивается при длительно существующей гипоксии при ХПН, а при декомпенсации служит причиной гибели плода антенатально и интранатально, реже - причиной гибели новорожденного ребенка. Акушеры устанавливают диагноз ХПН внутриутробно и сразу после родов на основании гипотрофии плода/новорожденного. При этом постулат о том, что гипотрофия является основным, а возможно и единственным симптомом ХПН, делает невозможным установление реальной роли ХПН в перинатальных потерях. То есть, имеет место недооценка очень важной предотвратимой причины перинатальной (в основном, антенатальной) гибели.

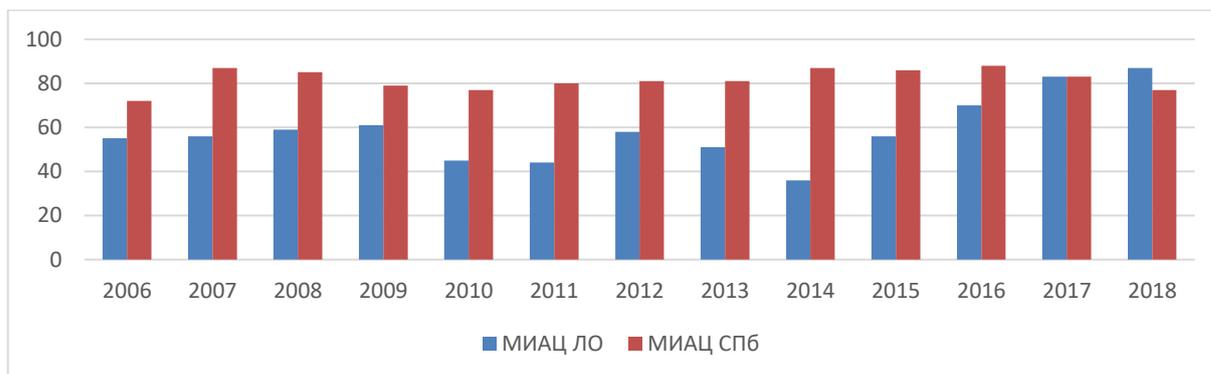


Рисунок 7 - Совокупная частота случаев (в%), в которых причина смерти не указана и диагнозов P20 и P21 по данным МИАЦ СПб и ЛО в 2006-2018 гг.

В результате, с одной стороны имеет место крайне важная и жизнеугрожающая патология плацентарного комплекса, с другой стороны - немаловажная проблема гипердиагностики. Данная ситуация требует разработки системы диагностики ХПН, которая позволила бы выявлять это состояние с высокой степенью достоверности.

За анализируемый период частота определения внутриутробной инфекции (ВУИ), как причины гибели в перинатальном периоде, в СПб не имела отчетливой динамики, составляя от 1 до 12% (рисунок 8). В ЛО статистика по данной патологии претерпела значительные изменения: произошло переосмысление роли ВУИ и их выявление выросло примерно в 10 раз.

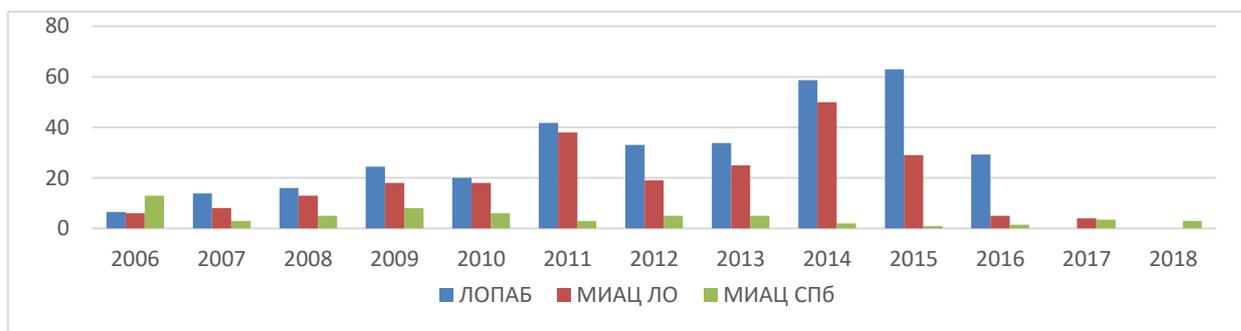


Рисунок 8 - Частота выявления ВУИ как основной причины перинатальной гибели плода (в%) в СПб и ЛО в 2006-2018 гг.

Именно ВУИ стали объяснять, как антенатальную, так и раннюю неонатальную гибель, что потребовало разработки и внедрения системы диагностики и лечения инфекции у пациенток из групп риска. Это позволило в ЛО за последние 2 года значительно снизить частоту инфекционно обусловленных перинатальных потерь.

В общей популяции детей, погибших перинатально, сложно оценивать вклад того или иного вируса, той или иной локализации поражения. Дело в составлении отчета: при наличии двух и более локализаций поражения и/или двух и более возбудителей нет

возможности отражать эти данные в отчете. Соответственно, чем лучше поставлена диагностика проблем, связанных с ВУИ, тем чаще в отчете указывается «Внутриутробная инфекция неуточненная». Кроме того, внутриутробная пневмония – заболевание, в этиологии которого основную роль играют инфекционные агенты - по официальному отчету относится к группе «Респираторные нарушения», что приводит к недооценке важности инфекционного фактора.

Таким образом следует заключить:

1. Основными причинами перинатальных потерь за 2006-2018 гг. в СПб и ЛО являлись: внутриутробная гипоксия плода (острая и хроническая), ВУИ, синдром дыхательных расстройств (для недоношенных детей), ВПР и хромосомные аномалии.

2. В течение всего периода ведущими диагнозами в заключении о перинатальной гибели указывались внутриутробная гипоксия плода и асфиксия новорожденного, которые являются проявлением патологического процесса, а не его этиологией.

3. По данным ЛОПАБ, основанным на результатах патоморфологического исследования, ведущей причиной (более 60%) перинатальных потерь в течение ряда лет являлись внутриутробные инфекции.

4. За период 2006-2018 гг. и в СПб, и в ЛО сохранялась высокая частота «отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде» без уточнения конкретного диагноза, что существенно затрудняет анализ причин перинатальных потерь.

5. Для адекватной диагностики этиологических механизмов перинатальных потерь необходимо усовершенствовать систему гистологического исследования последа и патоморфологического исследования плода/новорожденного с использованием вирусологических и иммунологических тестов.

6. Необходимо изменить структуру статистических отчетов, обязав организации указывать точную причину перинатальной гибели, по возможности исключив диагнозы внутриутробной гипоксии и асфиксии в родах без указания этиологического диагноза, объясняющего возникновение гипоксии/асфиксии.

7. Снижение перинатальных потерь возможно за счет формирования комплекса мер по своевременной диагностике и рациональной терапии основных причин гибели плодов и новорожденных.

### **Разработка алгоритма системы прогнозирования перинатальных потерь**

При анализе течения беременности, родов, послеродового периода, состояния новорожденного ребенка, особенностей строения последа пациенток основной и

контрольной групп первого этапа исследования был выявлен ряд закономерностей (представлены в сводных таблицах), которые обосновывают включение определенных показателей в алгоритм прогнозирования перинатальных потерь.

Была разработана система прогностических акушерских моделей: в качестве прогнозируемого показателя-отклика определен исход беременности и родов (благоприятный - ребенок родился живым и пережил 7 дней, и неблагоприятный - плод/ребенок погиб перинатально). В качестве показателей, предопределяющих исход беременности и родов и включаемых в модель как независимые факторы-причины, определена совокупность различных признаков, статистически значимо связанных с исходами. Структура системы прогностических акушерских моделей «Комплекс прогнозирования перинатальных потерь» представлена на рисунке 9. Работа по созданию системы прогностических акушерских моделей проводилась в определенной последовательности, представленной на рисунке 10.

Электронный вариант матрицы обучающей информации включал данные о всех 307 случаях перинатальных потерь и 357 беременностях, закончившихся без перинатальных потерь. Первоначально в качестве факторов-причин были определены 243 показателя, выявляемых у беременных женщин, рожениц, родильниц и новорожденных, каждый из которых был отнесен к одному из 4 прогностических этапов.

После формирования электронной матрицы обучающей информации были использованы методы параметрического анализа Пирсона и рангового корреляционного анализа Спирмена. Дальнейшему анализу подверглись только те факторы-причины, связь которых с признаками-откликами была сильной или умеренной ( $r > 0,3$ ) и статистически значимой ( $p < 0,05$ ). Для построения математических моделей был избран метод дискриминантного анализа. Полученные с его помощью классификационные линейные дискриминантные функции (ЛДФ) позволяют разделить весь массив беременных женщин, рожениц и родильниц на группы: с высоким риском перинатальной потери и с низким риском перинатальной потери. В результате прогнозирования для каждой группы определялась ЛДФ, которая обобщала все включенные в модель признаки.

Количество таких функций определяется числом прогнозируемых групп ( $m$ ) – в нашем исследовании две (ЛДФ1 и ЛДФ2). Для решения диагностической задачи по признакам, определяемым у беременной, роженицы, родильницы и новорожденного, производится расчет ЛДФ1 и ЛДФ2. После проведенного расчета пациентку и/или новорожденного относят к той группе, для которой ЛДФ примет максимальное

значение. Полученная в ходе исследования система прогностических акушерских моделей оформлена с помощью специально разработанной компьютерной программы «Комплекс прогнозирования перинатальных потерь».

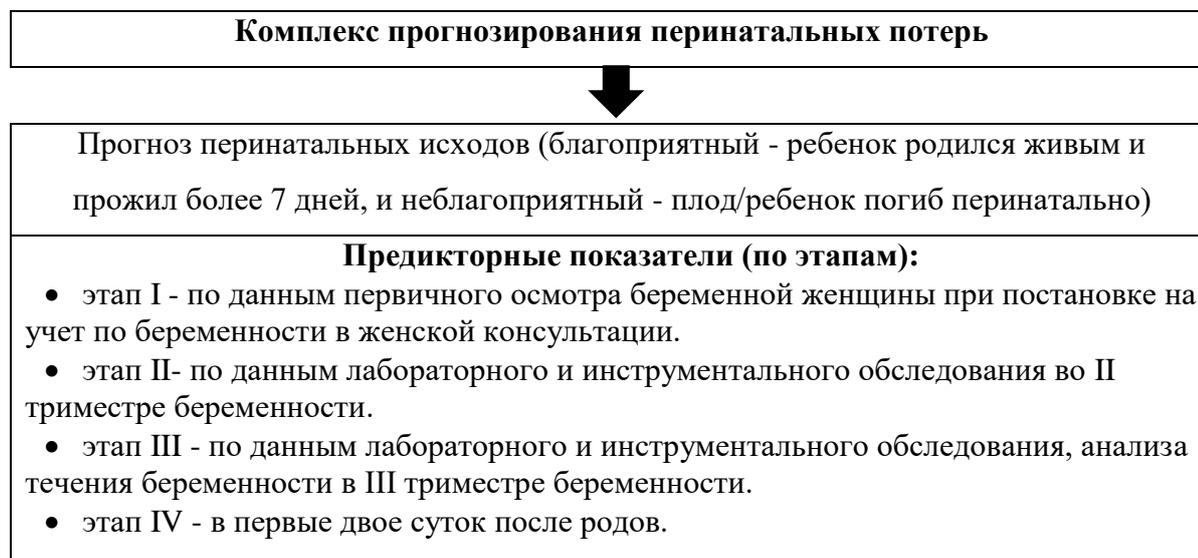


Рисунок 9 - Структура системы прогностических акушерских моделей



Рисунок 10 - Алгоритм разработки системы прогностических акушерских моделей

Прогноз перинатальной гибели плода при постановке на диспансерный учет по беременности в женской консультации строится на основании минимального числа простых и всегда определяемых у каждой беременной, обратившейся к акушеру-гинекологу, данных анамнеза и первичного осмотра. Из 70 показателей, включенных в обучающую матрицу этапа I, после анализа связей исходных данных с помощью корреляционного анализа, для дальнейшего исследования было отобрано 9, которые имели умеренную ( $0,37 < r < 0,77$ ) статистически значимую ( $p < 0,05$ ) связь с перинатальными потерями. После пошагового дискриминантного анализа они были включены в полученную математическую модель, которая является статистически значимой ( $p < 0,001$ ) и обладает высокой прогностической способностью (81,6%): чувствительность - 80,9%, специфичность - 82,3%, (таблица 3). При составлении математической модели часть пациенток с неполными данными обследования автоматически исключаются из моделирования, соответственно, число классифицированных случаев на этом и последующих этапах может быть меньше числа проанализированных пациенток.

Таблица 3 - Классификационная матрица этапа I

Исход беременности	%	Перинатальная гибель плода (прогнозируемая)	Благоприятный исход (прогнозируемый)
Перинатальная гибель плода (истинный)	80,93	191	45
Благоприятный исход (истинный)	82,33	41	191
Всего:	81,62	232	236

Результатом проведенного дискриминантного анализа является расчет ЛДФ - линейного многочлена следующего вида:  $Y = a_1 * x_1 + a_2 * x_2 + a_3 * x_3 + \dots + a_n * x_n + C$ , где  $x_i$  - анализируемый признак,  $a_i$  - коэффициент,  $C$  - константа. ЛДФ для двух групп (основной и контрольной) рассчитываются по формулам:

$$\text{ЛДФ1} = 9,486 * X_1 + 3,554 * X_2 - 0,063 * X_3 + 3,456 * X_4 + 0,345 * X_5 + 8,104 * X_6 - 1,57 * X_7 + 5,216 * X_8 + 1,517 - 110,456$$

$$\text{ЛДФ2} = 12,527 * X_1 + 3,858 * X_2 - 1,582 * X_3 + 4,44 * X_4 + 0,321 * X_5 + 7,846 * X_6 - 2,41 * X_7 + 4,53 * X_8 + 1,283 * X_9 - 117,651$$

Признаки, включенные в линейную дискриминантную модель прогнозирования перинатальной гибели плода на этапе I представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Признаки, включенные в линейную дискриминантную модель

Признаки, включенные в модель	Градации, измерения	единицы	Код	Значение коэфф. ЛДФ 1	Значение коэфф. ЛДФ 2	Статист. значим. (p)
Образование	начальное-1, высшее -3	среднее-2,	X1	9,468	12,527	0,00
Половой дебют	В годах		X2	3,554	3,858	0,00
ГБ и АГ	Нет - 0, есть - 1		X3	-0,063	-1,582	0,00
Брак	Нет - 0, есть - 1		X4	3,456	4,440	0,00
Масса тела	В кг		X5	0,345	0,321	0,01
Менархе	В годах		X6	8,104	7,846	0,01
Работа	Нет - 0, да - 1		X7	-1,570	-2,410	0,02
Курение	Нет - 0, есть - 1		X8	5,216	4,530	0,03
Роды	По счету		X9	1,517	1,283	0,04
Constant				-110,456	-117,651	

Расчет риска: сравнение показателей ЛДФ1 и ЛДФ2. При расчетных значениях  $ЛДФ1 > ЛДФ2$  - случай относится к прогнозируемой перинатальной гибели плода, при расчетных значениях  $ЛДФ2 > ЛДФ1$  - к прогнозируемому положительному исходу беременности и родов (отсутствию перинатальной гибели). Формулы и расчет риска для последующих моделей аналогичны.

Прогноз перинатальной гибели плода в 22 недели беременности проводится акушером-гинекологом женской консультации по месту диспансерного наблюдения и строится на основании результатов проведенного к данному сроку обследования, регламентированного руководящими документами Минздрава России, а также осложнений, которые развиваются в первой половине беременности и могут быть оценены к данному сроку. Все результаты обследования, особенности течения беременности и соматического статуса беременной, осложнения беременности заносятся в обменную карту и могут быть оценены любым акушером-гинекологом, осуществляющим прием беременной в сроке 22 недели. В математическую модель этапа II, построенную на основе 9 клинико-лабораторных параметров включены только признаки, имеющие умеренную ( $0,32 < r < 0,45$ ) статистически значимую ( $p < 0,05$ ) корреляционную связь с перинатальной гибелью плода. Модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ) и обладает умеренно высокой прогностической способностью (74,6%): чувствительность - 66,4%, специфичность - 88,8% (таблица 5). Признаки, включенные в линейную дискриминантную модель прогнозирования перинатальной гибели плода на этапе II представлены в таблице 6.

Таблица 5 - Классификационная матрица (этап II)

Исход лечения	%	Перинатальная гибель плода (прогнозируемая)	Благоприятный исход (прогнозируемый)
Перинатальная гибель плода (истинный)	66,40	166	109
Благоприятный исход (истинный)	88,83	18	306
Всего:	74,62	184	415

Таблица 6 - Признаки, включенные в линейную дискриминантную модель

Признаки, включенные в модель	Градации, единицы измерения	Код	Значение коэфф. ЛДФ 1	Значение коэфф. ЛДФ 2	Статист. значим. (p)
ВПР	Нет-0, есть - 1	X1	3,806	0,552	0,00
Инфекц. патология полового тракта	Нет-0, есть - 1	X2	1,920	0,963	0,00
Трихомониаз	Нет-0, есть - 1	X3	3,488	0,212	0,00
Гемоконтактные инфекции	Количество	X4	2,099	0,398	0,00
ГБ и АГ	Нет-0, есть - 1	X5	2,001	0,637	0,00
УПМО	Нет-0, есть - 1	X6	1,592	0,265	0,00
Отрицательный резус-фактор	Нет-0, есть - 1	X7	2,044	0,523	0,00
ИЦН	Нет-0, есть - 1, шов на шейке матки - 2, АРП - 3, шов и АРП - 4	X8	0,780	0,189	0,00
Нарушения углеводного обмена	Нет-0, есть - 1	X9	2,109	0,309	0,00
Constant			-2,149	-0,666	

Прогноз перинатальной гибели плода в III триместре беременности строится на основании минимально достаточного числа наиболее простых и всегда определяемых осложнений течения беременности, данных акушерского осмотра и клинико-лабораторных исследований, которые определяются у каждой беременной, обратившейся к акушеру-гинекологу, и при диспансерном учете заносятся в обменную карту. Эти признаки могут быть определены и у беременных, не находящихся на диспансерном учете, при их первом контакте с акушером родовспомогательного учреждения вне зависимости от срока беременности на момент обращения.

В математическую модель этапа III включены 6 признаков, которые имели умеренную ( $0,33 < r < 0,58$ ) статистически значимую ( $p < 0,05$ ) корреляционную связь с перинатальной гибелью плода. Модель является статистически значимой ( $p < 0,00001$ ) и

обладает высокой прогностической способностью (79,7%): чувствительность – 75,5%, специфичность – 85% (таблица 7). Признаки, включенные в линейную дискриминантную модель прогнозирования перинатальной гибели на этапе III представлены в таблице 8.

Прогноз ранней неонатальной смерти на 2 сутки послеродового периода строится на основании проведенного углубленного исследования последа и минимального клинического обследования родильницы и новорожденного.

Таблица 7 - Классификационная матрица (III этап)

Исход лечения	%	Перинатальная гибель плода (прогнозируемая)	Благоприятный исход (прогнозируемый)
Перинатальная гибель плода (истинный)	75,51	185	60
Благоприятный исход (истинный)	84,97	29	164
Всего:	79,68	214	224

Таблица 8 - Признаки, включенные в линейную дискриминантную модель

Признаки, включенные в модель	Градации, единицы измерения	Код	Значение коэфф. ЛДФ 1	Значение коэфф. ЛДФ 2	Уровень значим коэфф
Угроза прерывания беременности	0 – не было, 1 – единичная, 2 – 2-3 раза, 3 – множественная	X1	1,261	0,350	0,00
Выполнено посещений	Раз	X2	0,580	0,860	0,00
Анемия беременной	0 – нет, 1 – легкой, 2 – средней степени тяжести, 3 – тяжелая	X3	1,659	0,081	0,00
Постановка на учет до 12 недель	Нет – 0, да – 1	X4	1,292	0,068	0,00
Степень преэклампсии	0 – нет, 1 – средней степени тяжести, 2 – тяжелая	X5	2,205	0,993	0,00
Аномалии таза	Нет – 0, есть – 1	X6	1,407	2,014	0,03
Constant			-5,283	-6,771	

В математическую модель этапа IV вошли 6 признаков, которые имели умеренную ( $0,36 < r < 0,58$ ) статистически значимую ( $p < 0,05$ ) корреляционную связь с перинатальной гибелью плода. Модель является статистически значимой ( $p < 0,0001$ ) и

обладает высокой прогностической способностью (94,6%): чувствительность – 69,3%, специфичность - 99,7% (таблица 9).

Таблица 9 - Классификационная матрица этапа IV

Исход	%	Перинатальная гибель плода (прогнозируемая)	Благоприятный исход (прогнозируемый)
Перинатальная гибель плода (истинный)	69,33	49	22
Благоприятный исход (истинный)	99,72	1	350
Всего:	94,55	50	372

Признаки, включенные в линейную дискриминантную модель прогнозирования перинатальной гибели плода на этапе IV представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Признаки, включенные в линейную дискриминантную модель

Признаки, включенные в модель	Градации, единицы измерения	Код	Значение коэфф. ЛДФ 1	Значение коэфф. ЛДФ 2	Уровень значим коэфф
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте	В баллах	X1	5,909	11,144	0,00
Газовое предлежание	Нет – 0, да – 1	X2	0,192	-11,646	0,00
Ручное обследование полости матки	Нет – 0, да – 1	X3	1,463	-7,358	0,00
Гипотрофия плода	Нет – 0, да – 1	X4	4,622	-2,430	0,01
Уровень лейкоцитов в крови у родильницы	В ед*10 <sup>9</sup>	X5	0,773	0,542	0,02
Декомпенсированная ХПН	Нет – 0, да – 1	X6	0,394	-3,951	0,02
Constant			-22,579	-52,222	

Таким образом, дискриминантная модель прогнозирования перинатальной гибели плода имеет 4 этапа. На всех этапах модели основаны на небольшом (не более 9) количестве признаков, которые легко получить при анализе жалоб, анамнеза, течения беременности и стандартных методов диагностики, при этом все модели обладают высокой прогностической способностью (74,6–94,6%), и являются статистически значимыми ( $p < 0,001$ ).

Жизнеспособность модели была подтверждена использованием на экзаменационной выборке – пациентках, родоразрешенных в родильных домах Всеволожского и Гатчинского районов ЛО, родильных домах №16, 9 и 2 СПб, а также

в клиниках акушерства и гинекологии ВМедА имени С.М. Кирова МО РФ и ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ.

### **Возможности пренатальной ультразвуковой диагностики ХПН**

По данным проведенного исследования у пациенток основной группы первого этапа декомпенсированная ХПН встречается в 40 раз чаще (различия статистически значимы), тогда как компенсированная ХПН статистически значимо чаще встречается в контрольной группе. В дискриминантную модель прогнозирования перинатальной гибели плода на вторые сутки послеродового периода/внеутробной жизни (IV этап) включена, наряду с другими признаками, декомпенсированная ХПН. То есть декомпенсированная ХПН повышает риск перинатальных потерь.

У пациенток третьего этапа исследования во время УЗИ в III триместре было проведено определение предполагаемых размеров плода (и диагностика гипотрофии), оценка структуры плаценты, ее размеров, количества околоплодных вод и выявление недостаточности кровообращения (НК) по данным доплерометрического исследования кровотока в плодово-плацентарном и маточно-плацентарном бассейнах. Частота диагностики ХПН во время беременности в основной и контрольной группах статистически значимо не различалась. Наиболее вероятно, что это связано с отсутствием четких критериев диагностики данного состояния, что ведет как гипо-, так и к гипердиагностике. Соответственно, необходима разработка четких критериев диагностики суб- и декомпенсированной стадий ХПН, которые позволят с одной стороны избежать гипердиагностики и неоправданного лечения, с другой стороны - своевременно закончить беременность для предотвращения перинатальной гибели плода.

Была поставлена задача определения роли каждого признака, используемого для выявления ХПН во время скринингового УЗИ в III триместре беременности. Для определения возможности диагностики ХПН пациентки 3 этапа исследования были сгруппированы в двух вариантах. В таблицах 11 и 12 представлен вариант разделения, при котором в контрольную группу включены пациентки, имевшие плаценты без признаков ХПН, в основную группу вошли пациентки, имевшие плаценты с любой стадией ХПН (компенсированной, суб- и декомпенсированной).

В таблицах 13 и 14 представлен другой вариант разделения: в контрольную группу включены пациентки с нормальным строением плаценты и компенсированной ХПН, в основную группу - пациентки с суб- и декомпенсированной ХПН. При данном варианте возможность идентификации основной и контрольной групп выше (около

90%). Однако единственным показателем со статистически значимой корреляцией с наличием суб- и декомпенсированной ХПН также является гипотрофия плода.

Таблица 11 - Классификационная матрица методики диагностики ХПН (градация: норма - ХПН)

Исход	%	Норма (прогнозируемая)	ХПН (прогнозируемая)
ХПН (истинный)	96.88	217	7
Норма (истинный)	9.90	91	10
Всего:	69.85	308	17

Таблица 12 – Статистическая значимость параметров диагностики ХПН при скрининговом УЗИ в III триместре беременности (градация: норма - ХПН)

Показатели	Основная группа (n=101)	Контрольная группа (n= 256)	Статистическая значимость (p)
Гипотрофия	12 (11,9%)	5 (2,0%)	0,01
Размер плаценты	1 (1%)	3(1,2%)	0,81
Зрелость плаценты	10 (9,9%)	19 (7,4%)	0,68
Структура плаценты	9 (8,9%)	19 (7,4%)	0,68
Количество околоплодных вод	10 (9,9%)	9 (3,5%)	0,94
НК	2 (2%)	5 (2,0%)	0,92

Таблица 13 - Классификационная матрица методики диагностики ХПН (градация: норма+компенсированная ХПН–суб-+декомпенсированная ХПН)

Исход	%	Норма (прогнозируемая)	ХПН (прогнозируемая)
ХПН (истинный)	96.56	281	10
Норма (истинный)	23.53	26	8
Всего:	88.92	307	18

Таблица 14 – Статистическая значимость параметров диагностики ХПН при скрининговом УЗИ в III триместре беременности (градация: норма +компенсированная ХПН – суб- + декомпенсированная ХПН)

Показатели	Основная группа (n=101)	Контрольная группа (n= 256)	Статистическая значимость (p)
Гипотрофия	10 (9,9%)	7 (2,7%)	0,00
Размер плаценты	1 (1%)	3 (1,2%)	0,33
Зрелость плаценты	3 (2%)	26 (10,2%)	0,59
Структура плаценты	4 (4%)	24 (9,4%)	0,52
Количество околоплодных вод	5 (5%)	14 (5,5%)	0,13
НК	-	7 (2,7%)	0,95

Для определения возможности использования показателя амниотического индекса в диагностике ХПН был проведен ROC-анализ (рисунки 11 и 12).

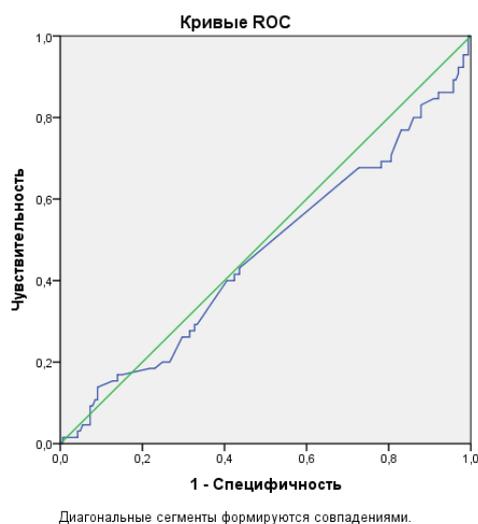


Рисунок 11 – ROC-кривая амниотического индекса при наличии и отсутствии ХПН

Площадь под кривой: Тестовая переменная ППК

Площадь	Стд. ошибка <sup>a</sup>	Асимптотическая Знч.. <sup>b</sup>	Асимптотический 95% Доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,466	0,044	0,420	0,380	0,551

Рисунок 12 – Площадь под ROC-кривой амниотического индекса при наличии и отсутствии ХПН

Проведенный ROC-анализ наглядно показывает невозможность использования амниотического индекса для диагностики ХПН: прогностическая модель, построенная с использованием АИ будет обладать неудовлетворительным качеством (площадь под кривой около 0,5).

На основании проведенного анализа можно сделать следующее заключение:

1. Современная ультразвуковая диагностика ХПН, основанная на шести критериях (изменение толщины плаценты, нарушение темпов созревания плаценты, появление структурных изменений в плаценте, изменение количества околоплодных вод, гипотрофия плода и недостаточность кровообращения при доплерометрии) малоэффективна - частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов данной методики составляет 30%.

2. Единственным определяемым при УЗИ признаком, имеющим корреляцию с гистологическим строением плаценты, является гипотрофия плода, которая представляет собой поздний симптом ХПН, чаще выявляемый при наличии её суб- и декомпенсированной форм, что затрудняет своевременную диагностику данной патологии.

3. Ультразвуковая диагностика не является надежным методом диагностики ХПН, корреляция между заключением УЗИ и реальной гистологической картиной практически отсутствует, что не дает оснований считать заключение УЗИ о наличии ХПН правомерным.

### **Возможность ранней диагностики патологии последа в родовспомогательном учреждении**

В настоящее время в практике послеродового патологоанатомического исследования последов существует два подхода: сплошное исследование всех последов и выборочное исследование последов в случаях явной акушерской или неонатальной патологии (при этом остальные последы направляются на исследование, материал консервируется для исследования в случае необходимости). При сплошном исследовании используется комплексная диагностическая методика, включающая макроскопические, органометрические, гистологические, цитологические и лабораторные исследования. Определенные исследования используются по показаниям: вирусологические, иммуногистохимические, генетические.

Однако, даже при сплошном исследовании последов, результаты проведенного анализа обычно поступают к лечащему врачу спустя несколько дней, а зачастую и после выписки родильницы с новорожденным. При этом вне поля зрения акушера-гинеколога, неонатолога и участкового педиатра нередко остается восходящее бактериальное инфицирование последа, которое может иметь серьезные клинические последствия в виде послеродового эндометрита у родильницы и различных инфекционных патологий у новорожденного (пневмонии, поражения кожи, глаз, омфалита, вплоть до неонатального сепсиса) (Самсыгина Г.А. и др., 2004).

Опыт совместной научно-практической работы кафедры акушерства и гинекологии ВМедА имени С.М. Кирова и ЛОПАБ позволяет предложить метод двухэтапного исследования последов. Метод включает в себя первоначальное макроскопическое исследование последа в родильном отделении для выделения потока последов для срочного проведения всего комплекса исследований, тогда как основная масса последов по-прежнему направляется в патологоанатомическое бюро для

исследования в плановом порядке. Методология исследования последа и определения массометрических показателей плодово-плацентарного комплекса представлена в тексте диссертации.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Социальный статус, анамнестические данные, течение беременности и родоразрешение имеют у пациенток с перинатальными потерями ряд особенностей, выявленных в ходе исследования. Имеющиеся в настоящее время методики выявления беременности высокого риска не ориентированы на прогнозирование перинатальных потерь. Внедрение разработанного метода прогнозирования позволяет выявить группы высокого риска по мертворождению и ранней неонатальной смерти, провести коррекцию ведения беременности и родов, решить вопрос о целесообразности дополнительных диагностических, лечебных и профилактических мероприятий, месте и методе родоразрешения, рациональном ведении послеродового периода и периода новорожденности.

### **ВЫВОДЫ:**

1. Анализ структуры перинатальных потерь, осуществляемый на основании официальной отчетной документации (Форма №32) затруднен так как отсутствуют данные о причинах перинатальной смерти: в отдельные годы (2012, 2014-2017) установленные формой причины перинатальных потерь были указаны не более чем в 50% случаев, в то время как в отчетах по результатам патологоанатомического исследования (ежегодный отчет ЛОПАБ) причина перинатальных потерь указывалась в 95-100% случаев. При заполнении официальных отчетов в родовспомогательном учреждении используются такие диагнозы, как внутриутробная гипоксия плода (P20) и асфиксия при родах (P21) (до 83% в Санкт-Петербурге, до 63% в Ленинградской области), то есть состояния, являющиеся симптомом или осложнением основного диагноза, установления которого Форма №32 не требует. Для выявления реальной структуры перинатальной смертности в Санкт-Петербурге и Ленинградской области и, соответственно, определения резервов ее снижения необходимо в отчете в качестве причины указывать диагноз, основанный на данных, полученных при патологоанатомическом исследовании плода/новорожденного.

2. Основными причинами перинатальных потерь являются: инфекционная патология (вирусная, бактериальная и смешанная вирусно-бактериальная) (56%), ВПР (9%), острая сердечная недостаточность (14%), гипоксическая кардиопатия как результат хронической плацентарной недостаточности (11% случаев). Основными инфекционными агентами, статистически значимо чаще выявляемыми при

перинатальных потерях, являются: Human herpesvirus 1, Cytomegalovirus, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis/genitalium, Ureaplasma parvum/urealyticum и Toxoplasma gondii, а также условно-патогенная бактериальная флора цервикального канала. Для профилактики перинатальных потерь всем беременным женщинам необходимо проведение обследования для выявления вышеперечисленных возбудителей в первом и третьем триместрах и, при необходимости, лечение выявленной инфекционной патологии (после 12 недель беременности).

3. Используемые в настоящее время прогностические модели оценки высокого перинатального риска обладают низкой информативностью (менее 60%). Анализ социально-анамнестических, клинико-лабораторных данных и результатов инструментальных исследований позволил определить 33 фактора риска, среди которых наиболее значимыми являются анемия ( $p < 0,0001$ ), рост условно патогенных микроорганизмов в посевах из цервикального канала ( $p < 0,0001$ ), гипертоническая болезнь и артериальная гипертензия ( $p < 0,0001$ ), гемоконтактные инфекции ( $p < 0,0001$ ), трихомониаз ( $p < 0,0001$ ).

4. Разработанная система прогностических акушерских моделей «Комплекс прогнозирования перинатальных потерь» позволяет на основании социально-анамнестических, клинико-лабораторных данных и результатов инструментальных исследований, с высокой чувствительностью (до 80%) и специфичностью (до 98%) выделить группу беременных женщин высокого риска по перинатальным потерям, а также новорожденных высокого риска ранней неонатальной смерти. Метод не требует проведения дополнительного обследования и построен на показателях, полученных во время наблюдения по беременности, согласно Приказу Минздрава России №572Н от 01.11.2012. Прогнозирование проводится беременной женщине при постановке на диспансерный учет, в 20-22 недели, в 32-34 недели и новорожденному на вторые сутки жизни на основании прогностических признаков с высоким уровнем статистической значимости ( $p < 0,001$ ).

5. Современные диагностические критерии не позволяют диагностировать и прогнозировать развитие ХПН, что приводит, как к гипердиагностике (в 31%), так и к гиподиагностике (в 19%). Правомерная и своевременная диагностика ХПН имеет место только у 11% пациенток. Общепринятые в настоящее время ультразвуковые критерии ХПН (изменение толщины плаценты, нарушение темпов созревания плаценты, появление структурных изменений в плаценте, изменение количества околоплодных вод, недостаточность кровообращения при доплерометрии) не имеют статистически значимой связи со строением плаценты по данным гистологического исследования,

кроме одного – гипотрофии плода. Методика, разработанная на основании вышеперечисленных критериев, обладает низкой прогностической ценностью - частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов составляет 30% - что делает диагностику ХПН (P02) во время беременности нецелесообразной с связи с высокой частотой гипердиагностики и проведения необоснованной терапии. Более целесообразна диагностика гипотрофии плода (P05), как основного проявления ХПН.

б. Разработанная методика двухэтапного исследования последа дает возможность начать необходимые лечебно-диагностические мероприятия сразу же после диагностирования плацентарной патологии (хронической плацентарной недостаточности и восходящего инфицирования последа) на основании внешнего осмотра последа и определения его массометрических характеристик. Полученные данные дают возможность своевременно (в первые несколько часов после родоразрешения) начать рациональную профилактику и терапию гнойно-воспалительных заболеваний у родильницы и новорожденного, а также провести диагностические мероприятия для выявления последствий хронической плацентарной недостаточности (анемия, гипоксическая кардиопатия) у новорожденного.

#### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:**

С целью снижения перинатальных потерь и связанных с этим негативных последствий сформулированы следующие предложения по уровням:

1. Общероссийский уровень - Министерство здравоохранения Российской Федерации:

- внести изменения в Форму 32 в части обязательности указания причины перинатальной смерти на основании проведенного патоморфологического исследования.

2. Региональный уровень – Министерства здравоохранения, Комитеты по здравоохранению регионов:

- рассмотреть предложенный метод определения группы высокого риска по перинатальным потерям; при положительном результате такого рассмотрения рекомендовать этот метод, в том числе компьютерную программу «Комплекс прогнозирования перинатальных потерь» для использования амбулаторно-поликлиническими и стационарными учреждениями оказания помощи по беременности и родам;

- ввести в родовспомогательных учреждениях систему двухэтапного исследования последа для ранней диагностики плацентарной патологии (восходящего инфицирования и хронической плацентарной недостаточности);

- организовать силами специалистов амбулаторно-поликлинических и стационарных учреждений санитарно-просветительную работу среди населения о вреде абортов, злоупотребления алкоголем, употребления наркотических средств и курения;

- внедрить в стандарт обследования беременной женщины в I и III триместрах определение агентов, наиболее часто вызывающих внутриутробное инфицирование плаценты и плода: Human herpesvirus, Cytomegalovirus, Ureaplasma parvum/ Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis/ Mycoplasma genitalium, условно-патогенная флора цервикального канала.

3. Уровень стационарной помощи – родовспомогательные учреждения I-III уровня:

- всем пациенткам при поступлении в родовспомогательное учреждение для родоразрешения вне зависимости от срока беременности проводить мероприятия третьего этапа «Комплекса прогнозирования перинатальных потерь». Беременным и роженицам из группы высокого риска родоразрешение проводить в родовспомогательных учреждениях третьего уровня;

- на вторые сутки после родоразрешения всем родильницам, родившим живых детей, проводить мероприятия четвертого этапа «Комплекса прогнозирования перинатальных потерь». Родильницам из группы высокого риска проводить клинический анализ крови на 1-2 сутки послеродового периода. О высоком риске ранней неонатальной гибели необходимо ставить в известность неонатологов;

- у новорожденных группы высокого риска ранней неонатальной смерти гистологическое исследование последа проводить в экстренном порядке. Новорожденным противопоказана ранняя выписка из родовспомогательного учреждения, показано проведение дополнительного обследования, рассмотрение целесообразности перевода новорожденного в стационар.

4. Амбулаторно-поликлинический уровень – женская консультация:

- при постановке на учет по беременности проводить мероприятия первого этапа «Комплекса прогнозирования перинатальных потерь». Беременным из группы высокого риска показано проведение следующих мероприятий: консультация заведующей женской консультацией, проведение профилактики преэклампсии, ультразвуковая цервикометрия в 14-16 недель беременности для своевременной диагностики истмико-цервикальной недостаточности;

- всем беременным в сроке беременности 20-22 недели проводить мероприятия второго этапа «Комплекса прогнозирования перинатальных потерь»;

- всем беременным в 32-34 недели беременности проводить мероприятия третьего этапа «Комплекса прогнозирования перинатальных потерь». Беременным из группы высокого риска для своевременной диагностики гипоксии плода проводить кардиотокографические и доплерометрические исследования 1 раз в 2 недели (по показаниям - 1 раз в неделю и чаще), оценку фетометрических показателей в динамике (во время скринингового УЗИ и через 2 недели) с целью своевременной диагностики гипотрофии плода; в 34-36 недель - бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала. Беременных группы высокого риска направлять на родоразрешение в родовспомогательные учреждения третьего уровня;

- во время беременности отказаться от диагноза «хроническая плацентарная недостаточность» и отдавать предпочтение диагнозу «гипотрофия плода», как основному проявлению субкомпенсированной и декомпенсированной форм ХПН. При выявлении гипотрофии плода проводить консилиум для определения тактики ведения беременности и родоразрешения, ввиду крайне высокого риска перинатальных потерь.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ****Работы, опубликованные в изданиях, рекомендованных ВАК РФ:**

1. Иванова, Л.А. Плацентарная недостаточность – проблема гипердиагностики / Л.А. Иванова, А.Б. Ильин, В.Г. Абашин // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. LIX, Вып.2. – С. 34-37.
2. Иванова, Л.А. Клиническое значение и методологические основы макроскопического исследования последов новорожденного / Л.А. Иванова, Б.И. Глуховец // Архив патологии. – 2010. – Т.72, №6. – С.47-49.
3. Иванова, Л.А. Сравнительный анализ массометрических показателей массы плода и плаценты у мертво- и живорожденных детей / Л.А. Иванова, Н.Б. Белая // Архив патологии. – 2010. – Т.72, №6. – С. 50-51.
4. Иванова, Л.А. Возможности ультразвуковой диагностики хронической плацентарной недостаточности / Л.А. Иванова, Т.Н. Трофимова, С.Г. Григорьев // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – №2. – С.20-25.
5. Иванова, Л.А. Особенности родоразрешения у пациенток с перинатальной гибелью плода / Л.А. Иванова, Е.В. Титкова // Педиатр. – 2017. – Т. 8, №4. – С.57-63.
6. Иванова, Л.А. Особенности строения плацентарного комплекса и основные причины перинатальных потерь / Л.А. Иванова, Е.В. Титкова // Педиатр. – 2018. – Т.9, №1. – С.5-11.
7. Иванова, Л.А. Клинические особенности новорожденных детей у пациенток с перинатальными потерями / Л.А. Иванова, Е.В. Титкова // Педиатр. – 2018. – Т. 9, №2. – С. 16-21.
8. Беженарь, В.Ф. Стандарты ультразвукового исследования при антенатальной гибели плода / В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, Н.В. Белитченко // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – №31(10). – С.98-104.
9. Беженарь, В.Ф. Современная плацентография: вред или польза? / В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, Е.В. Титкова, С.Г. Григорьев // Педиатр. – 2019. – Т.10, №1. – С.5-12.
10. Беженарь, В.Ф. Особенности соматического и репродуктивного статуса у пациенток с перинатальной гибелью плода / В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, Е.В. Фредерикс, Р.И. Анашкина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т.68, №2. – С.33-42.
11. Беженарь, В.Ф. Беременность «высокого риска» и перинатальные потери / В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, С.Г. Григорьев // Акушерство и гинекология. – 2020. – №3. – С.42-47.

**Работы, опубликованные в других изданиях:**

12. Внутриутробная смерть жизнеспособного плода: нозология, этиология, диагностика / Иванова Л.А. [и др.]; под ред. Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец. – СПб,2010. – 90с.
13. Клинические протоколы (акушерство) / А.А. Шмидт, Л.А. Иванова [и др.]. – СПб:СпецЛит,2017. – 255с.
14. Современные возможности прогнозирования перинатальных потерь: учебно-методическое пособие / Л.А. Иванова [и др.]. – СПб:ВМедА,2019. – 55 с.
15. Абашин В.Г., Ультразвуковая фетометрия в пренатальной диагностике / В.Г. Абашин, Л.А. Иванова, Д.М. Теблоева // Мать и дитя: материалы VII российского форума (М.,11-14 октября 2005 г.). –2005. – С.4-5.
16. Иванова Л.А., Морфологические, клинические и эхографические параллели при хронической плацентарной недостаточности / А.Б. Ильин, Л.А. Иванова, Б.И. Глуховец // Сборник трудов III съезда Российского общества детских патологов (СПб, 19-20 мая 2008 г.). – СПб, 2008. – С. 151-153.
17. Иванова Л.А., Массометрические соотношения плода и плаценты в норме и при наличии плацентарной недостаточности / Л.А. Иванова, А.Б. Ильин, Б.И. Глуховец // Здоровая женщина – здоровый новорожденный: материалы IV Междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии (СПб, 13-14 ноября 2009 г.). – СПб,2009. – С.34-35.
18. Иванова, Л.А. Патологоанатомические аспекты перинатальных потерь / Л.А. Иванова, А.Б. Ильин, В.Г. Абашин // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2012. – №4(40). – С.134-137.
19. Иванова Л.А., Клинико-морфологические параллели при разных стадиях хронической плацентарной недостаточности / Л.А. Иванова, А.Б. Ильин, Б.И. Глуховец // Амбулаторно-поликлиническая практика – платформа женского здоровья: сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции. – М., 2009. – С.85-86.
20. Иванова Л.А., Особенности соматического и репродуктивного статуса у пациенток с перинатальной гибелью плода / Л.А. Иванова, А.Б. Ильин // Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты: сборник тезисов Всероссийского конгресса. – М.,2010. – С.120-121.
21. Иванова Л.А., Особенности анамнеза и течения беременности у женщин с антенатальной гибелью плодов // Сборник трудов IV съезда Российского общества детских патологов (Выборг, 17-19 мая 2010 г.). – Выборг,2010. – С.32-34.

22. Глуховец Б.И., Сравнительный анализ массометрических показателей плода и плаценты у мертворожденных и новорожденных детей / Б.И. Глуховец, Л.А. Иванова // Сборник трудов IV съезда Российского общества детских патологов (Выборг, 17-19 мая 2010 г.). – Выборг, 2010. – С.252-254.
23. Иванова Л.А., Параметрические разновидности фето-плацентарных взаимоотношений / Л.А. Иванова, Б.И. Глуховец // Высокотехнологичная медицинская помощь в клинике педиатрической академии; Особенности ведения новорожденных: материалы научно-практической конференции (СПб, 8-9 ноября 2010). – СПб, 2010. – С.115-117.
24. Иванова Л.А., Ультразвуковые критерии диагностики плацентарной недостаточности / Л.А. Иванова, А.Б. Ильин // Здоровая женщина – здоровый новорожденный: материалы V Междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии (СПб, 3-4 декабря 2010). – СПб, 2010. – С.35-37.
25. Иванова Л.А., Закономерности фето-плацентарных взаимоотношений у детей, рожденных живыми и погибшими перинатально // Сборник трудов V съезда Российского общества детских патологов (СПб, 21-22 мая 2012). – СПб: Лемма, 2012. – С.45-47.
26. Эктопия шейки матки и перинатальная гибель плода / Л.А. Иванова [и др.] // Амбулаторно-поликлиническая помощь - в эпицентре женского здоровья: тезисы Юбилейного Всероссийского конгресса (М., 18-21 марта 2014 г.). – М., 2014. – С.124-125.
27. Прединдикторы перинатальной потери плода / Л.А. Иванова [и др.] // Тезисы VIII Международного конгресса по репродуктивной медицине (М., 20-23 января 2014 г.). – М., 2014. – С.279-280.
28. Иванова Л.А., Стандарты проведения ультразвукового исследования во время беременности / Л.А. Иванова, Р.И. Анашкина // Актуальные вопросы военной гинекологии: материалы научно-практической конференции и сборов гинекологов военно-медицинских организаций МО РФ (СПб, 13 марта 2015 г.). – СПб: ВМедА, 2015. – С.22-24.
29. Иванова, Л.А. Течение беременности и особенности родоразрешения у женщин с перинатальными потерями / Л.А. Иванова, Е.В. Фредерикс, Д.И. Варфоломеев // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2016. – Т.35, № 4. – С.35-38.
30. Иванова, Л.А. Морфометрические параметры эхокардиографии / Л.А. Иванова, А.В. Попова, К.П. Карпов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т.66 (спец. выпуск). – С. 27-29.
31. Иванова Л.А., Анализ причин и пути преодоления перинатальных потерь // Материалы Всеармейской научно-практической конференции и сборов главных

специалистов-гинекологов медицинской службы ВС РФ (СПб, 29 сентября 2017 г.). – СПб: ВМедА, 2017. – С.52-58.

32. Иванова, Л.А. Маркеры хронической плацентарной недостаточности. / Л.А. Иванова, Е.В. Титкова, Н.Н. Рухляда // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2017. – №3. – С.22-25.

33. Возможность прогнозирования перинатальных потерь в третьем триместре беременности / Л.А. Иванова [и др.] // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2017. – №4. – С. 22-26.

34. Иванова, Л.А. Беременность высокого риска - вчера, сегодня, завтра / Л.А. Иванова// Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2019. – №3-4. – С. 16.1-17.

35. Иванова, Л.А. Ультразвуковая виртопсия мертворожденных -PRO and CONTRA/ Л.А. Иванова, В.Ф. Беженарь// Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2019. – №3-4. – С. 17.1.

#### **Патент:**

36. Патент РФ №12443/9, 17.11. 2017. Иванова Л.А., Шмидт А.А., Григорьев С.Г. Способ прогнозирования перинатальной гибели плода.

**ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ**

АГ – артериальная гипертензия,  
АЛТ – аланинаминотрансфераза,  
АСТ – аспаратаминотрансфераза,  
ВПР – врожденные пороки развития,  
ВУИ – внутриутробная инфекция,  
ГБ – гипертоническая болезнь,  
ГБУЗ – государственное бюджетное учреждение здравоохранения,  
ИМТ – индекс массы тела,  
ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность,  
КТГ – кардиотокография,  
ЛДГ – лактатдегидрогеназа,  
ЛДФ – линейная дискриминантная функция,  
ЛМП – линейная масса пуповины,  
ЛО – Ленинградская область,  
ЛОПАБ - Ленинградское областное патологоанатомическое бюро,  
ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение,  
МИАЦ - Медицинский информационно-аналитический центр,  
МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации,  
МО РФ - Министерство обороны Российской Федерации,  
МПК – мембранозно-плацентарный коэффициент,  
НК – недостаточность кровообращения,  
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция,  
ОРЗ – острое респираторное заболевание,  
ППК – плацентарно-плодный коэффициент,  
СЗФО – Северо-Западный Федеральный округ,  
СПб – Санкт-Петербург,  
УЗИ – ультразвуковое исследование,  
УПМО – условно-патогенные микроорганизмы,  
ХПН – хроническая плацентарная недостаточность,  
ФГБОУ ВО – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования,  
ФГБВОУ ВО - Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования.