

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ВОЕННОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.М.КИРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Иванова Лидия Алексеевна

**ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ПОТЕРИ:
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ
И ПРОФИЛАКТИКЕ**

3.1.4 – Акушерство и гинекология

3.1.21 - Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты:

Беженарь Виталий Федорович

доктор медицинских наук, профессор

Иванов Дмитрий Олегович

доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург - 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. Современные аспекты этиологии, патогенеза и диагностики перинатальных потерь (обзор литературы).....	47
1.1 Анализ причин перинатальной смерти, возможность прогнозирования перинатальных потерь.....	47
1.2 Этиология перинатальных потерь.....	51
1.3. Диагностика антенатальной смерти плода.....	54
1.4. Строение плаценты в норме и при патологии.....	57
1.5. Причины и возможности прогнозирования ранних неонатальных потерь.....	60
1.6. Оперативное лечение новорожденных в раннем неонатальном периоде.....	63
ГЛАВА 2. Клиническая характеристика обследованных групп.....	66
2.1. Результаты комплексного обследования пациенток основной и контрольной групп первого этапа исследования для последующего создания математической модели прогнозирования перинатальных потерь.....	66
2.1.1. Результаты комплексного обследования пациенток исследуемых групп при постановке на учет по беременности в женской консультации.....	66
2.1.2. Результаты комплексного обследования пациенток исследуемых групп при беременности 22 недели.....	76
2.1.3. Результаты комплексного обследования пациенток исследуемых групп при беременности 37 недель.....	82
2.1.4. Результаты комплексного обследования пациенток и новорожденных исследуемых групп на третьи сутки послеродового периода в родовспомогательном учреждении.....	88
2.2. Результаты комплексного обследования пациенток основной и контрольной групп второго этапа исследования для обоснования комплекса мер по снижению ранней неонатальной смертности.....	108
2.2.1. Результаты комплексного обследования пациенток исследуемых групп для определения факторов, предрасполагающих к рождению	

ребенка с низкой оценкой по шкале Апгар.....	108
2.2.2. Результаты комплексного обследования пациенток исследуемых групп для определения факторов, предрасполагающих к рождению недоношенного ребенка.....	109
2.2.3. Результаты комплексного обследования пациенток исследуемых групп для определения факторов, предрасполагающих к рождению доношенного ребенка в состоянии асфиксии.....	115
2.3. Результаты комплексного обследования пациенток основной и контрольной групп четвертого этапа исследования для разработки комплекса мер по снижению неонатальной смертности у новорожденных, прооперированных в раннем неонатальном периоде.....	120
ГЛАВА 3. Динамика перинатальных потерь в Санкт-Петербурге и Ленинградской области в 2006-2022 годах.....	135
3.1. Структура перинатальной смертности по массе рожденного ребенка.....	137
3.2. Структура причин перинатальной смерти.....	143
3.3. Анализ динамики причин перинатальной смерти в 2006-2022 годах в СПб и ЛО.....	170
ГЛАВА 4. Разработка алгоритма системы прогнозирования перинатальных потерь.....	180
4.1. Анализ используемой в настоящее время системы прогнозирования беременности высокого риска.....	189
4.2. Отбор данных, пригодных для разработки системы прогнозирования.....	199
4.3. Методические основы моделирования.....	199
4.4. Изучение связи признаков и показателей, полученных при обследовании беременных, рожениц, родильниц и новорожденных, с перинатальными исходами родов. Первичное сжатие информации.....	204
4.5. Прогнозирование перинатальных потерь по вариантам выжил – умер.....	212
4.5.1. Прогноз перинатальных потерь на этапе взятия на диспансерный учет по беременности в женской консультации.....	213

4.5.2. Прогноз перинатальных потерь на этапе диспансерного учета в женской консультации в сроке 22 недели беременности.....	216
4.5.3. Прогноз перинатальных потерь в III триместре беременности в период амбулаторного наблюдения и на стационарном этапе.....	219
4.5.4. Прогноз ранней неонатальной смерти на 2 сутки жизни новорожденного...	222
ГЛАВА 5. Разработка патогенетически обоснованного комплекса мер по снижению ранней неонатальной смертности.....	226
5.1. Разработка системы прогнозирования преждевременных родов и обоснование комплекса дополнительных профилактических мероприятий.....	226
5.2. Разработка системы прогнозирования доношенного ребенка в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени и обоснование комплекса дополнительных профилактических мероприятий.....	235
5.3. Определение значимости мекониальной окраски околоплодных вод и длительности безводного промежутка для прогнозирования рождения ребенка в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени и обоснование комплекса дополнительных профилактических мероприятий.....	239
5.4. Возможности ранней диагностики патологии последа в родовспомогательном учреждении.....	251
ГЛАВА 6. Определение факторов риска и разработка комплекса мер по снижению ранней неонатальной и неонатальной смертности у новорожденных, прооперированных в раннем неонатальном периоде.....	257
ГЛАВА 7. Обсуждение полученных результатов.....	270
Заключение.....	295
Выводы.....	295
Практические рекомендации.....	299
Список сокращений и условных обозначений.....	303
Список литературы.....	305

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Значимость проблемы перинатальных потерь для акушерства и неонатологии в современных условиях трудно переоценить [44, 67, 78, 216, 278, 314, 317, 369, 376, 382, 416]. Частота перинатальной смертности является комплексным показателем социального благополучия, экономического развития и состояния медицинской помощи любого государства [392, 458]. Мертворождаемость и ранняя неонатальная смертность - составляющие компоненты перинатальной смертности, которые оказывают влияние на прогнозируемую продолжительность жизни и суммарный коэффициент рождаемости. Эти показатели внесены в отчетные документы, утвержденные Указом Президента Российской Федерации от 25.04.2019 г. №139 «Об оценке эффективности деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации» [9].

В течение длительного времени - с 1992 по 2012 гг. – в России фиксировалась депопуляция, и только с 2013 года начался медленный естественный прирост численности населения. Однако, эта положительная тенденция была отмечена в течение 3 лет, и в 2016 году был опять зафиксирован отрицательный естественный прирост населения России, который продолжается по настоящее время [136, 161, 358]. При этом средний возраст населения России неуклонно растет, достигнув в 2021 году рекордной отметки в 40,4 лет, что свидетельствует о так называемом «старении населения». Одновременно снизился и суммарный коэффициент рождаемости на одну женщину (с 1,78 в 2015 году, до 1,51 в 2021 году) [136]. Следует отметить, что перинатальная и младенческая смертность за последние годы в нашей стране имела отчетливую положительную динамику составив в 2017 году 7,5‰ и 5,6‰, в 2021 - 7,3‰ и 4,6‰ [358], по предварительным данным на 2022 год 6,76‰ и 4,4‰ соответственно. Однако в ряде субъектов России (Чукотский автономный округ, Ненецкий автономный округ, Еврейская автономная область)

перинатальная смертность составляет более 12‰, а в ряде субъектов Российской Федерации остается высоким и показатель младенческой смертности, составляя 7,9-15,8‰ (республика Дагестан, Чукотский автономный округ, Еврейская автономная область) [358]. При сравнении младенческой смертности в России с другими странами приходится отметить, что она в 3-4 раза превышает таковую в большинстве стран Европы (Черногория – 0,8‰, Эстония – 1,4‰), в 2 раза - в странах Скандинавии (Финляндия – 1,9‰, Норвегия – 2,0‰). Россия по младенческой смертности в 2022 году находилась на 40 месте из 236 стран, пропустив вперед Беларусь, Словению, Южную Корею... [564]. Младенческая смертность в Северо-Западном Федеральном округе ниже чем в среднем по России и составила по предварительным данным в 2022 году 3,9‰. Младенческая смертность в Санкт-Петербурге (СПб) в 2021 году составила 3,7‰, в Ленинградской области (ЛО) - 3,6‰, что примерно на 20-30% ниже, чем в среднем по стране [159, 160]. Данный факт можно объяснить в том числе активной работой перинатальных центров в ЛО и в СПб.

Сохранение здоровья новорожденных является не только медицинской проблемой и приоритетной задачей социальной политики, но и рассматривается как фактор национальной безопасности. В ноябре 2017 года Президент Российской Федерации В. Путин на заседании координационного совета по реализации национальной стратегии действий в интересах детей выразил крайнюю обеспокоенность демографической ситуацией в стране и призвал принять меры, которые позволят уменьшить показатели смертности и увеличить рождаемость, то есть провести «перезагрузку демографического развития». Таким образом, охрана здоровья матери и ребенка является важнейшей задачей государства [171, 283, 346, 409, 413], так как определяет будущее нации, что и было подтверждено в «Концепции демографической политики Российской Федерации до 2025 года» [17].

Реализация ряда организационных мероприятий в России за период с 2006 по 2018 гг. способствовала положительным тенденциям в динамике перинатальной смертности - отмечалось существенное снижение этого показателя среди

городского населения с 9,39‰ до 6,8‰, однако среди сельского населения динамика снижения данного показателя не столь значима: с 10,0‰ до 8,5‰. Следует отметить, что во всех 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 остается стабильно высоким [136].

Говоря о здоровье ребенка, необходимо учитывать, что оно во многом обусловлено течением перинатального периода и определяет потенциал его здоровья на всю дальнейшую жизнь [139, 166, 338]. Именно перинатальная патология является причиной значительной части заболеваний и инвалидности у детей [156, 337, 414, 451]. В последние годы стремительно развиваются методы хирургической коррекции аномалий развития (АР) в первые сутки жизни новорожденного [82, 194, 409, 535]. Совершенствуются методики, материалы, предоперационная подготовка и послеоперационное ведение [125, 431]. Однако смертность новорожденных детей в послеоперационном периоде остается высокой, составляя 20% и более [175, 484]. Традиционно считается, что смертность детей, прооперированных в первые дни жизни, зависит от тяжести АР и срока беременности при рождении [349, 350]. Основные исследования посвящены разработке новых оперативных методик, срокам оперативного вмешательства и фармакологической ассистенции [130, 231], остальные возможные факторы риска изучены в меньшей степени. Ряд авторов [122, 230] отмечают роль заболеваний инфекционной природы: грибковых, бактериальных, вирусных, а также хориоамнионит у матери.

Перинатальная гибель плода - актуальная клиническая проблема, которая является не только показателем репродуктивных потерь, но и может быть угрозой жизни и здоровья женщины, внося определенный вклад в структуру материнской смертности [81, 103, 176, 215, 465, 466]. Актуальной задачей является своевременное выделение групп риска перинатальной гибели плода для разработки комплекса мероприятий по её профилактики [56, 113, 393]. Это требует

установления наиболее значимых факторов риска перинатальных потерь. 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, ограничена из-за большого количества ложноположительных и ложноотрицательных результатов, сложности выполнения (в частности трудоемкости заполнения таблиц), противоречивости оценок [106, 187, 385, 486].

Показатель перинатальной смертности в Северо-Западном Федеральном округе Российской Федерации в 2022 году выше, чем в среднем по России: так в 2021 частота перинатальная смертность в Российской Федерации составила 7,5‰, в СПб - 7,62‰, в ЛО - 8,61‰, а в 2022 году: 6,76‰, 7,13‰ и 7,51‰, соответственно [159, 160]. Возникает вопрос: почему во втором по величине городе России, где имеются специальные знания и доступны ресурсы, позволяющие обеспечить рождение живого и здорового ребенка, уровень перинатальных потерь выше, чем в среднем по Российской Федерации? Ключевой задачей настоящего исследования является верификация основных причин перинатальных потерь, выявление резервов их снижения, поиск возможностей прогнозирования и профилактики. Создание и внедрение эффективной системы прогнозирования и профилактики в полной мере отвечает задачам современного акушерства и неонатологии и позволит снизить частоту перинатальных потерь.

Цель исследования

Разработка и внедрение патогенетически обоснованной системы прогнозирования и профилактики перинатальных потерь, основанной на комплексном ретроспективном клинико-лабораторном анализе для снижения частоты мертворождений и ранней неонатальной смерти.

Задачи исследования

1. Определить нозологическую структуру и провести сравнительный ретроспективный анализ причин перинатальных потерь, по данным, представленным в отчетах медицинских информационно-аналитических центров Санкт-Петербурга и Ленинградской области и патологоанатомического бюро Ленинградской области за 2006-2022 гг.

2. Выявить возбудителей наиболее часто встречающихся инфекций, имеющих значение в генезе мертворождения и ранней неонатальной смерти и оптимизировать алгоритм ведения беременности с учетом возбудителей.

3. Создать патогенетически обоснованную статистическую модель прогнозирования риска перинатальных потерь при беременности, в родах и раннем неонатальном периоде, основанную на социально-анамнестических, клиничко-лабораторных данных и результатах инструментальных исследований, оптимизировать алгоритм ведения беременности с учетом созданной модели и выявленных возбудителей наиболее часто встречающихся инфекций.

4. Определить значение анамнеза, социального статуса, клиничко-лабораторных показателей для выделения группы риска рождения ребенка с низкой оценкой по шкале Апгар, являющихся резервом для снижения ранней неонатальной смертности.

5. Определить нозологическую структуру показаний к проведению оперативных вмешательств у новорожденных в первые 7 дней жизни, установить факторы риска летального исхода в послеоперационном периоде и, на основании полученных данных, разработать комплекс профилактических диагностических и лечебных мероприятий для беременных женщин с пренатально диагностированными аномалиями развития плода и новорожденных, нуждающихся в проведении оперативного лечения.

6. Разработать методику двухэтапного исследования последа в родовспомогательном учреждении и в патологоанатомической лаборатории для

своевременной диагностики и лечения восходящего бактериального инфицирования новорожденного.

Научная новизна работы

На основании применения методологии искусственного интеллекта в форме дискриминантного анализа в исследовании создана научно обоснованная статистически значимая ($p < 0,000$) четырехэтапная система прогнозирования перинатальных потерь (смерти ребенка во время беременности, в родах и в первые 7 суток после рождения), позволяющая с высокой достоверностью (информативность 80,6–94,6%, чувствительность 71,7–90,5%, специфичность 82,3–99,7%) выделять в популяции беременных женщин группу высокого риска по перинатальным потерям (патент РФ №12443/9).

Впервые, на основании ретроспективного анализ течения беременности и родов более чем у 600 пациенток с перинатальными потерями за 10-летний анализируемый период определены значимые предикторы мертворождения, при этом выявлены статистически достоверные факторы прогноза антенатальной и интранатальной смерти: социальные ($p < 0,000$), анамнестические ($p < 0,000$), клинические ($p < 0,000$) и клинико-лабораторные ($p < 0,000$).

Для снижения ранней неонатальной смерти ребенка, впервые выделен комплекс её статистически значимых предикторов: преждевременные роды ($p < 0,000$), роды в тазовом предлежании ($p < 0,000$), задержка роста плода ($p < 0,000$), уровень гемоглобина у новорожденного менее 150 г/л ($p < 0,000$), низкая оценка по шкале Апгар на 1 минуте жизни ($p < 0,000$).

Впервые доказана роль в статистически значимом развитии преждевременных родов таких патологических состояний последа, как восходящее бактериальное инфицирование ($p < 0,000$), герпетический ($p = 0,002$) и хламидийный ($p = 0,02$) хориодецидуит, а также рассчитаны клинико-анамнестические показатели, достоверно повышающие риск преждевременных родов (низкий рост беременной

женщины ($p < 0,000$), возраст более 40 лет ($p < 0,000$), порядковый номер беременности ($p < 0,000$), артериальная гипертензия ($p < 0,01$), отягощенный акушерский анамнез ($p < 0,000$).

Впервые определен комплекс клинико-анамнестических показателей, повышающих риск рождения доношенного ребенка в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени: возраст беременной женщины ($p = 0,001$), гипертоническая болезнь и артериальная гипертензия у беременной женщины, как в анамнезе, так и диагностированные при беременности ($p < 0,000$), наличие задержки роста плода ($p = 0,007$), многоводия ($p = 0,009$). Доказано, что в этой группе статистически значимо чаще встречается восходящее инфицирование последа II и III стадии ($p = 0,003$).

Впервые определены показатели, достоверно повышающие риск летального исхода в послеоперационном периоде у детей, прооперированных в раннем неонатальном периоде: множественные аномалии и аномалии развития сердечно-сосудистой системы ($p < 0,000$), отсутствие пренатального выявления аномалий развития во время ультразвукового исследования ($p < 0,000$). Впервые изучены особенности прижизненного патоморфологического исследования последа у новорожденных, прооперированных в раннем неонатальном периоде и определено, что факторами риска смерти в неонатальном периоде являются восходящее инфицирование III стадии ($p = 0,01$) и хламидийный хориодецидуит ($p = 0,001$).

Впервые установлено, что причиной смерти 60% новорожденных, прооперированных в раннем неонатальном периоде, является вирусная, бактериальная, вирусно-бактериальная инфекция (локальная – пневмония, гепатит, менингоэнцефалит, и генерализованная – генерализованная вирусная инфекция и сепсис). Впервые определен спектр микроорганизмов, являющихся наиболее частой причиной инфекционных осложнений в послеоперационном периоде (Cytomegalovirus (20%), Human herpesvirus 1, 2 (64%), семейство Staphylococcaceae (36%) и другие).

Теоретическая значимость работы

Определена структура перинатальных потерь и ее динамика за 2006-2018 гг. в мегаполисе (Санкт-Петербург) и крупном регионе (Ленинградская область), при этом впервые проведено сравнение данных о причинах мертворождения и ранней неонатальной смерти в официальных статистических отчетах, с аналогичными данными отчетов, основанных на результатах патологоанатомического исследования плода/новорожденного.

Определены основные причины перинатальных потерь: инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (P35-P39) (60%), врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения (Q00-Q99) (19%) и внутриутробная гипоксия плода (P20) (11%). Учитывая высокую частоту инфекционной патологии определены статистически значимо чаще встречающиеся ($p < 0,000$) возбудители инфекционных заболеваний, выявленные при исследовании погибших плодов/новорожденных: бактериальная инфекция (50%), Human herpesvirus 1 (23%), Cytomegalovirus (4%), Chlamydia trachomatis (4%).

Проведена оценка эффективности применяемой актуальной в Санкт-Петербурге методики прогнозирования самопроизвольных преждевременных родов до 34 недель и доказана ее низкая эффективность ($p = 0,077$, прогностическая ценность 92%, специфичность 100%, чувствительность 0%). На основании применения методов искусственного интеллекта в форме дискриминантного анализа построена статистически значимая ($p = 0,001$) высокоинформативная (83%) модель прогнозирования риска преждевременных родов (специфичность 96%, чувствительность 40%), позволяющая выделить группы риска и проводить проактивную профилактику преждевременных родов.

Для снижения ранней неонатальной смертности впервые на основании дискриминантного анализа построена статистически значимая ($p < 0,000$) высокоинформативная (97,1%) модель прогнозирования риска рождения

доношенного ребенка в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени (специфичность 98,9%, чувствительность 78,6%).

На основании дискриминантного анализа построена статистически значимая ($p < 0,000$) высокоинформативная (информативность 87,4%, специфичность 96,4%, чувствительность 69,7%) модель прогноза послеоперационных исходов у новорожденных, прооперированных в раннем неонатальном периоде (по поводу врожденных аномалий развития, последствий родовой травмы, осложнений неонатального периода, персистенции фетальных коммуникаций) (Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2023623085). Подтверждена необходимость обследования на *Chlamidia trachomatis*, *Toxoplasma gondii*, *Cytomegalovirus* и *Human herpesvirus 1, 2* беременных женщин из группы риска по перинатальным потерям, с пренатально диагностированными аномалиями развития плода и у новорожденных, нуждающихся в проведении оперативного лечения.

Практическая значимость работы

Впервые установлен комплекс актуальных социальных, анамнестических, клинико-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 созданы статистические базы данных с возможностью их использования для прогнозирования перинатальных потерь (Свидетельства о государственной регистрации базы данных №2023620317, №2023620316, №2023623038), преждевременных родов (Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2023623086), гипертензивных расстройств и других патологических состояний, в том числе с использованием методологии "искусственного интеллекта".

Для всех женщин, имеющих высокий риск досрочного прерывания беременности разработан алгоритм дополнительного обследования для выявления во втором триместре Human herpesvirus 1, 2, Chlamydia trachomatis, а также патогенной и условно-патогенной микрофлоры (посев из цервикального канала на флору и чувствительность к антибактериальным препаратам).

С учетом статистически значимо более высокой частоты восходящего бактериального инфицирования последа, доказано, что женщинам, вошедшим в группу риска по рождению доношенного ребенка в состоянии асфиксии, следует в 37 недель беременности целесообразно выполнить посев из цервикального канала на флору и чувствительность к антибактериальным препаратам для выявления патогенной и условно-патогенной микрофлоры.

Установлен спектр микроорганизмов, наиболее часто вызывающих инфекционные процессы, являющиеся причиной смерти новорожденных в послеоперационном периоде (семейство Staphylococcaceae, Klebsiella pneumoniae и Enterococcus faecalis), что позволяет заблаговременно провести бактериологическое обследование беременной женщины и начать антибактериальную терапию с учетом чувствительности микроорганизмов.

Для ранней диагностики плацентарной патологии и улучшения перинатальных исходов разработана и внедрена методика двухэтапного исследования последа: в родовспомогательном учреждении в течение первых 2 часов после родоразрешения и в патологоанатомической лаборатории в течение первых 2-3 дней. Разработанная система дает возможность проведения своевременной профилактики, а при необходимости и рациональной терапии восходящей бактериальной инфекции и у матери, и у новорожденного.

Методология и методы исследования

Исследование проведено в 2006-2018 годах на базе клиники акушерства и гинекологии ФГБВОУ ВО «Военно-Медицинская Академия имени С.М.Кирова»

Министерства Обороны Российской Федерации (ВМедА), клиники акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова), женских консультаций (ЖК) и родильных домов СПб (СПбГБУЗ «Родильный дом №16», СПбГБУЗ «Родильный дом №9», ЛПУ «Родильный дом №2», СПбГБУЗ «Родильный дом №13»), и ЛО (ГБУЗ ЛО «Бокситогорская межрайонная больница» родильное отделение, ГБУЗ ЛО «Волосовская межрайонная больница» родильный дом; ГБУЗ ЛО «Волховская межрайонная больница» акушерский корпус, ГБУЗ «Всеволожская клиническая межрайонная больница» «Всеволожский родильный дом», ГБУЗ ЛО «Выборгский родильный дом», ГБУЗ ЛО «Гатчинская клиническая межрайонная больница» акушерское отделение, ГБУЗ ЛО «Тосненская клиническая межрайонная больница» родильный дом, ГБУЗ ЛО «Ломоносовская межрайонная больница им. И.Н.Юдченко» родильное отделение, ГБУЗ ЛО «Тихвинская межрайонная больница им. А.Ф.Калмыкова» акушерское отделение), ГКУЗ «Ленинградское областное Патологоанатомическое Бюро» (ЛОПАБ), а также в 2013-2020 годах на базе Перинатального центра (учреждение 3Б уровня) (ПЦ), кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО и кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет» Минздрава России (СПбГПМУ). План научной работы соответствует законодательству России, 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.).

Критерием включения в исследование являлось в I этап - родоразрешение пациенток в родильных домах СПб и ЛО и проведение гистологического исследования последов и патологоанатомического исследования плодов/новорожденных в ЛОПАБ; во II этап – родоразрешение в ПЦ СПбГПМУ, в

III этап – проведение скринингового ультразвукового исследования (УЗИ) в I триместре беременности с компьютерной оценкой результатов в ЖК СПб, в IV – проведение оперативного лечения в первые 7 дней жизни в ПЦ СПбГПМУ. 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 (в I, II и IV этапы исследования). Группы исследования на этапах работы представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Группы исследования на этапах работы

Этап	Основная группа	Контрольная группа
1.1 – создание математической модели прогнозирования перинатальных потерь	606 пациенток с перинатальными потерями	470 пациенток без перинатальных потерь
2 – определение факторов, предрасполагающих к рождению ребенка с низкой оценкой по шкале Апгар на 1 и/или 5 минуте	272 пациенток, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 6 и менее	12070 пациенток, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 7 и более
3 – определение ценности системы прогнозирования преждевременных родов, существующей в настоящее время	37 пациенток, родоразрешенных в сроке 22-недели – 36 недель 6 дней	437 пациенток, родоразрешенных в сроке 37 недель беременности и более
4 – разработка комплекса мер по снижению неонатальной смертности у	77 новорожденных, прооперированных в первые 7 суток и	287 новорожденных, прооперированных в первые 7 суток и

новорожденных, прооперированных в раннем неонатальном периоде	погибших в первые 28 дней жизни	переживших 28 суток внеутробной жизни
---	------------------------------------	--

На первом этапе, для создания математической модели прогнозирования перинатальных потерь, был проведен комплексный анализ медицинской документации 1076 женщин. Все пациентки были разделены на основную группу (606 женщин с перинатальными потерями: родились мертвыми 386 детей - 314 плодов погибли антенатально в сроке более 22 недель беременности, что было зафиксировано до начала родовой деятельности или оперативного родоразрешения; 72 плода погибли интранатально; 220 новорожденных родились живыми и умерли в первые 168 часов внеутробной жизни) и контрольную группу (470 женщин, родивших живых детей, которые пережили 7 суток перинатального периода).

На втором этапе для определения факторов, предрасполагающих к рождению ребенка с низкой оценкой по шкале Апгар на 1 и/или 5 минуте, был проведен ретроспективный анализ медицинской документации у 12342 женщин, родоразрешенных в ПЦ СПбГПМУ. Во всех случаях беременность закончилась родами живым плодом.

В основную группу вошли 272 (2,2%) пациенток дети которых при рождении имели оценку по шкале Апгар на первой и/или пятой минуте 6 баллов и менее [15]. В контрольную группу «норма» вошли 12070 (97,8%) пациенток, родивших детей с оценкой по шкале Апгар на первой и пятой минуте 7 баллов и более.

На третьем этапе работы – проведено определение ценности системы прогнозирования преждевременных родов, существующей в настоящее время – вошли 37 пациенток, родивших недоношенных детей и 437 пациенток, родивших доношенных детей. Все пациентки состояли на учете в ЖК СПб и клинике акушерства и гинекологии ВМедА имени С.М.Кирова. Всем пациенткам было проведено скрининговое УЗИ в I триместре беременности (в сроке 11 недель – 13

недель 6 дней), во время которого было проведено измерение длины цервикального канала по стандартной общепринятой методике врачами, имеющими FMF-сертификат на проведение цервикометрии. Далее проводился компьютерный расчет риска спонтанных родов до 34 недель беременности в системе ASTRAYA (рутинно применяется в СПб). Расчетная частота события 1:100 и менее расценивалась как низкий риск, расчетная частота выше 1:100 – как высокий риск.

Четвертый этап работы включал разработку комплекса мер по снижению ранних неонатальных потерь у новорожденных с АР и состояниями, потребовавшими оперативных вмешательств в первые 7 дней жизни. В исследование были включены дети, рожденные пациентками ПЦ СПбГПМУ (второго этапа исследования), а также новорожденные, переведенные из других родовспомогательных учреждений. В исследование вошло 364 новорожденных ребенка, которые были разделены на две группы: основную (77 детей) – погибшие в неонатальном периоде (до 28 суток жизни), и контрольную (287 детей) - переживших неонатальный период.

Всего у пациенток, родоразрешенных за исследуемый период в ПЦ СПбГПМУ родился 631 новорожденный с АР. Из детей, родившихся у пациенток ПЦ СПбГПМУ, у 447 потребовалось оперативное лечение по поводу АР и иных состояний (некроз кишечника, последствия родовой травмы). При этом в перинатальном периоде были прооперированы 259 новорожденных, в неонатальном (с 8 по 28 день) – 121 новорожденных, в период от 1 до 11 месяцев 30 дней – 64 детей, и трое детей прооперированы в возрасте старше 1 года. Данные о сроках оперативного вмешательства представлены на Рисунке 1.

При необходимости серии оперативных вмешательств учтено только первое – остальные при статистической обработке в настоящей работе не учитывались.

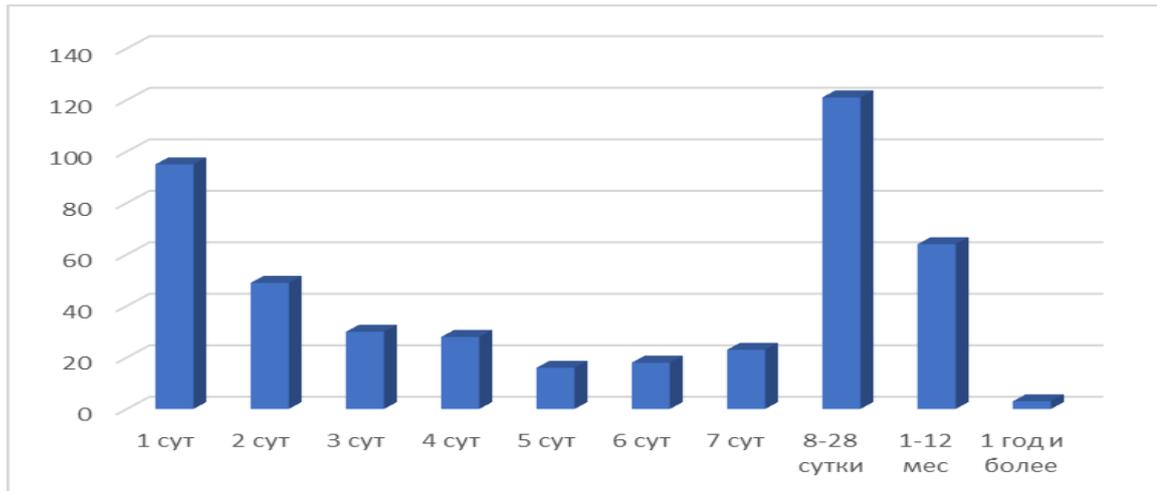


Рисунок 1 – Срок оперативного вмешательства у детей пациенток, родоразрешенных в ПЦ СПбГПМУ

Пациентки всех этапов исследования были обследованы по стандартной схеме, утвержденной Приказами Министерства Здравоохранения Российской Федерации:

1. Приказ №457 от 28.12.2000 г. «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей».

2. Приказ №50 от 10.03.2003 г. «О совершенствовании акушерско-гинекологической помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях».

3. Приказ №572н от 01.11.2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"».

4. Приказ №1130н от 20.10.2020 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"».

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) в случае его смерти.

Полное клинико-лабораторное обследование включало в себя:

1. анализ крови клинический (3 раза);
2. анализ мочи общий (перед каждым визитом к акушеру);

3. микроскопическое исследование отделяемого из влагалища (2 раза);
4. определение группы крови и резус-фактора;
5. анализ крови биохимический (общий белок, билирубин прямой и непрямой, глюкоза, креатинин, мочевины, АЛС, АСТ), коагулограмма - минимум двукратно;
6. определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) (3 раза);
7. исследование уровня антител классов М, G к вирусу иммунодефицита человека-1/2 и антигена р24, определение антител к поверхностному антигену вируса гепатита В, определение суммарных антител классов М, G к вирусу гепатита С (2 раза);
8. анализ крови на АФП и ХГЧ в 15-17 недель или РАРР-А и β -ХГЧ в 11-14 недель;
9. обследование на наличие возбудителей TORCH-комплекса;
10. УЗИ (3 раза в 11-14, 18-22 и 32-34 недели);
11. консультация терапевта (2 раза);
12. консультации врачей-специалистов (окулист, отоларинголог, стоматолог и другие специалисты по показаниям).

В основной группе проводился ретроспективный анализ медицинской документации с целью установления причины перинатальной потери.

Для решения поставленных задач была разработана унифицированная анкета, которая включала 112 показателей.

При анализе индивидуальной карты беременной и роженицы (форма №111/у) оценивались данные:

1. паспортной части карты: возраст на момент постановки на учет по беременности, уровень образования (начальное, среднее, высшее), регистрация брака в органах ЗАГС, наличие постоянного места работы/учебы;

2. соматического анамнеза: наличие патологии сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной, эндокринной систем, дерматологические, ревматические, онкологические, психиатрические заболевания, травмы таза и сотрясения головного мозга, патология гемостаза,

периферических нервов, зрения, гемоконтактные инфекции, перенесенные операции и вредные привычки (курение, употребление алкоголя и наркотических веществ);

3. гинекологического анамнеза: возраст менархе, возраст полового дебюта, наличие гинекологических заболеваний (миомы матки, эндометриоза, нарушений менструального цикла (НМЦ), доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников, полипов эндометрия и цервикального канала, хронического аднексита, эктопии шейки матки (ЭШМ), бесплодия первичного и вторичного), перенесенные гинекологические операции, лечение ЭШМ, выявленные генитальные инфекции и их количество (от одной до пяти и более);

4. репродуктивного анамнеза: возраст взятия на учет по беременности с определением первородящих/повторнородящих старшего возраста и юных первородящих, порядковый номер данной беременности, порядковый номер предстоящих родов, наличие отягощенного акушерского анамнеза (ОАА), в том числе: аборт перед первыми родами, двух и более аборт перед повторными родами, внематочной и неразвивающейся беременности, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, осложненного течения предыдущих беременностей и родов, рождения детей с аномалиями развития, перинатальных потерь, оперативного родоразрешения;

5. состояния здоровья мужа: наличие у него соматических заболеваний и патологии репродуктивной системы, вредных привычек;

6. данных первичного осмотра: оценка органов дыхания, кровообращения, пищеварения, мочевыделительной системы (МВС), молочных желез, антропометрия (рост, масса, индекс массы тела (ИМТ), размеры таза), осмотр влагалища и шейки матки в зеркалах, влагалищное исследование;

7. результатов проведенного обследования: анализа крови клинического и биохимического, коагулограммы, общего анализа мочи, мазков на биоценоз и онкоцитологию, обследования на гемоконтактные инфекции, бактериологических исследований отделяемого из зева и носа, цервикального канала, мочи,

определение группы крови и резус-фактора, у беременных с отрицательным резус-фактором - оценка титра антирезусных антител, обследования на инфекции, передаваемые преимущественно половым путем и инфекции TORCH-комплекса (*Toxoplasma gondii*, Cytomegalovirus, Rubella virus, Human herpesvirus 1, 2), осмотра терапевта, стоматолога, окулиста и ЛОР-врача, трехкратного скринингового УЗИ, биохимических маркеров хромосомных аномалий (РАРР-А и β -субъединица ХГЧ; АФП и ХГЧ), а также дополнительных исследований, проведенных по показаниям;

8. результатов наблюдения акушера-гинеколога в течение беременности: выявленных особенностей и патологических состояний в течение беременности, срока постановки на учет по беременности, количества явок в ЖК для диспансерного осмотра, прибавки веса за срок наблюдения, динамики артериального давления, особенностей кардиотокографического (КТГ) исследования наличия раннего токсикоза, патологической прибавки веса, отеков беременных, гипертензии, протеинурии, преэклампсии, перенесенных воспалительных заболеваний полового тракта, угрозы прерывания беременности, хронической плацентарной недостаточности (ХПН), задержки роста плода (ЗРП), развития истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), в том числе применение различных методик ее коррекции, перенесенных во время беременности острых заболеваний, обострения хронических заболеваний, травм и токсических поражений.

При анализе истории родов (Форма №096/у) оценивались:

1. данные первичного осмотра: рост, масса, ИМТ, размеры таза и его оценка, оценка размеров плода, положения и предлежания плода, параметров его жизнедеятельности, срок беременности на момент поступления, данные об излитии околоплодных вод (количество и качество околоплодных вод, длительность безводного промежутка), наличие отеков, протеинурии, артериальной гипертензии (АГ), другие особенности общего состояния беременной/роженицы;

2. течение беременности: срок постановки на учет, количество явок в ЖК для диспансерного осмотра, прибавка веса за срок наблюдения, динамика

артериального давления, результаты проведенного обследования, патологическое течение беременности и заболевания, перенесенные в данный период;

3. течение родов и особенности родоразрешения: срок беременности на момент родоразрешения, использование оперативных пособий (родостимуляции, родовозбуждения, амниотомии, длительной региональной анестезии, кесарева сечения, наложения акушерских щипцов и вакуум-экстрактора, ручного обследования полости матки, перинеотомии/эпизиотомии, гемотрансфузии);

4. особенности течения послеродового периода: анализ показателей клинического анализа крови родильницы (уровень лейкоцитов, гемоглобина и тромбоцитов), наличие осложнений послеродового периода;

5. данные макроскопического и гистологического исследования последа (нормальное строение, восходящее инфицирование I, II и III стадии, гематогенное инфицирование, ХПН компенсированная, суб- и декомпенсированная, острая плацентарная недостаточность) [25].

Анализ состояния новорожденного ребенка проводился на основании истории развития новорожденного (Форма №097/у). При этом оценивались:

1. состояние новорожденного: масса и рост новорожденного, наличие ЗРП, оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте;

2. анализ показателей клинического (уровень лейкоцитов, гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов) и биохимического (общий и непрямой билирубин, глюкоза венозной крови) анализа крови новорожденного;

3 при наличии оперативного вмешательства дополнительно проводилась оценка «Медицинской карты стационарного больного» (форма 003/у) с анализом всей представленной информации.

4. у перинатально умерших детей анализировались данные патологоанатомического исследования: антропометрические данные (масса, рост, наличие ЗРП), посмертного диагноза, данные вирусологического и бактериологического исследования органов и тканей новорожденных [3].

УЗИ проводилось всем пациенткам, наблюдавшимся в ЖК, а также

поступившим в родовспомогательные учреждения во время беременности. Сроки проведения УЗИ и дополнительные показания к исследованиям вне скрининговых сроков регламентировались следующими правоустанавливающими документами (в зависимости от даты наблюдения по беременности):

- Приказ Министра Здравоохранения Российской Федерации от 28.12.2000 г. №457 «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей (вместе с инструкциями по организации проведения пренатального обследования беременных женщин с целью выявления врожденной и наследственной патологии у плода, по проведению инвазивной диагностики плода и генетического исследования биоптатов клеток)» [4];

- Приказ Министра Здравоохранения Российской Федерации от 10.03.2003 г. №50 «О совершенствовании акушерско-гинекологической помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях» [5];

- Приказ Министра Здравоохранения Российской Федерации от 01.11.2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"» [6];

- Приказ Министра Здравоохранения Российской Федерации №1130н от 20.02.2020 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"» [8];

- Преждевременные роды: клинические рекомендации (протокол лечения) Минздрава России от 1 декабря 2013 года [12];

- Клинические рекомендации Минздрава России «Истмико-цервикальная недостаточность», 2021, [16];

- Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при гипоксии плода, недостаточном росте плода, других плацентарных нарушениях. Приказ Минздрава России от 7.11.2012 №588н [21].

Основной группе пациенток, обследованных на первом этапе исследования,

УЗИ в объеме скрининговых исследований, ультразвуковой (УЗ) фетометрии и доплерометрии плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока проводили в ЖК по месту диспансерного наблюдения, в иных кабинетах, клиниках и центрах УЗ диагностики (на коммерческой основе), в родовспомогательных учреждениях по месту лечения и/или родоразрешения. Пациенткам контрольной группы первого этапа исследования, а также всем пациенткам второго этапа исследования УЗИ проводилось в клинике акушерства и гинекологии ВМедА имени С.М.Кирова на УЗ диагностическом приборе «Siemens Sonoline Sienna», оснащенным доплеровским блоком, позволявшим осуществлять триплексное сканирование. Использовался конвексный трансабдоминальный датчик, работающий в импульсном режиме. Для исключения влияния дыхательных движений и двигательной активности плода на кровоток, исследование проводили в период относительного покоя плода.

УЗИ проводилось по стандартной методике с заполнением протокола, рекомендованного Приказами Минздрава России [4, 8] в регламентированные сроки. В протоколе УЗИ отражались фетометрические параметры плода: бипариетальный размер, лобно-затылочный размер, окружность головы, окружность живота и средний диаметр живота, длина бедренной и плечевой костей. При необходимости также измерялись длина локтевой, лучевой, большеберцовой и малоберцовой костей. Также в протоколе описывалось состояние плаценты: ее локализация, толщина, степень зрелости по Grannum и особенности строения. К особенностям строения относились появление эхоплотных включений (фибриноида и кальцификатов) в структуре плацентарной ткани, а также выявление расширений межворсинковых пространств. Оценивалось количество околоплодных вод с определением амниотического индекса, особенности строения плодных оболочек, в частности наличие амниотических тяжей [253, 432]. При нарушениях кровотока в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном бассейнах, ЗРП, а также пациенткам, находящимся в отделении патологии беременности, контроль УЗИ и доплерометрии проводился по

индивидуальным схемам (2-3 раза в неделю и чаще).

Допплерометрическое исследование кровотока в артериях пуповины проводилось всем пациенткам вне зависимости от наличия у них показаний. Проведение доплерометрического исследования кровотока в сосудах маточного бассейна (правой и левой маточных артериях), а также плодового кровотока (среднемозговой артерии, венозном протоке) проводилось по показаниям: ЗРП, мало- и многоводие. Проводилось определение углонезависимых индексов: индекс резистентности и пульсационный индекс.

Гистологическое исследование последов

Исследование последов проводилось в ЛОПАБ (Главный врач д.м.н. Глуховец Н.Г.) и в лаборатории на кафедре патологической анатомии с курсом судебной медицины СПбГПМУ (Заведующий кафедрой д.м.н. профессор Насыров Р.А.). Перед осмотром проводился анализ сведений, представленных в специально разработанных бланках направления (сведения о соматических и гинекологических заболеваниях в анамнезе у матери, течении беременности, родов, состоянии новорожденного) При внешнем осмотре последа обращали внимание на следующие признаки:

- в плаценте – аномалии развития, инфаркты, избыточное обызвествление, анатомические дефекты, поверхностные гематомы, тромбоз магистральных сосудов хориальной пластины, опухолевые образования;

- в пуповине – аномалии развития, истинные и ложные узлы, аневризмы сосудов, отек, кровоизлияния, гематомы;

- в оболочках - амниальный отек, кровоизлияния, патологические разрывы, утолщение, тусклость оболочек, изменения их окраски.

Внешний осмотр последа завершался круговым отсечением оболочек (по краю прикрепления к плацентарному диску) и пуповины (у места прикрепления к хориальной пластине), и проведением отдельных органомерических

исследований элементов последа – определение массы плаценты, оболочек, пуповины (с точностью ± 1 г), длины пуповины (± 1 см). На основании полученных данных с учетом ранее проведенного взвешивания новорожденного (с точностью ± 5 г) вычислялись комплексные массометрические показатели (Таблица 2).

Плацентарно-плодный коэффициент (ППК) - объективный морфометрический индикатор циркуляторно-метаболического равновесия фетоплацентарной системы и в условиях нормально протекающей беременности колеблется в пределах 0,11-0,14 [117].

На втором и третьем этапах работы исследование последов проводилось на кафедре патологической анатомии с курсом судебной медицины СПбГПМУ. Методика определения ППК в данной лаборатории иная: определяется масса последа, а не плаценты (норма: 0,12-0,2) [401]. Соответственно, во втором и третьем этапе исследования анализ ППК у групп сравнения не проводился.

Таблица 2 - Комплексные массометрические параметры плода и последа

Наименование	Составные компоненты	Формула
Плацентарно-плодный коэффициент (ППК)	1. Масса плаценты (M_1), г 2. Масса плода (M_2), г	M_1/M_2
Мембранозно-плацентарный коэффициент (МПК)	1. Масса оболочек (M_1), г 2. Масса плаценты (M_2), г	M_1/M_2
Линейная масса пуповины (ЛМП)	1. Масса пуповины (M), г 2. Длина пуповины (L), см	M/L

Мембранозно-плацентарный коэффициент (МПК) является интегральным показателем дренажной функции последа и характеризует состояние плодных оболочек, в значительной мере определяющих объем и состав околоплодной жидкости. В связи с этим нормальный уровень МПК, который колеблется в пределах 0,10-0,13, возрастает по мере нарушения фильтрационных свойств плодных оболочек, достигая максимальных показателей при выраженных формах

восходящего бактериального инфицирования последа, протекающего с явлениями экссудативного хориодецидуита (ХД) [116].

Линейная масса пуповины (ЛМП) позволяет производить сравнительную оценку гидрофильных свойств Вартонова студня. В нормальных условиях ЛМП не превышает 1,0 и значительно нарастает (до 2,0 и более) в условиях острой правожелудочковой сердечной недостаточности у плода (циркуляторный отек пуповины) и при экссудативном фуникулите, обусловленным восходящим бактериальным инфицированием последа (воспалительный отек пуповины) [118].

Внешний осмотр и массометрическую оценку частей последа (плаценты, плодных оболочек, пуповины) проводил врач-патологоанатом, в протоколе осмотра фиксировались:

- в плаценте:

1. форма, размеры (максимальный и минимальный диаметры и толщина), масса, объём (по количеству вытесненной жидкости);

2. ППК;

3. состояние амниона (цвет, наличие отёка, кровоизлияний, разрывов) и сосудов хориальной пластины (степень кровенаполнения, тромбоз, разрывы);

4. консистенция, цвет и степень кровенаполнения плацентарной ткани;

5. наличие инфарктов, тромбов, кист, разрывов и других патологических изменений (их количество, цвет, размеры, локализация);

6. состояние базальной пластины (количество и размеры котиледонов, гематомы, дефекты ткани, инфаркты, кровоизлияния и др.).

- в плодных оболочках:

1. масса, толщина, консистенция, цвет, прозрачность;

2. МПК;

3. состояние амниона (отёк, кровоизлияния, отслойка, разрывы, утолщения, пятна);

4. состояние децидуальной оболочки (кровоизлияния, некрозы, разрывы, утолщения).

- в пуповине:

1. место прикрепления и форма ветвления сосудов;
2. размеры (минимальный и максимальный диаметры, длина), масса, цвет, консистенция, ЛМП;
3. количество и состояние сосудов (кровенаполнение, тромбоз, варикозное расширение, кровоизлияния).

Описание перечисленных патологических процессов приводится в доступных для акушеров-гинекологов руководствах по патологии последа [117, 256, 401]. При этом следует отметить, что отсутствие макроскопических изменений в последе не исключает его инфекционного поражения [401]. Для того, чтобы не пропустить интрамуральных изменений плаценты и пуповины, осуществлялись параллельные разрезы пуповины и ткани плаценты со стороны базальной пластины через каждые 1,5-2 см.

После макроскопической оценки последа приступали к взятию мазков-соскобов для цитологического исследования и забору (вырезке) материала для гистологического исследования. Мазки-соскобы брали отдельно из ворсинчатого хориона, амниотической и децидуальной оболочек. Из плацентарной ткани вырезали 6-8 кусочков площадью 1,5-2 см² каждый, толщиной 0,3-0,4 см, в том числе 1-2 кусочка вырезались со стороны хориальной пластины, 3-4 - со стороны базальной пластины и 1-2 - из краевой зоны.

Для исследования оболочек проводилось панорамное микроскопическое исследование с сохранением топографии амниотического и хориодецидуального слоёв. Данная методика необходима для диагностики восходящего бактериального инфицирования последа, так как процесс микробной инвазии и начальной воспалительной реакции обычно носит очаговый характер. Методика включала в себя следующие этапы:

- вырезка двух лент шириной 1-2 см в противоположных направлениях от края разрыва плодного пузыря до места прикрепления оболочек к плаценте;

- скручивание вырезанных лент в ролик (спираль) с помощью тонких деревянных палочек, используемых в качестве осевых стержней;
- предварительная фиксация роликов с последующей окончательной вырезкой уплотнённых оболочек после удаления палочки, что позволяет получить спиралевидный препарат оболочек.

Гистологическое исследование плодных оболочек, плаценты и пуповины осуществлялось по унифицированной методике ускоренной (24-часовой) парафиновой заливки и формалиновой фиксации с окраской препаратов гематоксилином-эозином [117]. Методика включала в себя следующие этапы:

1. Горячая фиксация в термостате при температуре 56°C в 15% растворе нейтрального формалина (60 мин) с промежуточной подрезкой объектов до оптимальных размеров (толщина 0,3-0,5 см).
2. Промывка в проточной воде (5 мин).
3. Проводка через 2% карболовый этанол (20 мл фенола на 980 мл этанола).
4. Помещение в промежуточную среду (хлороформ, смесь хлороформа и парафина).
5. Заливка в парафин.
6. Изготовление блоков с быстрым охлаждением в холодильнике.

Срезы изготавливали на ультратоме (LKB, Швеция). После получения срезов проводилась стандартная окраска препаратов гематоксилином и эозином. Для окраски мазков соскобов для цитологического исследования использовалась окраска основным фуксином – метиленовым синим, которая позволяет судить о состоянии клеток, выявлять бактериальную флору, а также фуксинофильные включения, характерные для вирусных инфекций. При необходимости были использованы различные гистологические и гистохимические окраски. С целью предварительной экстренной диагностики экссудативного воспаления в последе использовали метод контактной микроскопии плодных оболочек [163]: после промывания физиологическим раствором участки нефиксированных плодных оболочек площадью около 1 см² окрашивали 1% водным раствором метиленового

синего в течение 3-5 мин. Приготовленные препараты повторно промывали и раздавливали между двумя стеклянными пластинами до образования светопроницаемой плёнки.

Для верификации возбудителей использовали цитологическое исследование соскобов амниотического эпителия и децидуальной ткани плодных оболочек и плаценты с дальнейшей окраской по рекомендациям Цинзерлинга А.В. [441] и Власюка В.В. [102]:

- для общей оценки бактериальной микрофлоры препарат окрашивали азуром и эозином (по Романовскому-Гимзе);

- для выявления простейших (*Toxoplasma gondii* и *Pneumocystis jirovecii*), *Mycoplasma hominis*/*Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis*, грибов рода *Candida* и капсулообразующих бактерий применяли ШИК-реакцию (окраска реагентом Шиффа с последующей контрастной окраской 1% зеленым-светлым);

- для выявления бактериальной флоры и фуксинофильных внутриклеточных включений, характерных для вирусных инфекций, применяли окраску основным фуксином и метиленовым синим;

- для выявления грамположительных/отрицательных бактерий и грибов рода *Candida* выполняли стандартную окраску анилиновыми красителями (по Граму);

- для одновременного выявления бактерий и «вирусных» включений применяли окраску по методу Павловского (фуксин + метиленовый синий).

Также для диагностики этиологических факторов инфекционного процесса в последе был использован иммуноцитохимический метод (метод Кунса, Albert H. Coons, 1941), основанный на реакции антиген-антитело, и позволяющий выявлять антигены возбудителей в мазках-соскобах и парафиновых срезах (иммуноцитохимический и иммуногистохимический метод).

Микроскопическое строение последа анализировали с использованием лазерного сканирующего микроскопа. При изучении микроскопического строения плаценты оценивались следующие показатели: степень созревания ворсин хориона, степень выраженности инволюционно-дистрофических изменений,

компенсаторно-приспособительных реакций, наличие и степень выраженности циркуляторных нарушений, воспалительных изменений в ткани плаценты и плодных оболочках. При нормальном строении последа в ряде случаев фиксировали инволютивно-дистрофические и компенсаторные изменения ткани плаценты.

К инволютивно-дистрофическим изменениям относили:

- атрофические изменения ворсин хориона - уменьшение их диаметра, уплотнение стромы, накопление в строме фибриноида, псевдоинфаркты в ткани ворсин, как результат тромбоза интервиллезного пространства (истинные инфаркты в плаценте встречаются крайне редко), колабирование стромальных каналов, истончение хориального эпителия, исчезновение клеток Кащенко-Гофбауэра и клеток Лангханса;

- снижение фето-плацентарного кровообращения - спазм и облитерация стволовых артерий, раскрытие артерио-венозных анастомозов, уменьшение числа функционирующих капилляров в терминальных ворсинах хориона;

- сужение межворсинчатого пространства - сближение терминальных ворсин, утолщение зон фибриноида Лангханса и Рора, отложения фибрина в интервиллезном пространстве, фиброз с образованием конгломератов из соседних ворсин;

- обызвествление фибриноида, плацентарных перегородок и ворсин хориона.

При характеристике плацентарной недостаточности отмечали длительность существования (острая, хроническая), стадию компенсации недостаточности (компенсированная, суб- и декомпенсированная), форму ХПН (гиперпластическая, гипопластическая, диспластическая, ангиоспастическая) [25].

Для компенсированной стадии гиперпластической ХПН характерны: гипervasкуляция, гипертрофия, гиперплазия и гиперемия терминальных ворсин хориона, фибриноидная альтерация хориального эпителия в краевой зоне, диапедезные кровоизлияния, гиперемия, парабазальное полнокровие межворсинчатого пространства.

При переходе процесса в субкомпенсированную стадию на фоне гиперплазии и гиперваскуляризации терминальных ворсин хориона появляются их агрегация, относительное малокровие, спазм артерий, эктазия вен стволовых ворсин, апоптоз. Дальнейшее развитие процесса и появление декомпенсированной стадии сопровождалось появлением на фоне гиперплазии и гиперваскуляризации терминальных ворсин хориона множественных обширных ишемических инфарктов.

Компенсированная стадия гипопластической ХПН диагностировалась при выявлении персистенции незрелых промежуточных ворсин, незавершенной дифференцировки терминальных ворсин хориона, часть из которых была увеличена в размерах, ангиоматоза, выраженного полнокровия, очаговой гиперплазии синцитиальных узелков, неравномерно выраженного полнокровия сосудистого русла ворсин, обильных кровоизлияний в интервиллезное пространство, спазма стволовых артерий.

Субкомпенсированная стадия процесса сопровождалась появлением нарушенной дифференцировки и малокровия терминальных ворсин хориона, одновременным наличием зрелых и незрелых промежуточных ворсин, неравномерного полнокровия сосудов, относительного малокровия микрососудов, диссоциированных очагов апоптозно-фибриноидной альтерации хориального эпителия, скоплений синцитиальных узелков, спазма стволовых артерий, распространенного апоптоза.

Для компенсированной стадии диспластической ХПН характерно диссоциированное созревание терминальных ворсин хориона, неравномерная гиперплазия, умеренное полнокровие и персистенция зрелых промежуточных ворсин с отеком стромы и гиперплазией капилляров.

Диагноз ангиоспастической ХПН в субкомпенсированной стадии устанавливался на основании гипоплазии и малокровия терминальных ворсин хориона, обилия синцитиальных узелков, апоптоза хориального эпителия с перивиллезными отложениями фибриноида, спазма стволовых артерий, эктазии

вен, тромбоза параплацентарных сосудов. Развитие декомпенсированной стадии ангиоспастической ХПН сопровождалось незавершенной дифференцировкой терминальных ворсин хориона, их малокровием, спазмом артерий, эктазией вен стволых ворсин, диссеминированным апоптозом (фибриноидной альтерацией хориального эпителия).

При описании инфекционного процесса в последе были использованы следующие принципы классификации [117]:

1. По этиологии: вирусные, бактериальные, хламидийные, микоплазменные, уреоплазменные, протозойные, микотические.

2. По путям инфицирования: восходящее (в основном, бактериальное поражение), гематогенное (вирусное) инфицирование.

3. По характеру поражения: некротический, экссудативный, пролиферативный, гранулематозный, склеротический.

4. При стадии последовательного развития процесса:

- восходящее инфицирование I стадии (мембранозной) - с локализацией процесса в плодных оболочках;

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

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

Каждая последующая стадия включала проявления воспалительного процесса предыдущей стадии. Диагноз экссудативного воспаления в плодных оболочках (восходящее инфицирование I стадии), устанавливали при выявлении миграции полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) из капилляров и венул, расположенных в децидуальной ткани [117], сочетанных циркуляторно-дистрофических изменений, бактериального обсеменения плодных оболочек. Серозное воспаление характеризовалось умеренно выраженной лейкоцитарной инфильтрацией в области децидуального и трофобластического слоёв плодных оболочек с диффузным распределением ПЯЛ, но без деструктивных изменений и признаков бактериального обсеменения поражённых тканей.

Для гнойного воспаления характерны интенсивная лейкоцитарная

инфильтрация, которая охватывала все слои плодных оболочек, появление деструктивных изменений децидуальной ткани и париетального трофобласта, крупноочаговых скоплений ПЯЛ.

Для верификации микроорганизмов, вызвавших патологический процесс, проводились стандартные бактериологические исследования. Для описания процесса пользовались терминами ХД или мембранит в зависимости от преимущественной локализации патологического процесса: при ХД (чаще серозном) расположение ПЯЛ ограничивается пределами децидуального и трофобластического слоёв, при мембраните (нередко гнойном) ПЯЛ достигают субамниотического пространства.

Восходящее инфицирование II стадии включало в себя следующие нозологические разновидности: хориоамнионит, субхориальный и краевой интервиллузит. Диагноз хориоамнионита устанавливали на основании большого количества ПЯЛ в хориальной пластине плаценты в сочетании с отёком и отслойкой амниона, зачастую в сочетании с аналогичными изменениями в экстраплацентарных плодных оболочках, при этом, наряду с лейкоцитами матери при данной форме в воспалении принимают участие лейкоциты плода.

Субхориальный интервиллузит устанавливался при выявлении высокой концентрации ПЯЛ на внутренней поверхности хориальной пластины, проникновении их в прилежащий слой фибриноида Лангханса, «краевого стояния лейкоцитов» в межворсинковом пространстве, выпадения нитей фибрина. При дальнейшем распространении процесса выявлялись слияние лейкоцитарных инфильтратов, распространённый тромбоз межворсинчатого пространства, вплоть до декомпенсированного нарушения маточного плацентарного кровообращения, которое могло приводить к антенатальной смерти.

Краевой интервиллузит часто сочетался с диффузным гнойным мембранитом и экссудативным плацентарным хориоамнионитом, его диагностировали на основании признаков очагового фибринозно-лейкоцитарного воспаления в пограничных с оболочками зонах плаценты:

- отложения рыхлых структур фибрина в межворсинчатом пространстве;
- появления в структуре фибринозного экссудата ПЯЛ;
- десквамативно-дистрофических изменений хориального эпителия с адгезией повреждённых ворсин хориона;
- формирования воспалительных инфарктов.

Воспалительный процесс III (пуповинной) стадии был представлен экссудативным фуникулитом. Диагноз фуникулита выставлялся при наличии миграции лейкоцитов (ПЯЛ, лимфоцитарные и моноцитарные элементы крови плода) из проходящих в пуповине магистральных сосудов. Воспалительный процесс включал в себя застойное полнокровие, отёк стенки и дискомплексацию гладкомышечных слоёв, краевое стояние лейкоцитов, дезорганизацию эндотелиальной выстилки, миграцию лейкоцитов через сосудистую стенку в вартонов студень. По результатам исследования экссудативный фуникулит разделяли на три последовательно развивающиеся стадии [117]:

1. Сосудистый фуникулит: миграция лейкоцитов ограничивается стенкой сосудов.
2. Сосудисто-стромальный фуникулит: лейкоциты определяются в стенке сосудов и в прилежащих тканях пуповины.
3. Диффузный фуникулит: лейкоциты на большом протяжении инфильтрируют вартонов студень.

Гематогенное поражение плаценты диагностировалось при выявлении острого или хронического продуктивного виллузита, специфическими признаками которого являлись: гипертрофические и гиперпластические изменения клеток стромы, появление в ней лимфоидных элементов, пролиферация капилляров, наличие эритробластов в просвете центральных и периферических сосудов, десквамативные изменения хориального эпителия, тотальный некроз ворсин, фиброзированные стромы ворсин. При микроскопическом исследовании выявлялись специфические признаки определенного микроорганизма: токсоплазменные цисты среди клеток стромы и в трофобласте; эндovasкулит,

тромбоз сосудов, обызвествление тромбов и стенок сосудов, очаговые некрозы децидуальной ткани, лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация при герпетической инфекции. В этих случаях этиология вирусного плацентита в дальнейшем подтверждалось при проведении иммуноцитохимического исследования.

Так при поражении плаценты вирусом гриппа, в базальной пластине, эпителии ворсин, амниотических оболочках появляются крупные клетки со слабоацидофильной цитоплазмой (гриппозные клетки), пролиферация и гипертрофия клеток стромы ворсин, цитотрофобласта и эндотелиоцитов (фибробластическая реакция), отложение фибрина в интервиллезном пространстве. При парагриппе доминируют процессы пролиферации, которые сопровождаются появлением двухъядерных клеток в базальной пластине, образованием многоядерных разрастаний на поверхности ворсин, дистрофическими изменениями в строме ворсин на фоне отека. При РС-инфекции в плаценте и плодных оболочках появляются многоядерные симпласты, на поверхности ворсин и в хориальной пластинке – сосочковые разрастания. При поражении плаценты аденовирусом происходит появление крупных клеток с большим резко гиперхромным ядром. Характерной особенностью, при этом, является способность пораженных клеток к делению.

Наиболее распространенный вирус, вызывающий гематогенное поражение последа - Human herpesvirus, обуславливает гигантоклеточный метаморфоз с постепенным усилением гиперхроматоза ядер и появлением ободка просветления вокруг ядра. В дальнейшем пораженные клетки подвергаются ацидофильному некрозу, что особенно заметно в базальной пластинке и экстраплацентарных оболочках. Поражение особенно выражено в хориальном эпителии, где преобладают процессы некроза, и в сосудах, где выражен тромбоз. Кроме того, имеют место инфильтраты из лимфоцитов, которые подвергаются мелкоглыбчатому распаду [401].

При цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции в строме ворсин и эндотелии выявлялись патогномичные цитомегалы, а также лимфоцитарные инфильтраты, иногда с примесью плазмоцитов. При поражении Human Herpesvirus 4 выявлялись клетки с гиперхромными ядрами со слабыми оксифильными включениями, лимфоцитарная инфильтрация с примесью макрофагов. Поражение Human herpesvirus 1, 2 диагностировалось на основании выявления лимфоцитарно-гистиоцитарной инфильтрации в ворсинчатом хорионе и базальной пластинке, с формированием гранулем с некрозами в центре.

Поражение плаценты ретровирусами, в частности вирусом иммунодефицита человека, диагностировалось на основании появления в плаценте крупных клеток со светлыми ядрами, значительной лимфоцитарно-гистиоцитарной реакции.

Диагноз микоплазменного ХД морфологически устанавливался при выявлении увеличенных клеток с вакуолями, в которых содержатся ШИК-положительные возбудители. В дальнейшем пораженные клетки подвергаются колликвационному некрозу, обширные некрозы, в основном локализуются в базальной пластинке и экстраплацентарных оболочках. Вокруг пораженных участков формируются лимфоцитарные инфильтраты с примесью лейкоцитов. Характерными являются значительные расстройства кровообращения: в результате развития васкулита с образованием тромбов и отложением кальция, формируются кровоизлияния различной локализации и тромбоз межворсинкового пространства.

Хламидийный ХД устанавливался при выявлении мелких вакуолей, содержащих возбудителей (тельца Провачека и Гальбердштедтера) на фоне выраженной воспалительной инфильтрации, которая носит полиморфный характер (лимфоциты, макрофаги, лейкоциты). В дальнейшем экссудат подвергается распаду с образованием сероватых хлопьев («раскрывшийся зонтик») [401].

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.

Иммуноморфологическое исследование образцов центрального и периферического отделов плаценты проводили на криостатных срезах [117] с использованием метода прямой и непрямой иммунофлюоресценции.

Для идентификации классов иммуноглобулинов IgM и G применялись моноспецифические сыворотки. После окраски препаратов люминесцирующими сыворотками проводилась их просушка при комнатной температуре с дальнейшим осмотром в люминесцентном микроскопе и фотографированием.

Морфометрическое исследование проводили с использованием микроскопа Leica TCS SPE (Германия/Швейцария). Фотосъемку проводили на увеличении 400× (окуляр 10×, объектив 40×) с полным закрытием апертурной диафрагмы, при поднятом конденсоре, в режиме Photo, время экспозиции 1/20 с, чувствительность камеры – максимальная, размер изображения 1280×1024 пикселей, графический формат изображения JPEG. Из фотосъемки исключались поля зрения, содержащие дефекты ткани, дефекты окрашивания и артефакты. В каждом случае анализировали 5 полей зрения.

Лабораторное исследование остаточной плацентарной крови выполнялось по унифицированной методике, принятой в клинической лабораторной диагностике [193], и включало в себя клинический и биохимический анализы. Определение показателей лейкограммы заключалось в подсчете общего количества лейкоцитов остаточной плацентарной крови и лейкоцитарной формулы, что позволяет определить степень участия плода в воспалительном процессе. Биохимический анализ крови проводился по общепринятой методике, при этом определялись уровни глюкозы и продуктов азотистого обмена остаточной плацентарной крови. Также проводилось определение содержания иммуноглобулинов с целью уточнения наличия и стадии развития внутриутробных инфекций.

Для выявления антигенов возбудителей инфекционного процесса в мазках-соскобах фето-плацентарного комплекса применяли метод флюоресцирующих антител в виде реакции прямой и непрямой иммунофлюоресценции. При иммунофлюоресцентной диагностике возможно выявление антигенов Chlamidia

trachomatis, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, Human herpesvirus, Rubella virus, Cytomegalovirus. Использовали диагностические тест-системы производства московских предприятий «Ниармедикплюс» и «Лабдиагностика» и флюоресцирующие иммуноглобулины для быстрой диагностики респираторных инфекций, выпускаемые ПИДП НИИ гриппа СПб. Иммуноферментный анализ применяли с целью подтверждения положительного результата иммунофлюоресцентного исследования в тех случаях, когда в мазке-соскобе тканей последа были обнаружены антигены *Chlamidia trachomatis*. Определение титров специфических иммуноглобулинов М и G к *Chlamidia trachomatis* в сыворотке крови методом непрямого твердофазного анализа проводили с использованием тест-систем «ИммуноКомб» производства «Ордженикс» (Израиль).

Патологоанатомическое вскрытие плодов и новорожденных проводились по стандартной методике [2, 3].

Результаты проведенного исследования заносились в стандартный протокол патологоанатомического исследования, который включал в себя следующие разделы: паспортная часть, клинические данные (с перечислением всех прижизненных лабораторных и инструментальных исследований, примененных препаратов, перелитых препаратов крови и др.), сведения о перенесенных операциях и пособиях, характеристика проведенных реанимационных мероприятий. В тексте протокола подробно излагались все изменения, обнаруженные при вскрытии трупа и описанием области оперативного вмешательства, состояния швов, анастомозов, культей и т.д.

После завершения патологоанатомического исследования проводилось цитологическое исследование мазков-отпечатков, гистологическое исследование органов и тканей, иммуноцитохимическое, вирусологическое и бактериологическое исследование (в том числе посевы с катетеров, зондов и интубационных трубок) [293].

На основании данных патологоанатомического исследования формулировался патологоанатомический диагноз с выделением: основного заболевания, осложнений основного заболевания, сопутствующих заболеваний, операций и реанимационных пособий [293].

При этом в большинстве случаев основное заболевание было единственным, само по себе или вследствие своих осложнений явившееся причиной летального исхода. Данное заболевание приводило к необратимым изменениям в жизненно важных органах, при этом непосредственной причиной смерти могло быть как основное заболевание, так и его осложнения. В случае смерти в раннем неонатальном периоде после перенесенных операций или при наличии АР, у ряда детей причиной смерти было установлено комбинированное заболевание. Комбинированными считались несколько заболеваний, которые могли как находиться друг с другом в этиопатогенетической связи, так и развиваться независимо друг от друга, но в равной степени влиять на возникновение летального исхода. Обычно комбинированное заболевание включало 2 и более самостоятельных заболеваний, каждое из которых являлось нозологической единицей и само по себе или через свои осложнения могло приводить к летальному исходу [293].

Осложнениями основного заболевания указывались патологические процессы и синдромы, усугублявшие его течение и патогенетически связанные с ним.

Сопутствующими являлись заболевания, этиологически и патогенетически не связанные с основным заболеванием и не оказывавшие существенного влияния на летальный исход.

Положения, выносимые на защиту

1. В структуре причин перинатальных потерь, сформулированных в медицинских информационно-аналитических центрах, основными являются внутриутробная гипоксия плода и асфиксия при родах, то есть состояния,

являющиеся симптомом или осложнением основного заболевания, диагноз которого формулируется только в патологоанатомическом заключении. При этом комплексный анализ клинических и патоморфологических данных, основной причиной перинатальных потерь (в 60% случаев) определил внутриутробную инфекцию.

2. В соответствии с результатами комплексного анализа, проведенного с учетом клинических и патоморфологических данных, основной причиной перинатальных потерь (60% случаев) является инфекционное поражение плода. При антенатальных потерях основную роль (42%) играет вирусная инфекция, при интранатальных - бактериальная (23%), при ранних неонатальных вирусная (24% случаев) и вирусно-бактериальная инфекция (18% случаев). Основным резервом снижения перинатальных потерь является своевременная диагностика и лечение у беременных женщин и новорожденных детей инфекционной патологии, вызванной наиболее часто встречающимися возбудителями (Human herpesvirus, Cytomegalovirus, Chlamydia trachomatis, Toxoplasma gondii и условно-патогенной бактериальной флорой).

3. Основными статистически значимыми факторами высокого риска перинатальных потерь у беременных женщин являются: гемоконтактные инфекции ($p < 0,000$), рост условно патогенных микроорганизмов в посевах из цервикального канала ($p < 0,000$), гипертоническая болезнь и артериальная гипертензия ($p < 0,000$), нарушения углеводного обмена ($p < 0,000$), трихомониаз ($p < 0,000$). Разработанная система прогностических акушерских моделей «Комплекс прогнозирования перинатальных потерь», учитывает эти факторы и позволяет выделить группу высокого риска с высокой чувствительностью (72-91%) и специфичностью (82-99%).

4. Разработанная статистически значимая ($p = 0,001$) высокоинформативная (83%) модель прогнозирования риска преждевременных родов (специфичность - возможность прогнозировать рождение доношенного ребенка - 96%, чувствительность - возможность прогнозировать рождение недоношенного

ребенка - 40%), позволяет снизить раннюю неонатальную смертность за счет своевременной профилактики преждевременных родов.

5. Причиной смерти 60% новорожденных, прооперированных в перинатальном периоде, является инфекционная патология (вирусная бактериальная, вирусно-бактериальная), которая утяжеляет течение послеоперационного периода и увеличивает количество осложнений основного заболевания.

6. Разработанная методика двухэтапного исследования последа, 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). 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 (σ) – 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, χ^2 , χ^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 материала проводилась с использованием метода дискриминантного анализа. Достоверность полученной информации оценивается по статистической значимости модели, которая должна обладать не менее чем 95% надежностью ($p < 0,05$), а также точностью диагностики (относительной частоте правильного отнесения объектов наблюдений к своей группе) 70% и более.

Данные описывались согласно рекомендациям, изложенным в документе «Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанном Международным комитетом редакторов медицинских журналов (2006). Материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на ученом совете и проблемной комиссии ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова" МО РФ.

По теме диссертации опубликовано 56 научно-методических работ, в том числе 26 статей в рецензируемых журналах, получены патент и 5 свидетельств о государственной регистрации баз данных, внедрены 2 рационализаторских предложения.

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, 2009; 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); VI Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (СПб, 2020), II республиканской научно-практической конференции «Вспомогательные репродуктивные технологии: проблемы и перспективы» (Республика Беларусь, Витебск, 2020), научно-практической конференции (сборах) главных специалистов-гинекологов медицинской службы ВС РФ (СПб, 2021), VI Всероссийской конференции "Гемостаз, тромбоз и репродукция" (СПб, 2022), 4-ом Всероссийском научно-практическом конгрессе с международным участием «Инновации в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (СПб, 2023).

Результаты исследования внедрены в работу клиники и в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии ВМедА имени С.М.Кирова МО РФ, в работу клиники и в учебный процесс кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, в работу Перинатального центра ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет» Минздрава России, СПб ГБУЗ «Родильный дом №13», СПб ГБУЗ «Родильный дом №16», ГБУЗ «Всеволожская клиническая межрайонная больница» «Всеволожский родильный дом».

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 самостоятельно провел подбор пациенток, оценку клинической документации, УЗИ и статистическую обработку материала. Участие в обработке первичного

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

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности «Акушерство и гинекология» по следующим направлениям исследований:

3. Перинатальный период жизни ребенка.
4. Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний.
6. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности «Педиатрия» по следующим направлениям исследований:

3. Физиология и патология детей периода новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И ДИАГНОСТИКИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОТЕРЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Анализ причин перинатальной смерти, возможность прогнозирования перинатальных потерь

Вопрос о причинах, структуре и методах прогнозирования перинатальных потерь крайне актуален [118, 207, 260, 265, 339, 420], однако систематизированных данных, особенно за последнее время, практически нет. В литературе встречается два принципиально разных подхода к этой проблеме: одни авторы [63, 118, 207, 260, 270] рассматривают именно «перинатальные потери», подчеркивая единство этиологии и патогенеза смерти плода и новорожденного вне зависимости от ее времени. Другие авторы [99, 214, 339, 425, 438] разделяют перинатальные потери на антенатальные, интранатальные и ранние неонатальные, с учетом разной этиологии и патогенеза этих процессов.

Перинатальная смертность (ПС) является одним из важнейших объективных критериев работы акушерской службы на всех этапах: амбулаторном (в ЖК), стационарном (дородовой госпитализации и родовспоможения), включая этап оказания экстренной, в том числе реанимационной помощи недоношенным детям [63, 98, 207, 270, 339, 420]. Также показатель ПС характеризует социальную обстановку в обществе [265, 318, 326, 424] и работу всей системы здравоохранения [91, 103, 199, 259, 448], в том числе педиатрической службы с её возможностями по выхаживанию глубоко недоношенных детей и детей с врожденными АР [41, 45, 254, 286, 296]. В течение многих лет идет анализ причин ПС [96, 120, 380, 404], однако в большинстве исследований количество представленных случаев невелико - от 30 до 50, что затрудняет проведение статистического анализа [125, 316, 385].

В 90-х годах в России резко снизилась рождаемость, одновременно повысились материнская и перинатальная смертность [407]. Причем, при сопоставлении показателей рождаемости с уровнем материнской, перинатальной и младенческой

смертности выявлена обратная зависимость, то есть чем меньше рождаемость, тем выше смертность.

За последние 20 лет (2001-2022 годы) ПС имеет тенденцию к снижению в основном за счет ранней неонатальной смертности (в 5 раз), при этом количество мертворождений относительно стабильно (Таблица 3) [161, 356]. Подобная ситуация свидетельствует об улучшении качества оказания стационарной акушерской и педиатрической помощи: родовспоможения, реанимационного пособия новорожденным, в том числе недоношенным с низкой и экстремально низкой массой тела. В стране организована детская реанимационная служба, круглосуточные дежурства неонатологов во всех родовспомогательных учреждениях, обеспечено присутствие неонатолога на всех родах, создана этапная система выхаживания недоношенных детей и т.д. [68, 71, 362, 386]. В литературе представлены различающиеся данные по удельному весу антенатальных потерь (48,3-77,9%) в структуре ПС, в зависимости от региона и уровня оказания стационарной медицинской помощи [59, 97, 125, 407, 416].

Проблеме ранней неонатальной смертности были посвящены многочисленные исследования, публикации, научные конференции [173, 263, 475, 499]. Ряд авторов связывает ее снижение с увеличением числа родоразрешений путем операции кесарева сечения [407]. Однако другие авторы [28, 521, 528, 537], считают, что увеличение частоты оперативного родоразрешения более чем в 10% случаев нецелесообразно и не улучшает статистических показателей.

В отчете об основных показателях деятельности акушерско-гинекологической службы, выпущенном в 2005 году [433], были выделены основные причины смерти плодов и новорожденных. В нем использовались данные официальной отчетной годовой Формы №32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам», утвержденной постановлением Госкомстата России №49 от 29.09.1999 г., с последующими изменениями [10].

Таблица 3 - Динамика рождаемости и ПС за 2001-2022 годы (Росстат)

Показатели	2001	2005	2010	2012	2015	2020	2021	2022
Рождаемость на 1000 населения	8,7	10,4	12,3	12,6	13,3	9,8	9,6	8,9
ПС, ‰	12,8	10,2	7,37	9,98	8,29	7,25	7,32	6,76
Ранняя неонатальная смертность, ‰	6,2	4,5	2,75	3,64	2,43	1,59	1,56	1,33
Мертворождаемость, ‰	6,6	5,7	4,62	6,34	5,87	5,67	5,77	5,34

В этом же отчете [433] была разработана система терминов: «состояния, не связанные с беременностью», «осложнения беременности», «осложнения со стороны плаценты, пуповины и плодных оболочек», «осложнения родов и родоразрешения»; «вредные влияния, передающиеся через плаценту или грудное молоко». При этом отмечалось, что примерно в четверти случаев причин, связанных с состоянием матери, установить не удастся. Такой высокий показатель неустановленных причин может говорить о двух возможных проблемах. Во-первых, об отсутствии объективного анализа каждого конкретного случая [407, 433], во-вторых, о крайне низком уровне оказания акушерской помощи, когда у практически здоровой женщины в родах без видимых причин гибнет ребенок [398]. Ряд авторов выделяет в отдельную группу причин ятрогенные [100].

Ниже приведена классификация причин перинатальной смерти, выявленных при патологоанатомическом исследовании [116].

1. Острое нарушение плодово-плацентарного кровотока (отслойка плаценты, кровотечение любого генеза у матери и т.д.).
2. Восходящее инфицирование плода и последа.
3. Гематогенное инфицирование плода и последа.
4. Нарушение кровотока в пуповине (тромбоз пуповины, истинные узлы пуповины, абсолютно короткая пуповина и т.д.).

5. Декомпенсация ХПН.

Эта классификация позволяет четко разделить все смерти по их этиологии и не оставляет вопросов и заключений, типа «смерть с неизвестными причинами» или «смерть, от внутриутробной гипоксии» [116].

При наличии острого нарушения плодово-плацентарного кровотока смерть плода наступает «остро» - в течение нескольких минут, иногда практически на фоне «полного здоровья». Наиболее частой причиной острого нарушения плодово-плацентарного кровотока является преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), с нарушением связи между стенкой матки и плацентой, и кровотечением из плацентарной площадки. Нарушается газообмен между кровью матери и плода, плод гибнет от острой гипоксии. Все остальные причины ведут к развитию нарушений жизнедеятельности плода постепенно, в течение часов или даже суток. Смерть плода при этом происходит чаще всего вне лечебного учреждения, часто незаметно для женщины [116, 531].

При анализе проблемы антенатальной смерти плода исследователи ставят перед собой различные цели. Одни авторы проводят ретроспективный анализ её причин. Результат таких исследований - выработка общих рекомендаций по воздействию на эти причины [65, 162, 277]. Другие авторы поднимают вопрос о возможностях своевременной диагностики критических состояний плода с проведением экстренного оперативного родоразрешения [325, 542], применением оперативного родоразрешения всем пациенткам с диагностированной патологией плода для снижения перинатальной смертности [203, 546], необходимости разработки методов диагностики критического состояния плода, критериев «безуспешности лечения» и показаний к экстренному родоразрешению [148]. Однако, проведение оперативного родоразрешения по показаниям со стороны плода, особенно находящегося в критическом состоянии, это спорный вопрос, в первую очередь из-за того, что во время и после оперативного родоразрешения появляется риск осложнений, ведущих к ухудшению состояния здоровья женщины перед последующими родами, а возможно и к смерти матери [28]. Снижение частоты

антенатальных потерь приведет в конечном итоге к увеличению частоты ранней неонатальной смертности, так как ребенок с высокой степенью вероятности все равно погибнет, но уже внеутробно.

1.2. Этиология перинатальных потерь

При анализе причин ПС (особенно антенатальной) практически все авторы основной причиной считают ХПН (71%). Все заболевания матери и осложнения беременности приводят к развитию ХПН, которая и ведет к антенатальной смерти [60, 164, 233, 240]. При этом, каждое конкретно взятое заболевание или осложнение беременности, вызвав ХПН, может и не приводить к фатальным последствиям, но их сочетание запускает каскад патологических изменений, ведущих в том числе и к смерти плода [74, 254]. Соответственно, основной путь снижения антенатальной смертности - своевременная диагностика и лечение ХПН [125].

Факторами, способствующими перинатальным потерям, называли и возраст [406], и профессиональные вредности (в частности работа с вредными и токсическими веществами) [266], и неблагоприятную ситуацию в семье (отсутствие зарегистрированного брака, развод, одиночество будущей мамы) [265]. Также к факторам риска перинатальных потерь относят неблагоприятные жилищно-бытовые условия [266], вредные привычки у беременной женщины (курение, употребление алкоголя и наркотических веществ) [264], нерегулярное посещение акушера-гинеколога при беременности [265]. В целом, антенатальная смерть плода чаще происходит у социально неблагополучных беременных [212, 440].

Из заболеваний матери, не связанных с беременностью, наибольшую роль в этиологии перинатальных потерь, отводят заболеваниям сердечно-сосудистой системы (ССС) [144], что связано с их высокой распространенностью в популяции женщин детородного возраста (40,4%) [452]. Частота гипертонической болезни (ГБ) в популяции беременных женщин достигает 4-9% [55, 73, 397, 457]. Кроме

того, на фоне заболеваний ССС резко возрастает частота преэклампсии (36-86%) [136, 144, 198, 240, 396, 457]. Столь значительный разброс частоты преэклампсии объясняется различными интерпретациями гипертензивных состояний при беременности разными авторами [73]. Патология ССС и ГБ приводят к развитию ХПН в 45-85% [144, 397].

Другим фактором, провоцирующим ХПН, является такая социально значимая патология, как анемия. Причиной анемии является не только недостаток железа, связанный с его повышенным потреблением плодом, но и фоновое недостаточное питание матери, которое характерно для женщин из малообеспеченных слоев населения [151]. Именно поэтому, ВОЗ рассматривает анемию беременных как критерий социального благополучия общества и маркер качества жизни населения [406]. Во время беременности анемия диагностируется в 42% и вызывает комплекс гипоксических расстройств в организме матери и плода, провоцирует развитие ХПН и ее осложнений. Существование плода в условиях анемии во время всего пренатального периода приводит к формированию тяжелых поражений всех органов ребенка, включая ЦНС, что в дальнейшем проявляется в виде энцефалопатии гипоксического генеза, а также выраженной анемии детей первого года жизни вследствие угнетенного эритропоэза [66, 70, 380, 461, 540].

Из инфекционных заболеваний матери авторы особую роль отводят перенесенным в анамнезе детским инфекциям (ветряной оспе, кори, эпидемическому паротиту), а также сифилису, фиксируя их выраженное влияние на ПС [248, 264].

Авторы отмечают у женщин с перинатальными потерями такие особенности сексуального поведения, как раннее начало половой жизни, повышенную гинекологическую заболеваемость (хронические воспалительные заболевания, аномалии развития матки, бесплодие) [92, 96, 380, 391, 464]. Среди инфекций полового тракта наиболее часто встречались кандидоз, хламидиоз, трихомониаз [97, 265, 380].

При анализе репродуктивного анамнеза этой группы отмечено, что наибольший

риск перинатальных потерь отмечается при I, а также IV и последующих родах. Из осложнений беременности наиболее часто встречались вульвовагиниты, бактериурия, преэклампсия, острая плацентарная недостаточность [92, 264, 380, 391, 464]. При анализе этих данных необходимо учитывать, что, например, острая плацентарная недостаточность при ПОНРП, это не фактор, способствующий перинатальной потере, а ее непосредственная причина. С другой стороны, такая патология, как ХПН зачастую диагностируется в родовспомогательном учреждении, куда обращается беременная с антенатальной смертью плода, вне зависимости от того, был ли этот диагноз установлен ранее или нет. Диагноз ХПН удобен врачу стационара тем, что до выписки из стационара не требует гистологической верификации, позволяет объяснить женщине причину смерти ее ребенка, уменьшить количество претензий со стороны пациентки и ее родственников. Одним из механизмов развития антенатальной смерти, особенно внезапной, считают развитие жизнеугрожающей аритмии [212], которая, скорее всего, является симптомом поражения сердца, в частности ритмогенной зоны, при вирусном миокардите [191]. Однако, аритмия появляется в терминальной стадии и ее выявление не поможет предотвратить антенатальную смерть [408].

Наиболее частыми осложнениями родов являются внутриутробная гипоксия, обвитие пуповины, выпадение пуповины, преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ) [92, 264, 380, 391, 464, 428]. Также, перинатальные потери чаще встречаются при преждевременных родах [157, 228, 267].

Таким образом, все вышперечисленные факторы ведут к одному и тому же патогенетическому механизму: развитию внутриутробной гипоксии, приводящей к антенатальной смерти [83, 157, 368, 375, 454].

1.3. Диагностика антенатальной смерти плода

Констатация смерти у любого человека в любом возрасте при любых обстоятельствах является сложным и ответственным действием, требующим от

врача определенных знаний и навыков. Зачастую при этом необходимо соответствующее техническое оснащение, позволяющее подтвердить необратимое прекращение жизненно важных функций организма - дыхания и сердцебиения, а в случае биологической смерти - смерть мозга [1]. У новорожденного ребенка смерть констатируется при отсутствии сердцебиения по истечении 10 минут с начала проведения реанимационных мероприятий (ИВЛ, массажа сердца, введения лекарственных препаратов) [2, 26]. Процесс естественной смерти у человека, в том числе новорожденного, обычно занимает определенное время и включает агональное состояние, клиническую смерть и биологическую смерть [1]. Длительность этих состояний различна у разных людей в зависимости от заболеваний и патологических состояний, которые приводят к смерти [268], поэтому у любого человека, в том числе новорожденного ребенка, реанимационные мероприятия начинаются в агональной стадии и проводятся в течение 30 минут [2].

Внутриутробная смерть плода происходит в иных условиях и по иным причинам, чем умирание человека во внеутробном периоде. Плод внутриутробно всегда умирает от остановки сердца, тогда как внеутробно человек может умереть и от остановки дыхания (при сохраненных в течении какого-то времени сердечных сокращениях). Плод сохраняет жизнеспособность при отсутствии мозга, легких, почек и т.д.

Сам процесс умирания плода, возможно, имеет определенную протяженность во времени в связи с эволюционной приспособленностью к существованию в условиях гипоксии и возможностью длительно существовать за счет анаэробного гликолиза. Из-за этого смерть плода, чаще всего, наступает незаметно для матери и врача, обычно не сопровождается болезненными симптомами и вообще какими-либо проявлениями, что исключает не только возможность своевременного оказания медицинской помощи, но и нередко приводит к поздней диагностике самого факта антенатальной смерти плода [104].

Диагноз внутриутробной смерти обычно ставится на основании жалоб женщины на отсутствие шевелений плода. Однако, эта жалоба встречается

достаточно часто у женщин с нормальным внутриутробным состоянием плода, например, накануне родов. И наоборот, женщина часто продолжает ощущать шевеления плода даже после его смерти. Это ощущение ложного шевеления обычно сохраняется до тех пор, пока не произойдет выраженное уменьшение количества околоплодных вод (обычно через 2-3 суток после смерти). Диагноз подтверждается при проведении УЗИ: изменения при антенатальной смерти соответствуют изменениям, которые идут в плоде и окружающих его тканях и зависят от давности смерти. Поэтому при проведении УЗИ можно опираться на данные, описанные при аутопсийных исследованиях плодов [3, 32]. Согласно этим документам, определение гестационного срока рекомендовано определять анамнестически и на основании документации. Также можно ориентироваться на массу и рост плода, а если плод мацерирован, то на длину диафиза бедренной кости. Аналогично, срок беременности лучше всего определять анамнестически по данным документации, а при невозможности - по УЗ-размерам диафизов трубчатых костей (плечевой и бедренной). В первые сутки после смерти плода можно использовать размеры головки и живота плода, однако, в дальнейшем произойдут аутолитические изменения и снижение количества околоплодных вод, которые затруднят эти измерения. Посмертные изменения плода зависят от срока давности смерти, причины смерти и предшествующих прижизненных изменений. В среднем они начинаются через 24 часа после смерти. В срок от 24 до 48 часов (в течение II суток) в теле плода нарушается отток жидкости, что проявляется в виде отека тканей и появления выпота во всех полостях: асцита, гидроторакса, гидроперикарда, двойного контура головки, увеличения шейной складки. Данные изменения могут ошибочно расцениваться как АР (гигрома шеи, спинномозговая грыжа, опухоли брюшной полости). После 48 часов в органах и тканях плода происходят аутолитические изменения, что сопровождается утратой структуры органов. Через 4-5 дней после внутриутробной смерти, происходит изменение формы головки, смещение и черепицеобразное захождение костей черепа, параллельно идет отслаивание надкостницы, что может ошибочно приниматься за

гидроцефалию. Одновременно идет процесс уменьшения количества околоплодных вод, что через несколько суток приводит к выраженному маловодию, которое еще больше затрудняет процесс визуализации [104].

В настоящее время идет активная дискуссия о сопоставлении методов классической аутопсии и виртопсии [127, 388]. Классическая аутопсия (вскрытие трупа) является основным методом, используемым при проведении патологоанатомических исследований для установления причины смерти, наличия заболеваний и решения других вопросов, интересующих медицинских работников [388]. Родственники нередко отказываются от проведения аутопсии, ссылаясь на волеизъявление умершего или религиозные запреты (особенно в регионах, исповедующих ислам) [388]. С конца прошлого века в практике патологоанатомов и судебно-медицинских экспертов используются методы УЗ диагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии: введен термин – «виртуальная аутопсия» (виртопсия) – построение послойного трехмерного изображения трупа без классической аутопсии. Преимущества виртопсии: повышается наглядность и доказательность исследований трупа; появляется возможность детально установить механизм патологических состояний, повышается инфекционная безопасность персонала. Совпадение результатов виртопсии и традиционной аутопсии у взрослых составляет примерно 80%. Описана методика УЗИ мертворожденного, с целью выявления АР [555].

1.4. Строение плаценты в норме и при патологии

Плацента – важнейший провизорный орган, обеспечивающий рост и развитие плода, снабжение его кислородом и питательными веществами, а также выведение его продуктов обмена. Своих максимальных размеров и функциональной зрелости плацента достигает к 36-й неделе беременности. В течение последнего месяца рост плода происходит без увеличения массы плаценты [293, 336].

По мере увеличения срока беременности в плаценте происходят

морфологические изменения, тесно связанные с изменением ее функции: снижение антикоагулянтных свойств эпителия ворсин приводит к отложению фибрина и тромбообразованию, что ведет к гибели участка ворсины. Вокруг погибших ворсин, пропитанных тромботическими массами, откладывается фибриноид, на измененных участках децидуальной и хориальной оболочек происходит отложение солей кальция. Подобные изменения в плаценте называют инволютивно-дистрофическими, подчеркивая физиологический характер этого процесса. В ряде случаев, эти же изменения ошибочно называют старением плаценты [117].

Основной физиологический атрофический процесс в плаценте - метаболическое обызвествление - скопление солей кальция в отдельных областях ворсин плаценты [255]: в I и II триместре средняя концентрация кальция в плацентарной ткани составляет около 4 мг/г, а в конце беременности она достигает величины 10 мг/г и более, увеличиваясь в 2,5 раза, что объясняется завершением минерализации костей плода. При этом, существует и дистрофическое вторичное обызвествление патологических элементов (фибринозного экссудата, некротизированных ворсин), которое развивается как исход воспаления в любом сроке беременности. В зависимости от компенсаторных возможностей происходит полная или неполная регенерация плаценты [401]. При полной регенерации, которая характерна для первой половины беременности, очаг некроза полностью замещается плацентарной тканью. При неполной регенерации участок поврежденной ткани не восстанавливается, на его месте разрастается соединительная ткань (склероз, фиброз, кальцификация), восстановление его функций обеспечивают соседние участки за счет гиперплазии клеток (во второй половине беременности).

Отдельно выделялись компенсаторно-приспособительные реакции плаценты, которые - важно отличать как от процессов нормального развития плаценты (инволютивно-дистрофических процессов, характерных для доношенной беременности), так и от необратимых патологических изменений. Компенсаторно-приспособительные реакции [323] - сложный динамический процесс адаптации,

включающий изменения на субклеточном, клеточном и тканевом уровнях и направленный на поддержание гомеостаза фето-плацентарной системы в соответствии с потребностями плода. Причем наиболее интенсивные компенсаторно-приспособительные реакции наблюдаются при неосложнённом течении беременности, и наоборот, в условиях патологии со стороны женщины или плода эти реакции обычно выражены в значительно меньшей степени.

В нормальной плаценте с компенсаторными реакциями более 50% составляют ворсины с умеренной васкуляризацией (в одной терминальной ворсине содержится 3-5 капилляров). Ворсины с избыточной васкуляризацией (содержат более 5 капилляров) и ворсины, не содержащие сосудов, составляют примерно по 10-15% от общего числа. В дальнейшем реактивная гиперемия может переходить в разрастание капиллярных петель с формированием сложных сосудистых клубочков, которые полностью замещают строму - терминальный ангиоматоз плаценты. При выявлении максимально выраженного процесса используется специальный термин - хорангиоз.

Косвенным признаком реализации компенсаторно-приспособительных механизмов в плаценте являются ее размеры, масса и массометрические индексы. Отставание массы плаценты от средних показателей гестационной нормы расценивали как отсутствие приспособительных возможностей.

В плаценте возможны и патологические изменения, которые происходят в незрелой плаценте и приводят к развитию ХПН. Причиной этих изменений, как правило, являются гипоксия и гипогликемия области плацентарного ложа. В результате патологических реакций формируется преждевременное или замедленное созревание плаценты, функции плаценты по обеспечению плода кислородом и питательными веществами снижаются, развивается ХПН [279]. Плод начинает существовать в условиях нарушенного гомеостаза, что приводит к развитию ЗРП [185, 302, 382, 509].

В настоящее время используется классификация Радзинского В. Е. [343] по стадии развития компенсаторно-приспособительных реакций: компенсированная,

субкомпенсированная и декомпенсированная ХПН. При компенсированной ХПН происходит стимуляция всех видов адаптационных реакций, которые обеспечивают прогрессирование беременности и, в дальнейшем, рождение здорового ребенка. Для субкомпенсированной ХПН характерно предельное напряжение компенсаторно-приспособительных механизмов, что не исключает прогрессирования беременности и рождения здорового плода, однако повышает риск возникновения осложнений для плода и новорожденного. При декомпенсированной ХПН происходит срыв компенсаторно-приспособительных механизмов, в плаценте идут необратимые морфофункциональные нарушения, которые приводят к ЗРП, гипоксии, вплоть до смерти [130, 343].

При этом, наличие не просто жизнеспособного, а именно здорового плода говорит о вполне благоприятных условиях внутриутробного существования и, следовательно, исключает клинически значимую ХПН. То есть, отождествление компенсаторно-приспособительных реакций, обеспечивающих соответствие плаценты потребностям плода в каждой конкретной ситуации, с патологическими процессами, способными повлечь за собой определенные отклонения в состоянии плода, вплоть до его смерти, не имеет оснований. При патологических состояниях появляются реакции плода на недостаточное снабжение питательными веществами и кислородом [38, 131, 133, 343, 502, 506]. Эти реакции могут быть транзиторными при кратковременном нарушении функции плаценты (увеличение частоты сердечных сокращений, отхождение мекония) или органическими (ЗРП, анемия, кардиомегалия) при выраженных структурных изменениях плаценты [107, 117].

При развитии воспалительного процесса в пуповине сохранение жизнеспособности плода возможно только при начальных проявлениях поражения пуповины. Вовлечение в патологический процесс и сосудов и стромы пуповины (диффузный фуникулит) может приводить к острому нарушению кровотока через пуповину и внутриутробной смерти. Этот процесс сопровождался выраженным отеком стенки артерий пуповины, расслоением лейомиоцитов и, как результат, нарушением сократительного тонуса сосуда: артерии визуализировались как

растянутые кровью сосуды с истончённой стенкой и сглаженным рельефом интимы, что делало их схожими с полнокровной и растянутой веной. При антенатальной смерти в изменённых сосудах пуповины фиксировались тромбы.

Развитие экссудативного фуникулита возможно лишь при наличии живого плода; так как после прекращения сердечной деятельности в пуповине прекращается реакция на присутствие бактерий в плаценте, оболочках и сохранившейся околоплодной жидкости, при этом в оболочках может прогрессировать воспалительный процесс, вызванный внутриоболочечным внедрением микробов. С этим связано достаточно частое сочетание гнойного мембранита и незначительного фуникулита при антенатальной смерти [107, 117].

1.5. Причины ранних неонатальных потерь и возможности их прогнозирования

Ранняя неонатальная смерть – смерть живорожденного ребенка в первые 168 часов внеутробной жизни, основной причиной которой является асфиксия новорожденного (МКБ-Х: P21) [63, 207, 218, 295, 385].

Асфиксия – неспособность новорожденного начать или поддерживать нормальное самостоятельное дыхание сразу после рождения вследствие нарушения оксигенации в родах [381]. Внутриутробная гипоксия и асфиксия новорожденного в течение многих лет находятся в центре внимания научных исследователей, связаны со высокой смертностью в неонатальном периоде и последующей инвалидизацией. Гипоксически-ишемическое повреждение ЦНС при рождении запускает каскад патофизиологических процессов, вызывающих апоптоз клеток. После перенесенной гипоксии происходит замедленный темп роста и ветвления капилляров головного мозга, что является причиной дальнейших дегенеративных изменения паренхимы мозга и нейроглии [287]. Ребенок, родившийся в асфиксии, особенно тяжелой, после первичной реанимации в большинстве случаев имеет ряд проблем, в том числе необратимых: поражение

ЦНС (вплоть до мозговой комы), дыхательные расстройства, гемодинамические нарушения, поражение почек [327].

В литературе представлены предпосылки к рождению ребенка в состоянии асфиксии: ОАА по абортам [86], отягощенный соматический анамнез по заболеваниям ССС и нарушению жирового обмена [64], поздняя явка в ЖК, наличие патологии плода, выявленной при УЗИ, поступление в акушерский стационар с «незрелыми» родовыми путями при доношенной беременности, высокая частота программированных родов и как следствие завершение родов оперативным путем и вакуум-экстракцией плода [62, 242, 306]. Рождение детей в состоянии асфиксии связывают с высоким уровнем внутрибрюшного давления у рожениц с ожирением [280, 306, 364].

Диагностика гипоксии плода во время беременности основывается в первую очередь на методах функциональной диагностики (доплерометрия, КТГ,) [132].

В родах гипоксия выявляется при регистрации нарушений сердечного ритма плода (аускультация, КТГ) [239, 501, 507]. Одним из возможных симптомов внутриутробной гипоксии плода может служить появление в околоплодных водах мекония. Еще в 1903 г. J. Whitridge Williams [560] впервые отметил, что выход мекония в околоплодные воды является следствием расслабления анального сфинктера на фоне гипоксии. При этом сам факт мекониального окрашивания вод не имеет четкой связи с состоянием плода после рождения [557], опасно развитие синдрома мекониальной аспирации, которое возможно при появлении патологических дыхательных движений на фоне наличия в водах мекония.

Кроме того, как острую гипоксию плода предлагается расценивать появление в околоплодных водах мекония в процессе родового акта на фоне изначально светлых вод [559]. Если уже в начале родов околоплодные воды окрашены меконием, ряд авторов предлагает проводить амниоинфузию – введение в амниотическую полость стерильного теплого физиологического раствора для снижения концентрации мекония в околоплодных водах [202].

Основным критерием оценки состояния новорожденного является оценка по

шкале Апгар [219], которая позволяет определить не только степень гипоксии, но и необходимость проведения реанимационных мероприятий. Об удовлетворительном состоянии ребенка свидетельствует оценка 8–10 баллов. Оценка по шкале Апгар в конце 1-й минуты 4-7 баллов указывает на асфиксию средней степени, которая характеризуется централизацией кровообращения той или иной степени, что сопровождается нарушениями функции всех органов и систем, в первую очередь ЦНС [15]: могут фиксироваться повышение нервно-рефлекторной возбудимости, угнетение нервно-рефлекторной деятельности, судорожный синдром, являющиеся показанием для перевода ребенка в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Однако в последнее время отношение к оценке 7 по шкале Апгар в конце первой минуты изменилось. Несмотря на то, что по МКБ-Х, данная оценка соответствует асфиксии средней и умеренной тяжести, выставлять этот диагноз признано нецелесообразным, поскольку оценка 7 баллов по шкале Апгар к концу первой минуты не является клинически и/или прогностически значимой [15]. Соответственно, в настоящем исследовании асфиксия средней и умеренной тяжести была диагностирована при оценке по шкале Апгар в конце 1 минуты 4-6 баллов.

Тяжелая асфиксия (оценка по шкале Апгар в конце 1-й минуты 0–3 балла) характеризуется тяжелым нарушением функции всех систем и органов. В первые часы жизни ребенок находится в прекоматозном состоянии или в коме. У некоторых детей регистрируется клиническая картина шока. Причинами низкой оценки по шкале Апгар могут быть как гипоксия/асфиксия, так и другие причины: недоношенность, АР, диабетическая фетопатия, гемолитическая болезнь, внутриутробная инфекция (ВУИ), травма, действие медикаментов (например, наркотических анальгетиков) [149, 170, 300, 462].

Также в литературе есть указания на тот факт, что определенную роль в генезе рождения ребенка в состоянии асфиксии, перинатальной заболеваемости и смерти играет ПИОВ [419]. Особое значение приобретает ПИОВ при недоношенной

беременности, так как именно в этом случае повышается риск преждевременных родов, перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности [58, 182, 228, 345]. ПИОВ является распространенной акушерской патологией, встречающейся в 10-19% при своевременных родах и в 5-35% при преждевременных родах [76, 275], а также имеет тенденцию к повторному развитию в последующих родах с частотой до 20-32% [76]. Роды при ПИОВ сопровождаются затяжным течением, что приводит к физическому и нервному истощению роженицы, повышению частоты оперативного родоразрешения, учащению гнойно-септических заболеваний родильниц и новорожденных [34, 365]. Заболеваемость новорожденных при ПИОВ связана с инфицированием вследствие длительного безводного промежутка [34, 79, 275, 365, 482], а также с внутриутробной гипоксией плода [365]. ПИОВ тесно связано с хламидийной, герпетической [335, 460], а также вызванной условно-патогенными микроорганизмами [377, 473] инфекцией, что в 10 раз повышает риск неонатального сепсиса [345, 419].

1.6. Оперативное лечение новорожденных в раннем неонатальном периоде

Современная хирургия раннего неонатального периода за последние годы претерпела значительные изменения. Благодаря развитию пренатальной диагностики в настоящее время большинство АР может быть выявлено еще до рождения ребенка. Предпочтительная методика в настоящее время - радикальная одномоментная коррекция АР, хотя при этом нет однозначного отказа и от этапной коррекции, в том числе АР сердца [288, 344]. Предпочтительный доступ - малоинвазивные и эндохирургические вмешательства, которые позволяют выполнять коррекцию пороков с минимальным риском. Однако проведение подобного вида операций возможно далеко не в любом стационаре, так как требует от хирурга знания анатомо-физиологических особенностей организма новорожденного, опыта в лечении новорожденных, в том числе недоношенных детей, совершенного владения эндохирургической техникой [139, 226].

Одной из важнейших причин ранней неонатальной смертности являются АР ССС. За последние годы в оперативной коррекции АР сердца и крупных сосудов были достигнуты значительные результаты: усовершенствованы оперативная техника, методики перфузии, анестезии и выхаживания младенцев, особенно за счет индивидуализации подхода в каждом конкретном случае. Авторы отмечают, что риск кардиохирургического вмешательства в периоде новорожденности резко увеличивается при наличии дополнительных факторов, таких как малый гестационный возраст и низкая масса тела [420], однако остальные факторы риска в настоящее время изучены недостаточно.

В литературе достаточно работ, посвященных вопросам снижения послеоперационной летальности в периоде новорожденности, но большинство из них посвящено обсуждению правильности и своевременности диагностики и формулировке показаний к оперативному лечению [129, 143, 189, 226, 312, 340], срокам выполнения операции [143, 436], методике хирургического лечения и послеоперационного ведения [113, 129, 312, 339, 349].

Еще одна причина проведения оперативных вмешательств в раннем неонатальном периоде – АР и опухоли ЦНС. И если при АР ЦНС летальность в неонатальном периоде невысокая, то после удаления интракраниальных опухолей она составляла до 20 %, что связано, чаще всего, с высокой злокачественностью процесса [175].

В последнее время растет число детей, нуждающихся в оперативном лечении некротического энтероколита (НЭК), так называемой «болезни выживших недоношенных» [476, 478]. Основной группой риска развития данного состояния является низкая масса тела при рождении (до 1000 г). Начиная с 2012 года (после перехода на новые критерии рождения [7]), наряду с постепенным снижением смертности от респираторного дистресс-синдрома (РДС), растет число детей с НЭК [270]. При этом уровень смертности от НЭК составляет, по данным ряда авторов, от 50 до 100% [189, 270, 524], что обусловлено выраженностью и протяженностью патологического процесса, большим количеством послеоперационных осложнений

[189, 270]. Как осложнение и причины смерти детей в послеоперационном периоде описаны острая почечная недостаточность, факторами развития которой являются: дегидратация, асфиксия, сепсис и ДВС-синдром [48, 529].

Резюме. Основной тенденцией на сегодняшний день является определение различных клинических и биохимических прогностических маркеров перинатальной смерти. Перспективным направлением научных исследований является изучение анамнестических, клинических, инструментальных показателей, позволяющих, начиная с ранних сроков беременности, прогнозировать риск перинатальных потерь. В настоящее время отсутствует адекватный способ прогнозирования перинатальных потерь, что не дает возможность снизить их основной компонент – количество мертворождений. Таким образом, определение причин перинатальной гибели, возможность ее прогнозирования и профилактики является одним из главных направлений научных исследований в акушерстве.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП

2.1. Результаты комплексного обследования пациенток основной и контрольной групп первого этапа исследования для последующего создания математической модели прогнозирования перинатальных потерь

2.1.1. Результаты комплексного обследования пациенток исследуемых групп при постановке на учет по беременности в женской консультации

У пациенток основной и контрольной групп был проведен анализ данных анамнеза и первичного осмотра акушера гинеколога при постановке на учет по беременности. Социальный статус пациенток представлен в Таблице 4.

Таблица 4 - Социальный статус пациенток

Показатели	Основная группа (n=606)	Контрольная группа (n= 470)	Статистическая значимость
Брак зарегистрирован	356 (58,8%)	359 (76,4%)	$\chi^2=35,99;p<0,000$
Официально трудоустроены	387 (63,8%)	369 (78,3%)	$\chi^2 = 25,13; p<0,000$
Образование			$\chi^2 = 297,00; p<0,000$
- начальное	109 (18,0%)	0	
- среднее	354 (58,5%)	113 (24,2%)	
- высшее	142 (23,5%)	357 (75,8%)	

Более 35% пациенток основной группы не были официально трудоустроены, что более, чем в 1,5 раза чаще, чем в контрольной группе (различия статистически значимы). Пациентки основной группы в 1,5 раза чаще жили в незарегистрированном браке (различия статистически значимые). Начальное образование, которое в основной группе встречалось у каждой шестой пациентки, в контрольной группе не встречалось, среднее образование в основной группе

отмечено более, чем в 2 раза чаще, чем в контрольной. В контрольной группе основная масса пациенток (3/4) имела высшее образование, что более, чем в 3 раза чаще, чем в основной группе.

Экстрагенитальная заболеваемость пациенток исследуемых групп представлена в Таблице 5.

Таблица 5 - Экстрагенитальная патология у пациенток исследуемых групп

Показатели	Основная группа (n=606)	Контрольная группа (n= 470)	Статистическая значимость
Патология ССС	94 (15,5%)	63 (13,4%)	$\chi^2=0,99; p=0,317$
ГБ и АГ	71 (11,7%)	25 (5,3%)	$\chi^2=14,09; p<0,000$
Заболевания сосудов	43 (7,1%)	81 (17,2%)	$\chi^2=26,55; p<0,000$
Патология ЛОР-органов	101 (16,7%)	134 (28,5%)	$\chi^2=21,57; p<0,000$
Хронический тонзиллит	33 (5,5%)	114 (24,2%)	$\chi^2=0,88; p<0,000$
Патология ЖКТ и печени	66 (10,9%)	107 (22,7%)	$\chi^2=27,49; p<0,000$
Перенесенный гепатит А	17 (2,8%)	18 (3,8%)	$\chi^2=0,87; p=0,352$
Патология МВС	102 (16,8%)	117 (24,8%)	$\chi^2=10,49; p=0,001$
Хронический пиелонефрит	85 (14,0%)	75 (15,9%)	$\chi^2=0,75; p=0,386$
Сахарный диабет I и II типа	4 (0,7%)	1 (0,2%)	$\chi^2=1,15; p=0,262$
Патология щитовидной железы	47 (7,8%)	92 (19,5%)	$\chi^2=32,62; p<0,000$
Аллергические заболевания	18 (3,0%)	31 (6,6%)	$\chi^2=7,95; p=0,005$
Заболевания кожи	15 (2,6%)	31 (6,6%)	$\chi^2=9,86; p=0,002$
Ревматические болезни	5 (0,8%)	8 (1,7%)	$\chi^2=1,71; p=0,192$
Травмы	13 (2,2%)	25 (5,3%)	$\chi^2=7,78; p=0,005$
Сотрясение головного мозга	10 (1,7%)	12 (2,6%)	$\chi^2=1,06; p=0,304$
Травмы таза	1 (0,2%)	4 (0,9%)	$\chi^2=2,69; p=0,101$
Опухоли	6 (1,0%)	17 (3,6%)	$\chi^2=8,81; p=0,003$

Патология гемостаза	14 (2,3%)	43 (9,1%)	$\chi^2=24,58;p<0,000$
Патология периферических нервов	18 (3,1%)	35 (7,4%)	$\chi^2 = 10,28;$ $p=0,001$
Патология головного мозга и психические заболевания	14 (2,3%)	9 (1,9%)	$\chi^2 = 0,21;$ $p=0,651$
Патология зрения	68 (11,2%)	106 (22,5%)	$\chi^2=24,9; p<0,000$
Перенесенные операции	57 (9,4%)	38 (8,1%)	$\chi^2=1,62; p=0,536$
Гемоконтактные инфекции	77 (12,8%)	20 (4,2%)	$\chi^2=25,52;p<0,000$
«Здоровы»	195 (32,2%)	73 (15,5%)	$\chi^2=54,54;p<0,000$
Курение	152 (25,0%)	32 (6,8%)	$\chi^2=55,54;p<0,000$
Употребление алкоголя	8 (1,4%)	1 (0,4%)	$\chi^2=25,75;p<0,000$
Употребление наркотиков	21 (3,6%)	0	$\chi^2=37,42;p<0,000$

При анализе экстрагенитальной патологии необходимо отметить, что большинство пациенток контрольной группы прошли прегравидарную подготовку и профилактические осмотры врачей-специалистов: терапевта, ЛОР-врача, окулиста, невропатолога и дерматолога, со своевременной диагностикой и лечением заболеваний. Соответственно, многие группы заболеваний (патология ЛОР-органов, хронический тонзиллит, патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печени, аллергические заболевания, заболевания кожи, щитовидной железы, сосудов, МВС и периферической нервной системы, зрения и гемостаза, перенесенные травмы, доброкачественные и злокачественные опухоли) в контрольной группе встречались статистически значимо чаще. В основной группе диагностика всех патологических состояний была по обращаемости. Пациентки основной группы в 2 раза чаще считали себя «здоровыми», о чем и сообщали при первом визите в ЖК. При анализе экстрагенитальной заболеваемости у пациенток основной группы статистически значимо чаще встречались ГБ и АГ (в 2 раза), гемоконтактные инфекции (сывороточные гепатиты и ВИЧ-инфекция) (более чем в 3 раза чаще). В основной группе статистически значимо чаще встречались все

вредные привычки: курение (более, чем в 3 раза), употребление наркотических веществ (только в основной группе), злоупотребление алкоголем (в 3 раза).

Гинекологический анамнез пациенток обеих групп представлен в Таблице 6.

Таблица 6 - Гинекологический анамнез исследуемых пациенток

Показатели	Основная группа (n=606)	Контрольная группа (n=470)	Статистическая значимость
Возраст менархе	13,48±1,39	13,25±1,33	p=0,009
Возраст полового дебюта	17,34±2,38	18,42±2,04	p<0,000
Менархе в 14 лет и старше	299 (49,3%)	191 (40,7%)	$\chi^2=7,06$;p=0,008
Половой дебют до 17 лет	364 (60,1%)	146 (31,1%)	$\chi^2=73,78$;p<0,000
НМЦ	67 (11,0%)	40 (8,5%)	$\chi^2=0,18$;p=0,669
Неинфекционная генитальная патология			
Миома матки	28 (4,6%)	37 (7,9%)	$\chi^2 = 17,89$; p=0,003
Опухоли яичников	30 (5,0%)	31 (6,6%)	
Полипы эндометрия и ЦК	4 (0,7%)	11 (2,3%)	
Эндометриоз	7 (1,2%)	9 (2,8%)	
Гинекологические операции	33 (5,4%)	87 (18,5%)	$\chi^2=45,17$;p<0,000
Хронический аднексит	57 (9,4%)	29 (6,2%)	$\chi^2 = 3,67$;p=0,055
ЭШМ	179 (29,5%)	172 (36,5%)	$\chi^2 = 5,77$;p=0,016
Лечение ЭШМ	28 (4,6%)	43 (9,1%)	$\chi^2 = 8,17$;p=0,004
Инфекционная генитальная патология	160 (26,4%)	216 (45,9%)	$\chi^2 = 43,15$; p<0,000
Генитальные инфекции:			$\chi^2 = 71,48$; p<0,000
- не выявлялись	529 (87,3%)	310 (66,0%)	
- одна,	53 (8,7%)	98 (20,8%)	
- две,	19 (3,1%)	42 (8,9%)	

- три,	4 (0,7%)	14 (3,0%)	
- четыре и более	1 (0,2%)	6 (1,3%)	
Первичное бесплодие	20 (3,3%)	12 (2,6%)	$\chi^2 = 2,13; p=0,345$
Вторичное бесплодие	18 (3,0%)	21 (4,5%)	
Беременность в результате ЭКО	11 (1,8%)	28 (6,0%)	$\chi^2 = 10,18; p=0,001$

Возраст менархе был статистически значимо выше в основной группе. Возраст полового дебюта в основной группе был статистически значимо ниже - для женщин данной группы характерно раннее начало половой жизни. Возраст менархе и полового дебюта у пациенток основной и контрольной групп и СО представлены на Рисунках 2 и 3.

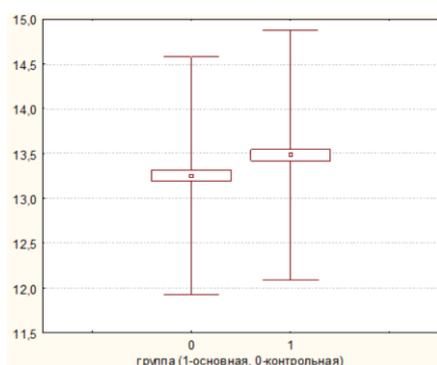


Рисунок 2 - Возраст менархе в основной и контрольной группах

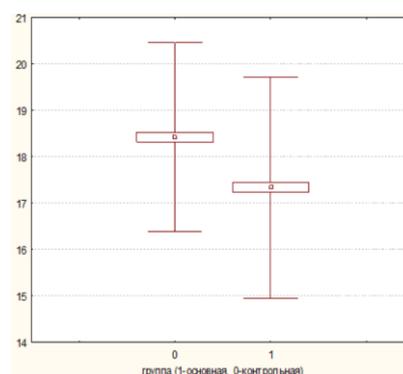


Рисунок 3 - Возраст полового дебюта в основной и контрольной группах

При анализе неинфекционной генитальной патологии было выявлено, что частота НМЦ, первичного и вторичного бесплодия в обеих группах статистически значимо не отличалось. Миома матки, полипы эндометрия и цервикального канала (ЦК), эндометриоз, опухолевидные заболевания и доброкачественные опухоли яичников статистически значимо чаще отмечались у пациенток контрольной группы, так же, как и оперативное лечение по поводу перечисленных выше

заболеваний. Беременность, наступившая в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) статистически значимо чаще была отмечена у пациенток контрольной группы.

Инфекционная генитальная патология (вульвит, бартолинит, вагинит, цервицит, эндометрит), аналогично, статистически значимо чаще встречалась в контрольной группе, как и ЭШМ. Для лечения ЭШМ, которая проводилась у пациенток контрольной группы в 2,5 раза чаще, в основной группе применяли только диатермоэксцизию, а в контрольной группе преимущественно использовали лазерную вапоризацию. Генитальные инфекции, передающиеся половым путем, в анамнезе у пациенток контрольной группы встречались более, чем в 3 раза чаще, (различия статистически значимы). Пациентки контрольной группы чаще узнавали о наличии у них данной патологии в процессе прегравидарной подготовки и проходили лечение. У пациенток основной группы лечение проводилось не всегда, контрольного обследования до получения отрицательных результатов не было проведено ни в одном случае.

Акушерский анамнез пациенток исследуемых групп представлен в Таблице 7.

Таблица 7 - Акушерский анамнез у пациенток исследуемых групп

Показатели	Основная группа (n=606)	Контрольная группа (n= 470)	Статистическая значимость
Возраст	28,42±5,95	30,77±5,19	p<0,000
Первородящие старшего возраста	63 (10,4%)	113 (24,0%)	$\chi^2=34,75$; p<0,000
Повторнородящие старшего возраста	24 (4,0%)	20 (4,3%)	$\chi^2=0,03$; p=0,860
Юные первородящие	11 (1,8%)	1 (0,2%)	$\chi^2=7,19$;p=0,027
VI и более беременность	78 (15,3%)	21 (5,9%)	$\chi^2=18,72$;p<0,000

Беременность по счету	3,01±2,38 (1-25)	2,39±1,73 (1-18)	p<0,000
- первая,	193 (32,1%)	181 (38,4%)	$\chi^2=6,07$; p=0,008
- вторая,	128 (21,1%)	121 (25,7%)	
- третья,	85 (14,0%),	82 (17,4%)	
- четвертая,	78 (12,8%)	37 (7,9%)	
- пятая,	49 (8,0%)	27 (5,7%)	
- шестая и более.	73 (12,0%)	22 (4,9%)	
IV и более по счету роды	45 (7,4%)	4 (0,8%)	$\chi^2=23,12$; p<0,000
Роды по счету	1,87±1,06(1-7)	1,31±0,68(1-5)	p<0,000
- первые,	278 (45,9%)	273 (58,2%)	$\chi^2=12,24$; p<0,000
- вторые,	199 (32,8%)	159 (33,8%)	
- третьи,	84 (13,8%)	34 (7,2%)	
- четвертые,	33 (5,5%)	3 (0,6%)	
- пятые и более.	12 (2,0%)	1 (0,2%)	
ОАА	287 (47,4%)	215 (45,7%)	$\chi^2=0,33$; p=0,565
Аборт перед первыми родами	50 (8,2%)	59 (12,5%)	$\chi^2 = 5,45$; p=0,020
2 и более абортов перед повторными родами	107 (17,7%)	40 (7,5%)	$\chi^2 = 19,66$; p<0,000
Внематочная беременность	8 (1,3%)	13 (2,8%)	$\chi^2= 2,77$; p=0,097
Неразвивающаяся беременность	35 (5,8%)	21 (4,4%)	$\chi^2 = 3,09$; p=0,544
Самопроизвольный выкидыш	85 (14,0%)	51 (10,8%)	$\chi^2 = 5,24$; p=0,264
Преждевременные роды	54 (8,9%)	15 (3,2%)	$\chi^2=16,21$; p<0,000
Рождение детей с АР	9 (1,5%)	8 (1,7%)	$\chi^2=0,06$; p=0,799
Осложненная беременность	30 (5,0%)	18 (3,8%)	$\chi^2= 0,88$; p=0,345

Осложненные роды	49 (8,1%)	42 (8,9%)	$\chi^2=0,19;p=0,662$
Перинатальные потери	32 (5,3%)	9 (1,9%)	$\chi^2=11,10;p=0,011$
Кесарево сечение в анамнезе	47 (7,8%)	55 (11,7%)	$\chi^2= 4,73; p=0,096$

Возраст пациенток основной группы на момент постановки на учет по беременности был статистически значимо ниже, чем в контрольной. Возраст пациенток при постановке на учет и СО представлены на Рисунке 4. Число юных первородящих было в 5 раз больше в основной группе, число первородящих старшего возраста – статистически значимо больше в контрольной группе.

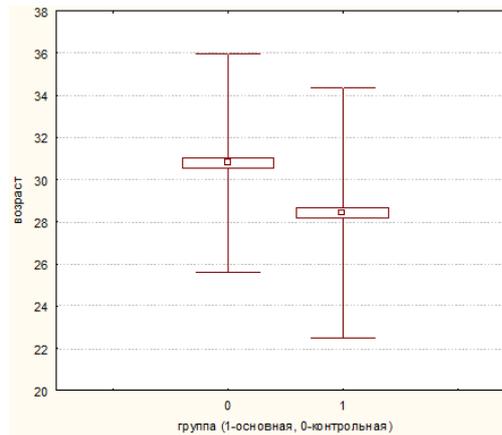


Рисунок 4 - Возраст пациенток основной и контрольной групп при постановке на учет по беременности

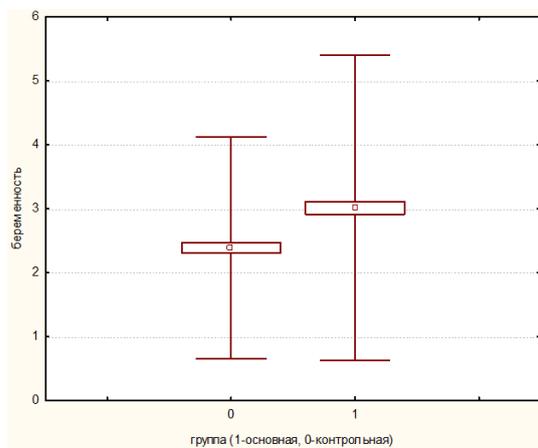


Рисунок 5 – Порядковый номер беременности в исследуемых группах

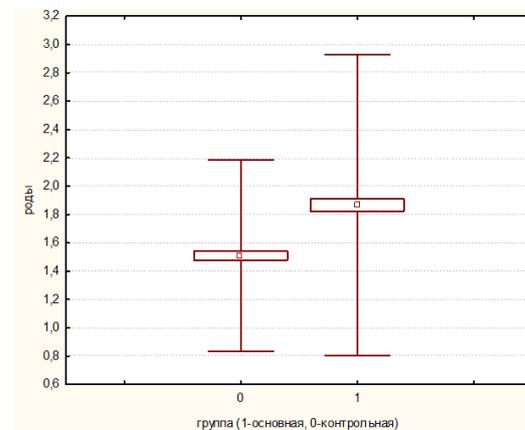


Рисунок 6 – Порядковый номер родов в исследуемых группах

Количество беременностей у пациенток основной группы было статистически значимо больше, VI и более беременность у пациенток основной группы встречались статистически значимо чаще. Порядковый номер родов в основной группе также был статистически значимо выше, чем в контрольной, IV и последующие роды встречались в основной группе статистически значимо чаще. Порядковый номер беременностей и родов и СО представлены на Рисунках 5 и 6.

В обеих группах акушерский анамнез был отягощен примерно у половины пациенток. Частота аборта перед первыми родами, неразвивающихся и внематочных беременностей статистически значимо не различалась. У повторнородящих женщин основной группы статистически значимо чаще встречалось выполнение 2 и более абортов перед повторными родами, перинатальные потери, более чем в 3 раза чаще встречались преждевременные роды. Осложненное течение беременности и родов, оперативное родоразрешение, рождение детей с АР в обеих группах статистически значимых различий не имели.

У исследованных пациенток проведен анализ антропометрических данных при постановке на учет по беременности. Результаты представлены в Таблице 8.

Таблица 8 - Антропометрические данные в основной и контрольной группах

Показатели	Основная группа (n=606)	Контрольная группа (n= 470)	Статистическая значимость
Масса	67,67±16,06	61,20±12,35	p<0,000
Рост	163,23±12,45	166,02±5,47	p<0,000
ИМТ	25,12±7,32	22,57±5,53	p<0,000
Недостаток массы	29 (4,8%)	51 (10,8%)	$\chi^2 = 1,676$; p=0,087
Норма массы	310 (51,1%)	324 (69,0%)	$\chi^2 = 28,53$; p<0,000
Избыток массы:			
Предожирение	177 (29,2%)	66 (16,8%)	$\chi^2 = 73,74$;

Ожирение 1	59 (9,7%)	11 (2,4%)	p<0,000
Ожирение 2	22 (3,7%)	4 (1,0%)	
Ожирение 3	9 (1,5%)	0%	

Абсолютные показатели массы, роста и ИМТ при постановке на учет по беременности в обеих группах имели статистически значимые различия. Масса и ИМТ у пациенток основной группы до беременности был выше, а рост – ниже, чем в контрольной группе. Распределение средних массы, роста и ИМТ с учетом СО представлено на Рисунках 7-9. При анализе распределения пациенток по ИМТ было выявлено, что нормальная масса и недостаток массы тела статистически значимо чаще встречалась в контрольной группе, тогда как избыточная масса статистически значимо чаще отмечалась в основной: предожирение - более чем в 1,5 раза, ожирение I и II степени - в 3 раза, ожирение III степени было выявлено только в основной группе.

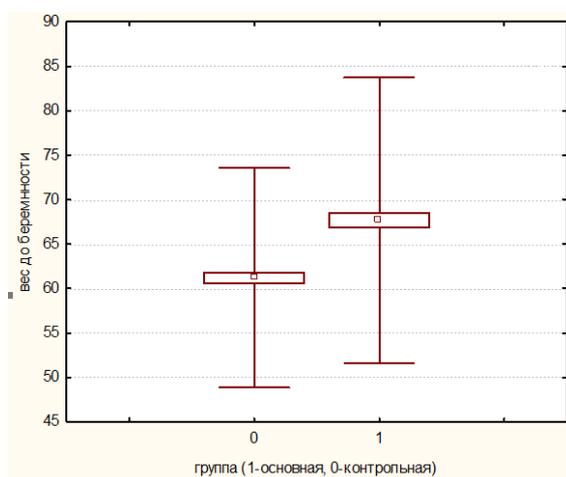


Рисунок 7 - Средняя масса пациенток основной и контрольной групп

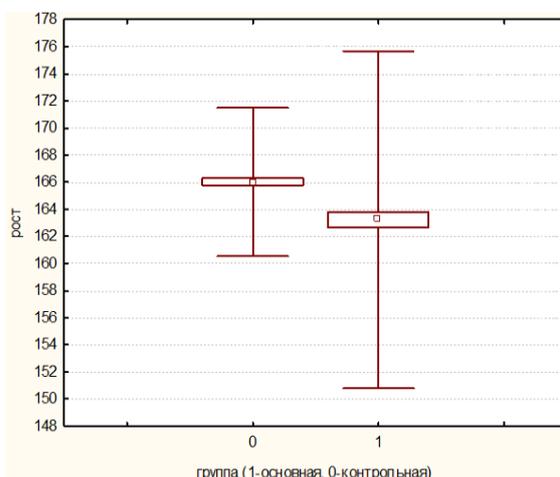


Рисунок 8 - Средний рост пациенток основной и контрольной групп

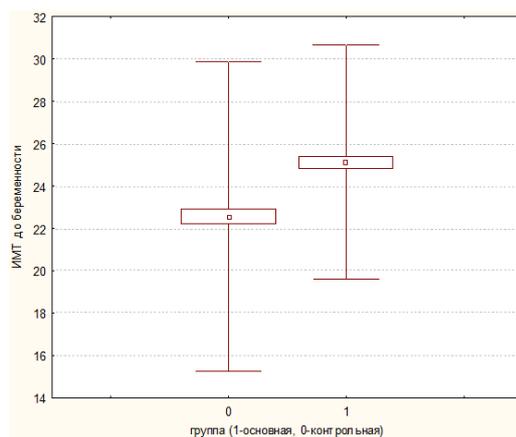


Рисунок 9 - Средний ИМТ пациенток основной и контрольной групп

Резюме: при анализе социально-анамнестических данных и результатов первичного осмотра у беременных основной группы были выявлены следующие статистически значимые отличия: более ранний возраст наступления беременности, в том числе до 18 лет; отсутствие зарегистрированного брака и официального трудоустройства, начальное и среднее образование; курение, употребление алкоголя и наркотических веществ; отрицание наличия экстрагенитальной патологии и самооценка «здоровая»; наличие на момент взятия на учет по беременности ГБ и симптоматической АГ, гемоконтактных инфекций; более позднее менархе, более ранний половой дебют; наличие в анамнезе: большего количества беременностей и родов, 2 и более аборт перед повторными родами, преждевременных родов, перинатальных потерь; более низкий рост, высокие масса тела и ИМТ, предожирение и ожирение различной степени. Данные показатели в последующем будут оценены с точки зрения возможности их использования при создании прогностической модели.

2.1.2. Результаты комплексного обследования пациенток исследуемых групп при беременности 22 недели

В I-II триместрах беременности все пациентки, состоявшие на учете в ЖК, 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 №1687н от 27.12.2011 "О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи" как срок наступления жизнеспособности плода.

Оценка своевременности постановки на учет по беременности в ЖК представлена в Таблице 9.

Таблица 9 - Срок постановки на учет по беременности

Показатели	Основная группа (n=606)	Контрольная группа (n= 470)	Статистическая значимость
Срок постановки на учет по беременности, недель	11,381±6,216	10,417± 4,042	p=0,005
Встали на учет до 12 недель беременности	364 (60,1%)	351 (74,5%)	$\chi^2=27,06$; p<0,000

Беременные контрольной группы вставали на учет статистически значимо раньше, чем основной. Срок постановки на учет по беременности в исследуемых группах и СО представлен на Рисунке 10.

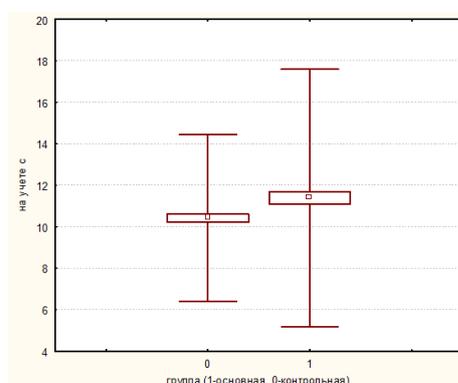


Рисунок 10 - Срок постановки на учет по беременности у пациенток основной и контрольной групп

Анализ течения беременности и результатов обследования у пациенток основной и контрольной групп представлен в Таблице 10.

Таблица 10 - Течение беременности у пациенток исследуемых групп

Показатели	Основная группа (n=606)	Контрольная группа (n= 470)	Статистическая значимость
Ранний токсикоз	50 (8,3%)	15 (3,2%)	$\chi^2=12,64$; $p<0,000$
Гемоконтактные инфекции	65 (10,7%)	9 (1,9%)	$\chi^2=41,49$; $p<0,000$
Рост бактерий из носоглотки	13 (2,1%)	50 (10,6%)	$\chi^2=33,46$; $p<0,000$
Резус-отрицательная принадлежность крови:			$\chi^2=18,49$; $p<0,000$
- без титра антител,	57 (9,4%)	16 (3,4%)	
- при наличии антител	9 (1,5%)	1 (0,2%)	
Воспалительные заболевания полового тракта	259 (42,7%)	88 (18,7%)	$\chi^2=69,83$; $p<0,000$
Выявленные возбудители:	1,23±0,354	1,12±0,278	$p=0,058$
- не выявлены	386(63,7%)	368 (78,4%)	$\chi^2= 40,92$; $p<0,000$
- один,	133(22,0%)	68 (14,4%)	
- два,	39 (6,4%)	25 (5,3%)	
- три и более.	48 (7,9%)	9 (1,9%)	
Сифилис:			$\chi^2=10,85$; $p=0,005$
- в анамнезе,	16 (2,6%)	2 (0,4%)	
- при беременности	6 (1,0%)	1 (0,2%)	
Повышения уровня билирубина и «печеночных проб»	26 (4,3%)	9 (1,9%)	$\chi^2=32,42$; $p<0,000$
Нарушения обмена углеводов	58 (9,6%)	8 (1,7%)	$\chi^2=36,09$; $p<0,000$
Лейкоцитоз неясной этиологии	10 (1,7%)	1 (0,2%)	$\chi^2=6,19$; $p=0,013$

Тромбоцитопения/патия,	23 (3,8%)	26 (5,5%)	$\chi^2=2,62$; $p=0,105$
Тромбофилии	12 (2,0%)	29 (6,2%)	$\chi^2=13,46$; $p<0,000$
Патологические результаты биохимического скрининга	18 (3,0%)	4 (0,9%)	$\chi^2=3,74$; $p=0,053$
Бактериурия и микрогематурия	49 (8,1%)	49 (10,4%)	$\chi^2=1,56$; $p=0,211$
ИЦН:	49 (8,1%)	13 (2,8%)	$\chi^2=18,24$; $p=0,001$
- АРП,	9 (1,5%)	5 (1,1%)	
- циркулярный шов,	13 (2,2%)	3 (0,6%)	
- АРП + шов	6 (1,0%)	-	
Гипергомоцистеинемия	7 (1,2%)	-	$\chi^2=10,82$; $p=0,004$
Аномалии развития	64 (10,6%)	4 (0,9%)	$\chi^2=53,46$; $p<0,000$
МХА	28 (4,6%)	8 (1,8%)	$\chi^2=23,26$; $p<0,000$

Ранний токсикоз статистически значимо чаще встречался у пациенток основной группы, при этом ранний токсикоз тяжелой степени не был диагностирован ни в основной, ни в контрольной группе. Резус-отрицательная принадлежность крови встречалась статистически значимо чаще у беременных основной группы: без титра антител - в 2,5 раза чаще, чем в контрольной группе, с различным титром антирезусных антител - в 7 раз чаще.

Воспалительные заболевания полового тракта (вульвит, вагинит, цервицит, бактериальный вагиноз) были диагностированы у беременных основной группы более, чем в 2 раза чаще (различия статистически значимы), гемоконтактные инфекции во время беременности - в 5 раз чаще чем в контрольной (различия статистически значимы), заболеваемость сифилисом также была статистически значимо выше в основной группе: в анамнезе данное заболевание было выявлено в 6 раз, во время настоящей беременности - в 5 раз чаще, чем в контрольной группе.

Повышение уровня билирубина и «печеночных проб» (АЛТ, АСТ, ЛДГ, щелочной фосфатазы) были отмечены основной группе более, чем в 2 раза чаще, лейкоцитоз неясной этиологии – в 8 раз чаще (различия статистически значимы).

Патология обмена углеводов (нарушения толерантности к глюкозе, гестационный сахарный диабет - ГСД) была выявлена у пациенток основной группы более, в 6 раз чаще, чем в контрольной, гипергомоцистеинемия встречалась только в основной группе (различия статистически значимы). В основной группе при проведении УЗИ статистически значимо чаще выявлялись АР и маркеры хромосомных аномалий (МХА) (различия статистически значимы). Бактериурия, микрогематурия, патология системы гемостаза встречались в обеих группах с одинаковой частотой. Риск перинатальной потери значительно повышался при наличии ИЦН, которая в основной группе была диагностирована в 3 раза чаще (различия статистически значимы). Акушерский разгружающий пессарий (АРП), в обеих исследуемых группах был применен с одинаковой частотой, церкляж в различных модификациях более чем в 3 раза чаще встречалось в основной группе, сочетание церкляжа с АРП применялось только в основной группе (различия статистически значимы).

Результаты обследования на инфекции, передаваемые половым путем, TORCH-комплекс и посевов из ЦК у пациенток обследуемых групп (в основной группе обследование прошли 433 пациентки) представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Возбудители основных инфекционных заболеваний, выявленные при обследовании пациенток основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n=433)	Контрольная группа (n= 470)	Статистическая значимость
<i>Trichomonas vaginalis</i>	18 (4,2%)	0	$\chi^2=28,79; p<0,000$
Human herpesvirus 1	25 (5,8%)	17 (3,6%)	$\chi^2=2,65; p=0,104$
Human herpesvirus 2	8 (1,8%)	4 (0,9%)	$\chi^2=1,81; p=0,788$
Cytomegalovirus	36 (8,3%)	21 (4,5%)	$\chi^2=5,42; p=0,051$
Human herpesvirus 4	3 (0,7%)	1 (0,2%)	$\chi^2=1,23; p=0,267$

Ureaplasma parvum/urealyticum.	57 (13,2%)	74 (15,7%)	$\chi^2=1,74$; $p=0,812$
Mycoplasma hominis/genitalium	33 (7,6%)	58 (12,3%)	$\chi^2=2,91$; $p=0,141$
Chlamydia trachomatis	13 (3,0%)	21 (4,5%)	$\chi^2=0,22$; $p=0,782$
Toxoplasma gondii	17 (3,9%)	2 (0,4%)	$\chi^2=14,03$; $p<0,000$
Human papillomavirus	6 (1,4%)	4 (0,9%)	$\chi^2=3,64$; $p=0,056$
УПМО	85(19,6%)	26 (5,5%)	$\chi^2=51,61$; $p<0,000$

Ряд микроорганизмов встречался с одинаковой частотой у пациенток основной и контрольной групп: Human herpesvirus 1, 2 и 4 типов, Cytomegalovirus, Ureaplasma parvum/Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis/Mycoplasma genitalium, Chlamydia trachomatis, Human papillomavirus. Ряд микроорганизмов статистически значимо чаще встречался у пациенток основной группы: Trichomonas vaginalis (не диагностирован в контрольной группе), Toxoplasma gondii (в 10 раз чаще), условно-патогенные микроорганизмы (УПМО) (Staphylococcus epidermidis/aureus, Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Ureaplasma parvum/Ureaplasma urealyticum, Proteus vulgaris и Gardnerella vaginalis) (в 3 раза чаще) (Таблица 11).

Резюме: по результатам обследования, проведенного к 22 неделям беременности в основной группе были выявлены следующие статистически значимые отличия: более высокая частота раннего токсикоза, сифилиса, гемоконтактных инфекций, резус-отрицательной принадлежности крови, воспалительных заболеваний полового тракта, повышения уровня билирубина и «печеночных проб», лейкоцитоза неясной этиологии, патологии обмена углеводов, ИЦН (особенно при наложении циркулярного шва на шейку матки или сочетании наложения шва на шейку матки с АРП), АР плода и МХА, диагностированных при УЗИ; выявление при обследовании Trichomonas vaginalis, Toxoplasma gondii, УПМО. Полученные результаты в дальнейшем могут быть использованы для создания прогностической модели.

2.1.3. Результаты комплексного обследования пациенток исследуемых групп при беременности 37 недель

У пациенток исследуемых групп был проведен анализ течения беременности, результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования, проведенного в период 22 недели – 37 недель беременности. Анализ течения беременности у пациенток исследуемых групп представлен в Таблице 12.

Таблица 12 - Течение беременности у пациенток исследуемых групп

Показатели	Основная группа (n=606)	Контрольная группа (n= 470)	Статистическая значимость
Количество явок	8,94±4,83	13,33±0,31	p<0,000
Угроза прерывания беременности: отсутствует	274 (45,2%)	365 (77,7%)	$\chi^2 = 132,21$; p<0,000
-однократная,	208 (34,3%)	86 (18,3%)	
- 2-3 раза,	58 (9,6%)	12 (2,5%)	
- 4 и более раз.	66 (10,9%)	7 (1,5%)	
Прибавка веса	11,65±5,43	11,93±5,38	p=0,628
Патологическая прибавка веса	300 (51,2%)	249 (53,0%)	$\chi^2 = 4,14$; p=0,135
Систолическое АД	123,79±13,03	120,29±10,76	p=0,001
Диастолическое АД	78,17±13,80	76,52±9,28	p=0,031
АГ	196 (32,3%)	118 (25,1%)	$\chi^2 = 7,54$; p=0,006
Отеки	133 (22,0%)	242 (51,5%)	$\chi^2 = 102,37$; p<0,000
Гипертензивные расстройства			$\chi^2 = 89,95$; p<0,0000
- отсутствуют	413 (79,5%)	300 (63,9%)	
- гестационная АГ	88 (14,5%)	166 (35,3%)	
- умеренная преэклампсия,	20 (3,3%)	4 (0,8%)	

- тяжелая преэклампсия	16 (2,6%)	-	
Минимальный уровень гемоглобина (г/л)	111,30±13,03	118,0± 10,76	p<0,000
Анемия отсутствует	359 (59,2%)	299 (83,5%)	$\chi^2 = 95,73$; p<0,000
- легкой степени	216 (35,7%)	76 (16,1%)	
- средней степени	22 (3,6%)	2 (0,4%)	
- тяжелой степени	9 (1,5%)	-	
Токсические воздействия	22 (3,6%)	-	$\chi^2 = 5,82$; p<0,000
Травмы и операции	9 (1,5%)	4 (0,8%)	$\chi^2 = 0,79$; p=0,379
Острые инфекции	190 (31,4%)	54 (11,5%)	$\chi^2 = 66,76$; p<0,000
Обострения хронических инфекций	49 (8,1%)	16 (3,4%)	$\chi^2 = 10,04$; p=0,002
Пиелонефрит	57 (9,4%)	36 (7,6%)	$\chi^2 = 1,00$; p=0,317

Количество явок к врачу акушеру-гинекологу во время диспансерного учета по беременности у пациенток основной группы было статистически значимо меньше, количество явок у пациенток основной и контрольной групп и СО представлены на Рисунке 11.

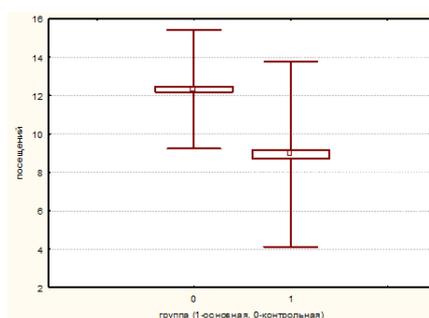


Рисунок 11 -Количество явок к врачу акушеру-гинекологу во время диспансерного учета по беременности у пациенток исследуемых групп

Угроза прерывания осложняла течение беременности в основной группе статистически значимо чаще, чем в контрольной. Однократная угроза прерывания беременности отмечалась в основной группе в 2 раза, повторная - в 3 раза, а

многократная (4 и более раза) - в 7 раз чаще.

Диагноз гипертензивных расстройств во время беременности устанавливался на основании клинических рекомендаций «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде; Преэклампсия; Эклампсия: клинические рекомендации (протокол лечения) Минздрава России от 7 июня 2016» [16] и был пересмотрен у пациенток, у которых диагноз был установлен до 2016 года для обеспечения возможности адекватного сравнения. В основной группе гипертензивные расстройства были диагностированы статистически значимо чаще: умеренная преэклампсия в основной группе выставлялась в 4 раза чаще, тяжелая преэклампсия была диагностирована только в основной группе. Эклампсия в настоящем исследовании не диагностировалась.

Общая прибавка веса во время беременности у пациенток основной и контрольной групп и СО представлены на Рисунке 12.

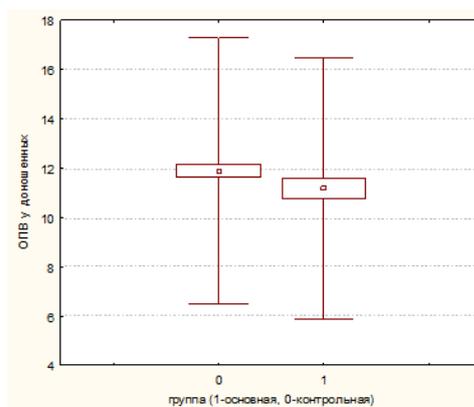


Рисунок 12 - Общая прибавка веса у пациенток исследуемых групп

Патологическая прибавка веса статистически значимых различий не имела, отеки были диагностированы более чем в 2 раза чаще в контрольной группе (различия статистически значимы). Общая прибавка веса за весь срок беременности была оценена только у пациенток, у которых произошли срочные роды, статистически значимых различий между группами не получено. Средний уровень систолического и диастолического артериального давления (АД) в

основной группе был статистически значимо выше (Рисунки 13 и 14).

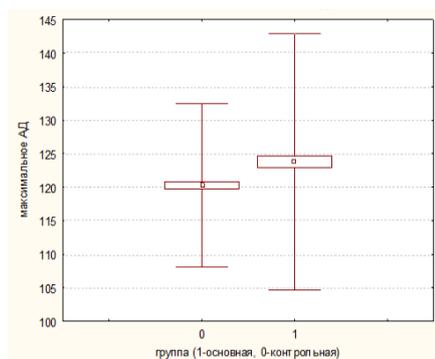


Рисунок 13 - Средний уровень систолического АД у пациенток основной и контрольной групп

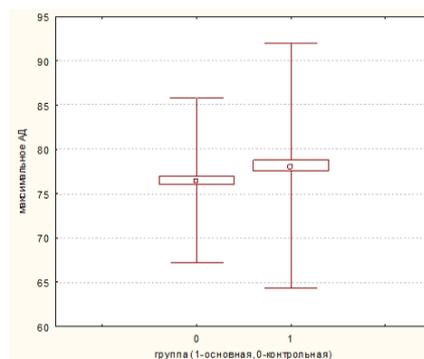


Рисунок 14- Средний уровень диастолического АД у пациенток основной и контрольной групп

Токсические воздействия во время беременности отмечались у 18 пациенток основной группы (употребление героина и метадона; алкоголя, в том числе его суррогатов; лекарственных средств, направленных на прерывание беременности), в контрольной группе данные воздействия отсутствовали (различия статистически значимы).

Острые инфекционные заболевания (ОРВИ, ОРЗ, острые кишечные инфекции, пиодермии и др.) в основной группе были диагностированы в 3 раза чаще, обострения хронических инфекций (преимущественно ЛОР-органов) в 2 раза чаще, чем в контрольной (различия статистически значимы).

Минимальный уровень гемоглобина во время беременности у пациенток основной группы был статистически значимо ниже, чем в контрольной. Минимальный уровень гемоглобина у пациенток основной и контрольной групп и СО представлены на Рисунке 15. В основной группе у пациенток статистически значимо чаще диагностировались анемия легкой (более, чем в 2 раза), средней (более, чем в 9 раз) и тяжелой степени (диагностирована только в основной группе).

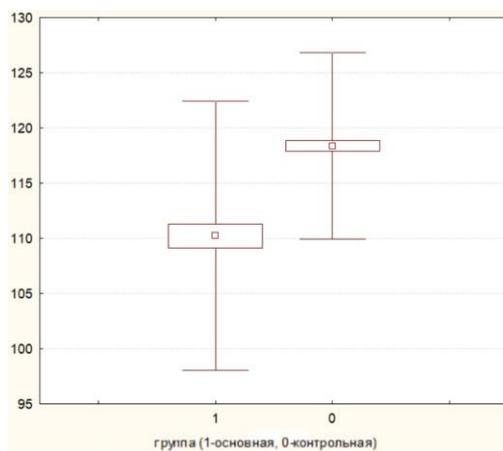


Рисунок 15 - Минимальный уровень гемоглобина у пациенток основной и контрольной групп

Проведен анализ пельвиометрии тазомером Мартина: анатомически узкий таз в исследуемых группах был отмечен с одинаковой частотой (различия статистически не значимы), за исключением поперечносуженного таза, который встречался в основной группе в 2 раза (статистически значимо) чаще. Результаты представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Результаты пельвиометрии у пациенток исследуемых групп

Показатели	Основная группа (n=606)	Контрольная группа (n= 470)	Статистическая значимость
Анатомически узкий таз	179 (29,7%)	103 (21,8%)	$\chi^2 = 3,28; p=0,059$
Общеравномерносуженый таз	100 (16,5%)	63 (13,3%)	$\chi^2 = 0,45; p=0,505$
Поперечносуженый таз	67 (11,1%)	23 (4,9%)	$\chi^2=12,59; p=0,006$
Плоский таз	12 (2,1%)	17 (3,6%)	$\chi^2 = 3,44; p=0,058$

При проведении УЗИ, доплерометрического исследования и КТГ были выявлены следующие патологические состояния: ХПН, ЗРП и хроническая гипоксия плода, изменение количества околоплодных вод (Таблица 14).

Таблица 14 - Особенности фето-плацентарного комплекса у пациенток основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n=606)	Контрольная группа (n= 470)	Статистическая значимость
ХПН	50 (8,2%)	28 (6,3%)	$\chi^2=4,06$; $p=0,172$
Хроническая гипоксия	26 (4,3%)	37 (7,8%)	$\chi^2=5,61$; $p=0,018$
ЗРП	61 (10,1%)	24 (5,1%)	$\chi^2=9,24$; $p=0,003$
Многоводие/ Маловодие	56 (9,2%) 45 (7,4%)	17 (3,6%) 4 (0,8%)	$\chi^2 = 46,74$; $p<0,000$

ХПН была диагностирована практически с одинаковой частотой в обеих группах, хроническая гипоксия чаще была диагностирована в контрольной группе. Аномалии количества околоплодных вод статистически значимо чаще (более, чем в 2 раза) встречались в основной группе: многоводие, как проявление инфекционного процесса и маркер АР, выявлялось в основной группе в 2 раза чаще, маловодие - в 8 раз чаще, чем в контрольной. ЗРП при беременности была диагностирована статистически значимо чаще в основной группе.

Резюме: При анализе течения беременности получены следующие статистически значимые различия, которые в дальнейшем могут быть использованы для создания прогностической модели: более поздняя явка на диспансерный учет по беременности; меньшее количество явок в ЖК; большее количество эпизодов угрожающего прерывания беременности; умеренная и тяжелая преэклампсия; токсические воздействия на организм плода; анемия; острые и обострения хронических инфекций; поперечносуженный таз; ЗРП, маловодие и многоводие у пациенток основной группы.

2.1.4. Результаты комплексного обследования пациенток и новорожденных исследуемых групп на третьи сутки после родов в родовспомогательном учреждении

После родоразрешения у всех пациенток была проведена оценка особенностей течения и осложнений родов, гистологического исследования последа, состояния и результатов обследования родильницы и живорожденного ребенка (основная группа n=220, контрольная группа n=470).

У пациенток основной группы беременность в 18 раз чаще заканчивалась преждевременными родами (различия статистически значимы). Срок беременности на момент родоразрешения представлен в Таблице 15.

Таблица 15 - Срок беременности на момент родоразрешения

Показатели	Основная группа (n=606)	Контрольная группа (n=470)	Статистическая значимость
Недоношенная беременность	356 (58,8%)	15 (3,2%)	$\chi^2=432,71$; $p<0,00$
Срок беременности в неделях	33,25±6,03	39,16±1,16	$p<0,000$

Срок беременности на момент родоразрешения в основной группе был статистически значимо ниже, составляя в среднем 33-34 недели против 38-39 недель в контрольной группе (Рисунок 16).

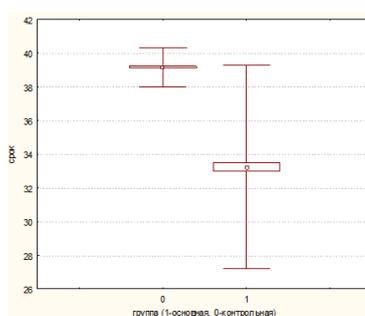


Рисунок 16 - Срок беременности и СО на момент родоразрешения у пациенток основной и контрольной групп

Пол плода в группах статистически значимо не различался, соотношение мальчики/девочки составило в основной группе 56%/44%, в контрольной - 51%/49%.

Особенности течения родов представлены в Таблице 16.

Таблица 16 - Особенности течения родов у пациенток исследуемых групп

Показатели	Основная группа (n=606)	Контрольная группа (n=470)	Статистическая значимость
ПИОВ	138 (22,7%)	124 (26,3%)	$\chi^2=1,82$; $p=0,177$
Длительность БП (часы)	27,79±99,24	6,82±8,78	$p=0,218$
Тазовое предлежание	72 (11,9%)	32 (6,8%)	$\chi^2=46,73$; $p<0,000$
ЗРП/новорожденного	79 (13,1%)	12 (2,6%)	$\chi^2=43,22$; $p<0,000$

Роды в тазовом предлежании в основной группе происходили в 2 раза чаще (различия статистически значимы), что можно объяснить большей частотой в ней преждевременных родов. ЗРП/новорожденного была диагностирована в 5 раз чаще в основной группе (различия статистически значимы). ПИОВ у пациенток основной и контрольной групп происходило с одинаковой частотой (различия статистически не значимы).

Длительность безводного промежутка (БП) у пациенток статистически значимо не различалась. Средняя длительность БП и СО представлены на Рисунке 17.

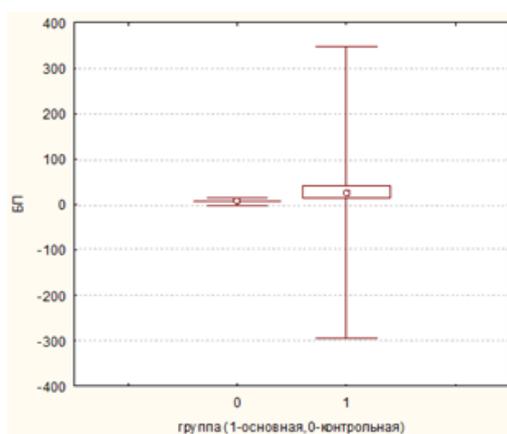


Рисунок 17- Средняя длительность БП у пациенток исследуемых групп

Для определения различий в длительности БП у пациенток основной и контрольной групп была построена таблица сопряженности. При этом было выбрано следующее разделение пациенток на группы: БП отсутствует (кесарево сечение с целым плодным пузырем, роды в плодном пузыре), БП до 30 минут, БП 31 минута и более, но менее 12 часов, от 12 часов 1 минуты до 24 часов, и более 24 часов (Таблица 17). То есть, наряду с отсутствием статистически значимых различий в средней длительности БП, в основной группе статистически значимо чаще отмечался БП до 30 минут и более 12 часов.

Таблица 17 – Длительность БП в исследуемых группах

Безводный промежуток	Основная группа (n=606)	Контрольная группа (n=470)	Статистическая значимость
Нет	130(21,5%)	128 (27,2%)	$\chi^2=7,35$; p=0,007
30 минут и менее	73 (12,0%)	23 (4,9%)	$\chi^2=7,72$; p=0,005
31 минута - 12 часов	333(54,9%)	273 (58,0%)	$\chi^2=3,34$; p=0,052
12 часов 1 минута -24 часа	30 (5,0%)	39 (8,3%)	$\chi^2=11,06$;p=0,001
более 24 часов	40 (6,6%)	7 (1,5%)	$\chi^2=11,52$;p=0,001

Сравнительная характеристика массы, роста новорожденных и оценки по шкале Апгар представлены в Таблице 18. Данные массы и роста приведены для всех доношенных детей основной группы, в том числе и мертворожденных (250 детей) и контрольной группы (455 детей). Оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте – для живорожденных детей вне зависимости от срока рождения (основная группа – 220, контрольная группа – 470 новорожденных. Масса и рост доношенных новорожденных в основной группе статистически значимо ниже (Рисунки 18 и 19).

Таблица 18 - Характеристики новорожденных детей пациенток исследуемых групп

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	Статистическая значимость
Масса доношенных новорожденных	3124,88±665,25 (n=250)	3417,91±443,93 (n=455)	p<0,000
Рост доношенных новорожденных	51,00±3,87 (n=250)	51,76±2,06 (n=455)	p=0,001
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте	2,11±2,74 (n=220)	7,82±0,58 (n=470)	p<0,000
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте	4,52±3,21 (n=220)	8,85±0,45 (n=470)	p<0,000

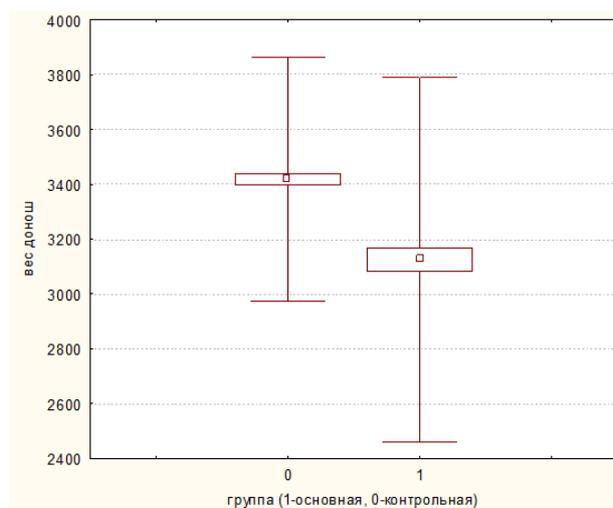


Рисунок 18 - Масса доношенных новорожденных в основной и контрольной группе

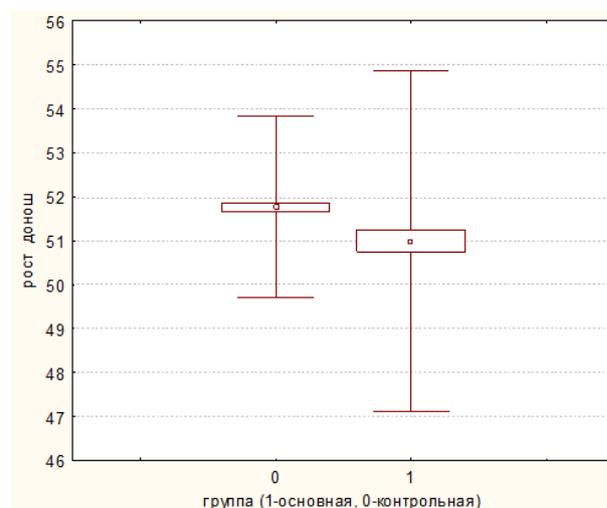


Рисунок 19 - Рост доношенных новорожденных в основной и контрольной группе

Оперативные пособия в родах у пациенток основной и контрольной групп представлены в Таблице 19.

Таблица 19 - Оперативные пособия в родах у пациенток исследуемых групп

Показатели	Основная группа (n=606)	Контрольная группа (n= 470)	Статистическая значимость
Родовозбуждение/стимуляция	45 (7,4%)	47 (7,8%)	$\chi^2=2,68$; p=0,112
Кесарево сечение	197(32,5%)	183 (38,9%)	$\chi^2=4,67$; p=0,031
Обследование полости матки	62 (10,2%)	16 (3,4%)	$\chi^2=19,95$;p<0,000
Региональная анестезия	4 (0,7%)	6 (1,3%)	$\chi^2=0,86$; p=0,338
Рассечение промежности	43 (7,1%)	56 (11,9%)	$\chi^2=8,49$; p=0,004
Амниотомия	128(21,2%)	77 (16,4%)	$\chi^2=3,96$; p=0,048
Наложение акушерских щипцов	4 (0,7%)	1 (0,2%)	$\chi^2=1,15$; p=0,283
Наложение вакуум-экстрактора	5 (0,8%)	8 (1,7%)	$\chi^2=1,69$; p=0,195
Гемотрансфузия	19 (3,1%)	-	$\chi^2=22,12$;p<0,000

При сравнении частоты оперативных вмешательств в родах у пациенток основной и контрольной групп было выявлено, что региональная (перидуральная/эпидуральная) анестезия, оперативное абдоминальное и влагалищное (наложение акушерских щипцов и вакуум-экстрактора) и амниотомия выполнялись в обеих группах с одинаковой частотой. В контрольной группе статистически значимо чаще проводилось рассечение промежности. Ручное и инструментальное обследование полости матки, в связи с более частым формированием нарушений прикрепления плаценты, в 2,5 раза чаще проводилось в основной группе. Исходная анемия, патологическое течение III периода родов, более высокая частота ПОНРП у пациенток основной группы обуславливали статистически значимо большую частоту гемотрансфузии.

Результаты клинического анализа крови родильниц основной и контрольной групп представлены в Таблице 20.

Таблица 20 - Результаты клинического анализа крови у родильниц основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n=606)	Контрольная группа (n= 470)	Статистическая значимость
Гемоглобин, г/л	108,52±19,43	113,52±16,42	p<0,000
Лейкоциты, *10 ⁹ в литре	12,64±7,26	10,69±3,33	p<0,000
Тромбоциты, *10 ⁹ в литре	238,96±89,92	253,96±57,27	p=0,004

Уровень гемоглобина и тромбоцитов у родильниц основной группы на 3 сутки послеродового периода был статистически значимо ниже. Более высокий уровень анемии после родов имеет следующие причины: уровень гемоглобина у пациенток основной группы был статистически значимо ниже при беременности, в родах более часто встречалась патологическая кровопотеря при ПОНРП и патологическом прикреплении плаценты. Уровень лейкоцитов у пациенток основной группы - статистически значимо выше, что можно объяснить более часто встречающимся у них воспалительным процессом. Уровень гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови у пациенток исследуемых групп и СО представлены на Рисунках 20-22.

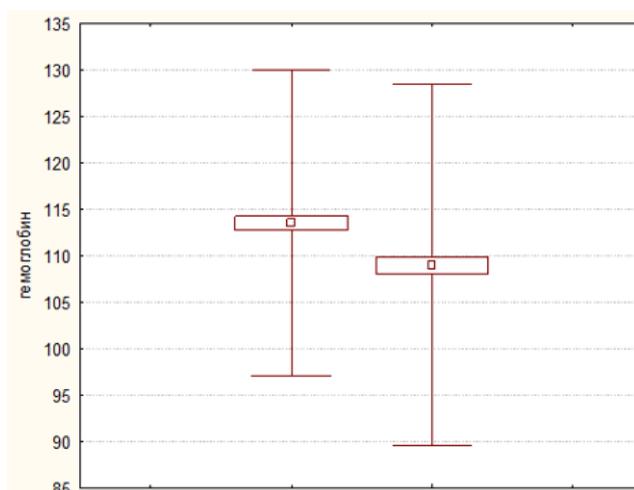


Рисунок 20 – Уровень гемоглобина у пациенток исследуемых групп

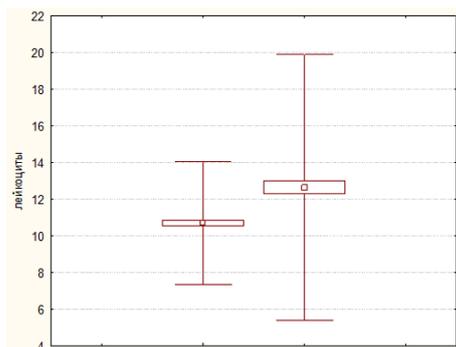


Рисунок 21 – Уровень лейкоцитов у пациенток исследуемых групп

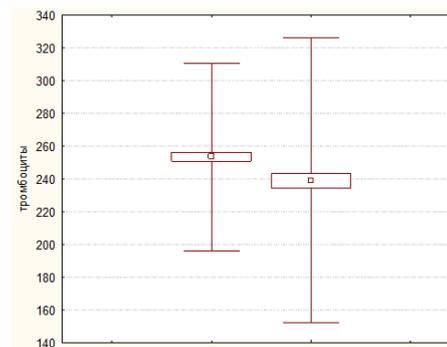


Рисунок 22 – Уровень тромбоцитов у пациенток исследуемых групп

Результаты клинического анализа крови новорожденных основной (n=220) и контрольной групп представлены в Таблице 21.

Таблица 21 – Результаты клинического анализа крови у новорожденных основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n=220)	Контрольная группа (n= 470)	Статистическая значимость
Гемоглобин, г/л	154,44±48,95	184,10±27,09	p<0,000
Эритроциты, *10 ¹² в литре	4,424±3,23	5,35±0,73	p<0,000
Лейкоциты, *10 ⁹ в литре	22,54±16,75	17,58±7,54	p<0,000
Тромбоциты, *10 ⁹ в литре	179,49±104,33	265,88±86,13	p<0,000
Глюкоза, ммоль/л	8,34±8,06	3,80±1,09	p<0,000

Уровень гемоглобина и эритроцитов у новорожденных в I-II сутки жизни в основной группе был статистически значимо ниже. Уровень гемоглобина и эритроцитов у новорожденных основной и контрольной групп и СО представлены на Рисунках 23 и 24. Уровень лейкоцитов периферической крови у новорожденных в основной группе был статистически значимо выше за счет текущего

воспалительного процесса. Уровень лейкоцитов в периферической крови у новорожденных основной и контрольной групп и СО представлено на Рисунке 25.

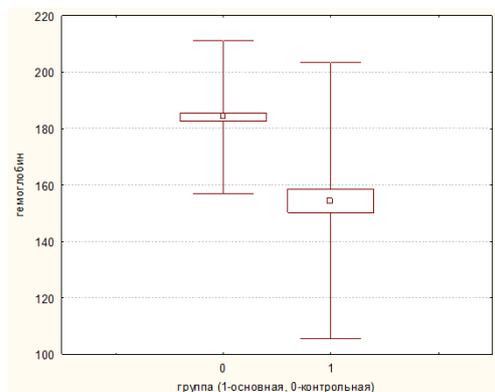


Рисунок 23 – Уровень гемоглобина у детей основной и контрольной групп

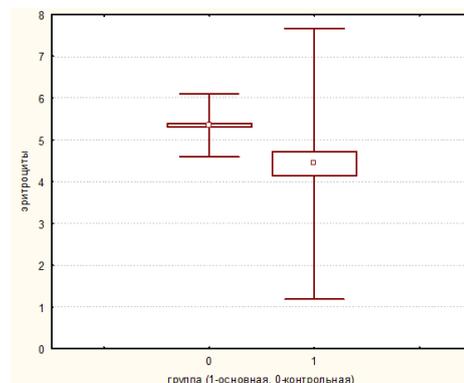


Рисунок 24 – Уровень эритроцитов у детей основной и контрольной групп

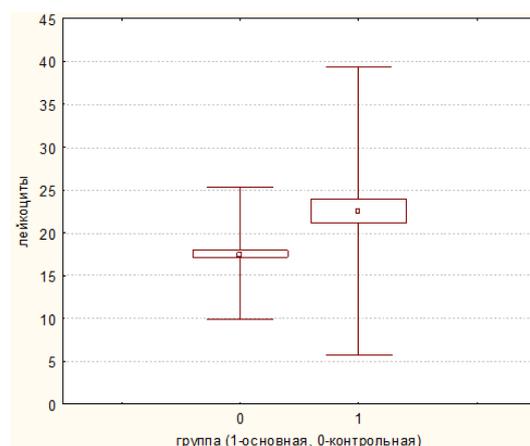


Рисунок 25 – Уровень лейкоцитов у детей основной и контрольной групп

Уровень тромбоцитов у новорожденных основной группы был статистически значимо ниже, чем контрольной, что повторяет ситуацию с роженицами. Уровень тромбоцитов у новорожденных основной и контрольной групп и СО представлены на Рисунке 26. Уровень глюкозы в венозной крови у новорожденных основной группы был статистически значимо выше, чем контрольной, что ассоциировано с системным воспалительным ответом. Уровень глюкозы в венозной крови у детей пациенток основной и контрольной групп и СО представлены на Рисунке 27.

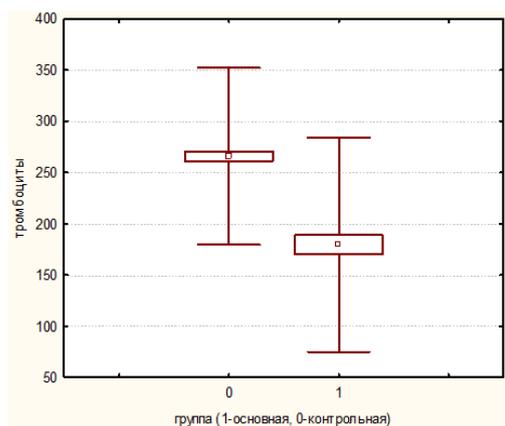


Рисунок 26 – Уровень тромбоцитов у детей основной и контрольной групп

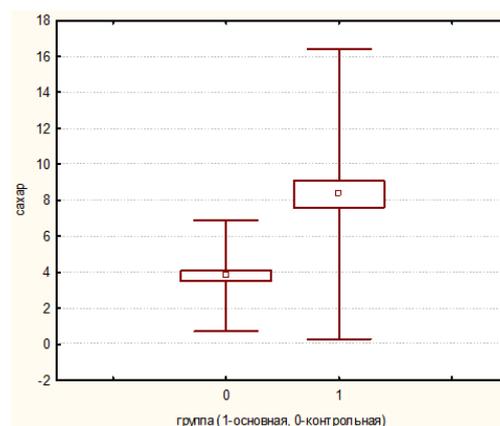


Рисунок 27 – Уровень глюкозы у детей основной и контрольной групп

Результаты изучения массометрических показателей последа представлены в Таблице 22. Масса плаценты и ППК указаны только для случаев доношенной беременности (основная группа n=250, контрольная n=455), так как эти показатели зависят от срока беременности, ЛМП – для всех новорожденных.

Таблица 22 – Массометрические показатели последа у пациенток основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	Статистическая значимость
Масса плаценты, г	412,28±93,22	461,25±24,54	p=0,018
ППК:	0,143±0,97	0,136±0,85	p=0,003
0,10 и менее	32 (12,7%)	33 (7,2%)	$\chi^2=22,93$; p=0,001
0,11-0,17	175 (70,2%)	397 (87,1%)	
0,18 и более	43 (17,1%)	26 (5,7%)	
ЛМП	0,87±0,58	0,71±0,02	p=0,002

При анализе массометрических показателей последа было выявлено, что масса плаценты при доношенном сроке беременности статистически значимых различий

в группах не имела. Средний ППК в основной группе был статистически значимо выше, чем в контрольной. ЛМП у пациенток основной группы также был статистически значимо выше, чем контрольной, что можно объяснить высокой частотой восходящего бактериального инфицирования (фуникулита) и развитием у них циркуляторного отека пуповины при острой правожелудочковой недостаточности, например, при вирусном атриальном миокардите. Среднее значение массы плаценты и ППК при доношенной беременности и СО представлены на Рисунках 28 и 29. Среднее значение ЛМП у пациенток основной и контрольной групп и СО представлены на Рисунке 30.

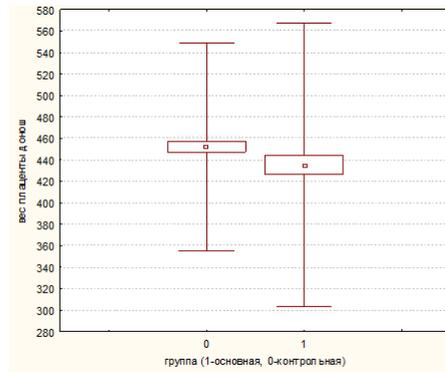


Рисунок 28 – Масса плаценты у пациенток основной и контрольной групп

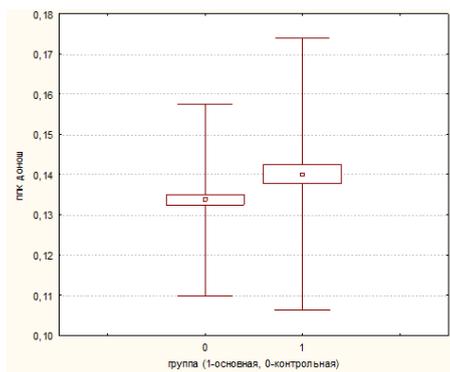


Рисунок 29 – ППК у пациенток основной и контрольной групп

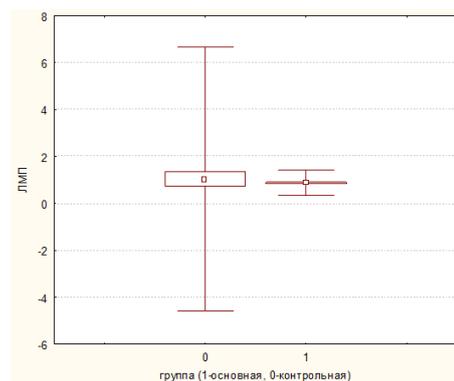


Рисунок 30 – ЛМП у пациенток основной и контрольной групп

При разделении значений ППК на группы: до 0,1, 0,11-0,17 и 0,18 и более, имела место статистически значимая закономерность: у пациенток контрольной группы

ППК чаще составлял от 0,11 до 0,17, тогда как в основной группе преобладала гипоплазия (ППК до 0,1) и гиперплазия плаценты (ППК 0,18 и более) (Таблица 23).

Таблица 23 – ППК при доношенной беременности в исследуемых группах

ППК	Основная группа (n=250)	Контрольная группа (n=455)	Статистическая значимость
До 0,1	32 (12,8%)	32 (7,0%)	$\chi^2=4,93$; p=0,026
0,11-0,17	175 (70,0%)	401 (88,0%)	$\chi^2=24,99$; p<0,000
0,18 и более	43 (17,2%)	23 (5,0%)	$\chi^2=20,73$; p<0,000

Результаты гистологического исследования последов родильниц основной и контрольной групп представлены в Таблице 24.

Таблица 24 – Результаты гистологического исследования последов родильниц основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n=606)	Контрольная группа (n= 470)	Статистическая значимость
Нормальное строение	30 (7,0%)	282 (59,9%)	$\chi^2=423,15$; p<0,000
Восходящее инфицирование	295 (48,7%)	77 (16,4%)	$\chi^2=139,64$; p<0,000
- первой стадии	65 (10,7%)	30 (6,4%)	$\chi^2=157,35$; p<0,000
- второй стадии	91 (15,0%)	35 (7,4%)	
- третьей стадии	139 (22,9%)	12 (2,6%)	
Гематогенное инфицирование	329 (54,3%)	73 (15,5%)	$\chi^2=181,61$; p<0,000
Вирусно-бактериальное инфицирование	143 (23,6%)	10 (2,1%)	$\chi^2=121,25$; p<0,000
ХПН, всего	319 (52,6%)	138 (29,3%)	$\chi^2=60,14$; p<0,000

- компенсированная	79 (13,0%)	95 (20,2%)	$\chi^2=9,96; p=0,002$
- субкомпенсированная	104 (17,2%)	43 (9,1%)	$\chi^2=15,02; p<0,000$
- декомпенсированная	136 (22,4%)	3 (0,6%)	$\chi^2=112,1; p<0,000$
Острая плацентарная недостаточность	100 (16,5%)	3 (0,6%)	$\chi^2=83,21; p<0,000$

У пациенток контрольной группы в 7 раз чаще встречалось нормальное гистологическое строение плаценты (различия статистически значимы). Острая плацентарная недостаточность (ПОНРП, истинный узел и/или тромбоз пуповины) встречались в основной группе более, чем в 10 раз чаще (различия статистически значимы). ХПН в основной группе была диагностирована почти в два раза чаще, однако при этом в большинстве случаев она сочеталась с бактериальным и/или вирусным инфицированием плаценты. Гематогенное вирусное (Рисунок 31) и восходящее бактериальное инфицирование последа (Рисунки 32, 33) было выявлено в основной группе в 3 раза чаще, вирусно-бактериальное поражение в 10 раз чаще, чем в контрольной (различия статистически значимы). То есть, наиболее велика вероятность фатального исхода при сочетании бактериальной и вирусной инфекции – присоединении бактериальной инфекции к имеющемуся вирусному поражению плаценты.

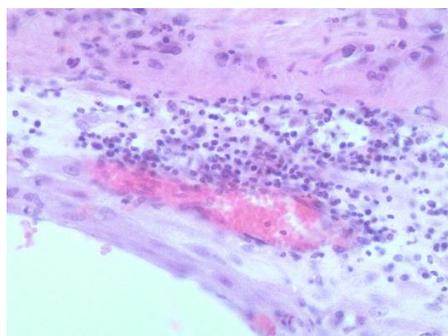


Рисунок 31 – Гематогенное инфицирование плаценты. Острый villitis (окраска гематоксилин-эозин)

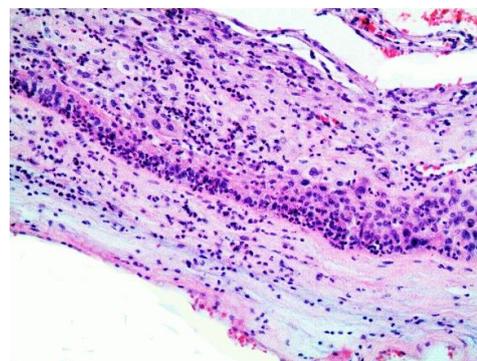


Рисунок 32 – Восходящее бактериальное воспаление последа. Мембранит (окраска гематоксилин-эозин)

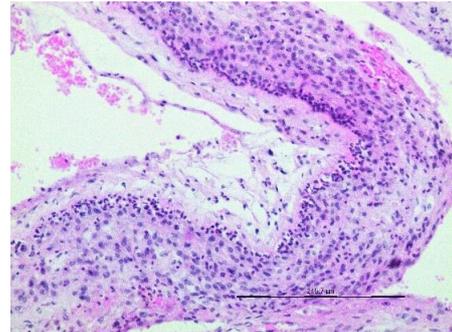
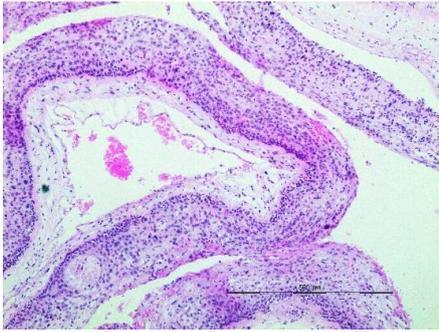


Рисунок 33 – Восходящее бактериальное воспаление последа.

Экссудативный плацентит (окраска гематоксилин-эозин)

Компенсированная ХПН (Рисунки 34-36) статистически значимых различий в группах не имела, в основной группе (а именно в случаях мертворождений) статистически значимо чаще были диагностированы субкомпенсированная (Рисунок 37) ХПН (в 2 раза) и декомпенсированная (Рисунок 38) ХПН (в 37 раз) стадии.

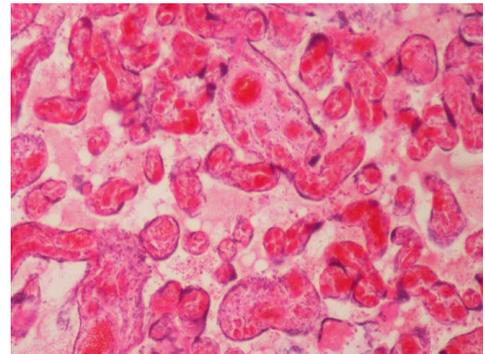
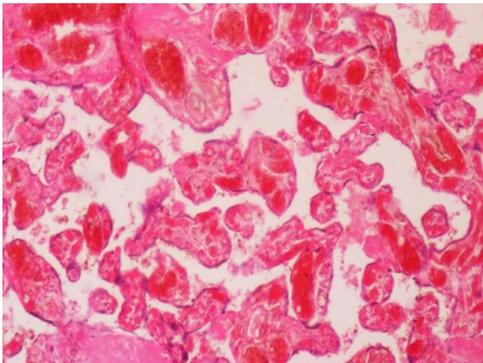


Рисунок 34 – Гиперпластическая ХПН, компенсированная стадия.

Окраска гематоксилин/эозин, ув.*10

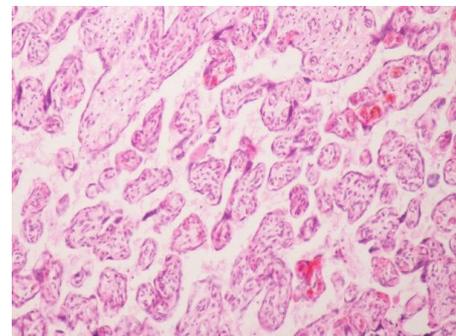
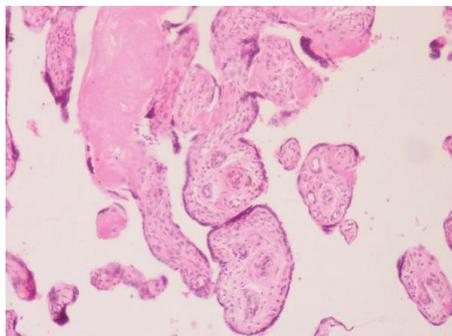


Рисунок 35 – Гипопластическая

ХПН, компенсированная стадия.

Окраска гематоксилин/эозин, ув.*10

Рисунок 36 – Диспластическая

ХПН, компенсированная стадия.

Окраска гематоксилин/эозин, ув.*10

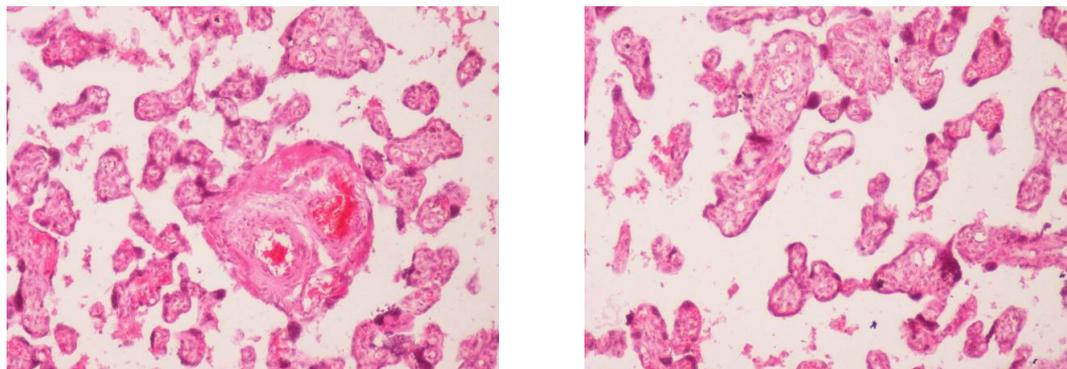


Рисунок 37 – Ангиоспастическая ХПН, субкомпенсированная стадия.

Окраска гематоксилин/эозин, ув.*10

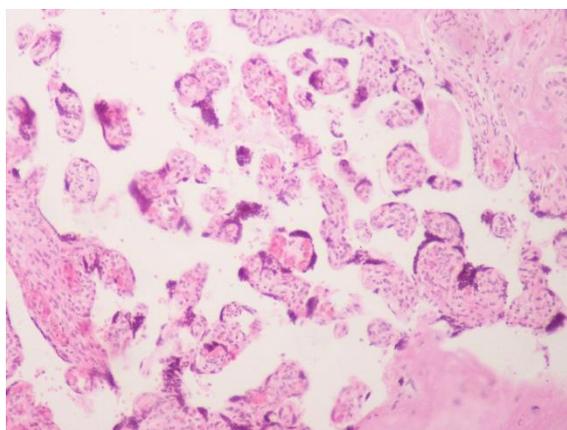


Рисунок 38 – Гиперпластическая ХПН, декомпенсированная стадия.

Окраска гематоксилин/эозин, ув.*10

Причины смерти детей в основной группе представлены в Таблице 25.

Таблица 25 – Причина перинатальных потерь в основной группе

Причина	Всего детей (n=606)	в %,
Инфекционная патология, в том числе:	369	60,1
- Вирусное поражение плода/новорожденного	205	33,83
- Бактериальное поражение плода/новорожденного	88	14,5
- Вирусно-бактериальное поражение	76	12,5

Гипоксическая кардиопатия вследствие ХПН	43	7,1
Острая гипоксия	67	11,1
Внутрижелудочковые кровоизлияния	15	2,7
РДС и недоношенность	47	7,7
Аномалии развития	116	19,1
Токсическое поражение плода	7	1,2
Родовая травма	5	0,9
Гемолитическая болезнь	3	0,5
Диабетическая фетопатия	3	0,5

Таким образом, причина перинатальной потери была установлена у всех пациенток. У части детей по заключению патологоанатомического исследования, имела место сочетанная патология, в основном встречались сочетания: АР и генерализованной вирусной инфекции, респираторного дистресс синдрома) (РДС) и врожденной инфекции, соответственно, сумма случаев в Таблице 25 больше 606 (100%).

Структура перинатальных потерь представлена на Рисунке 39.

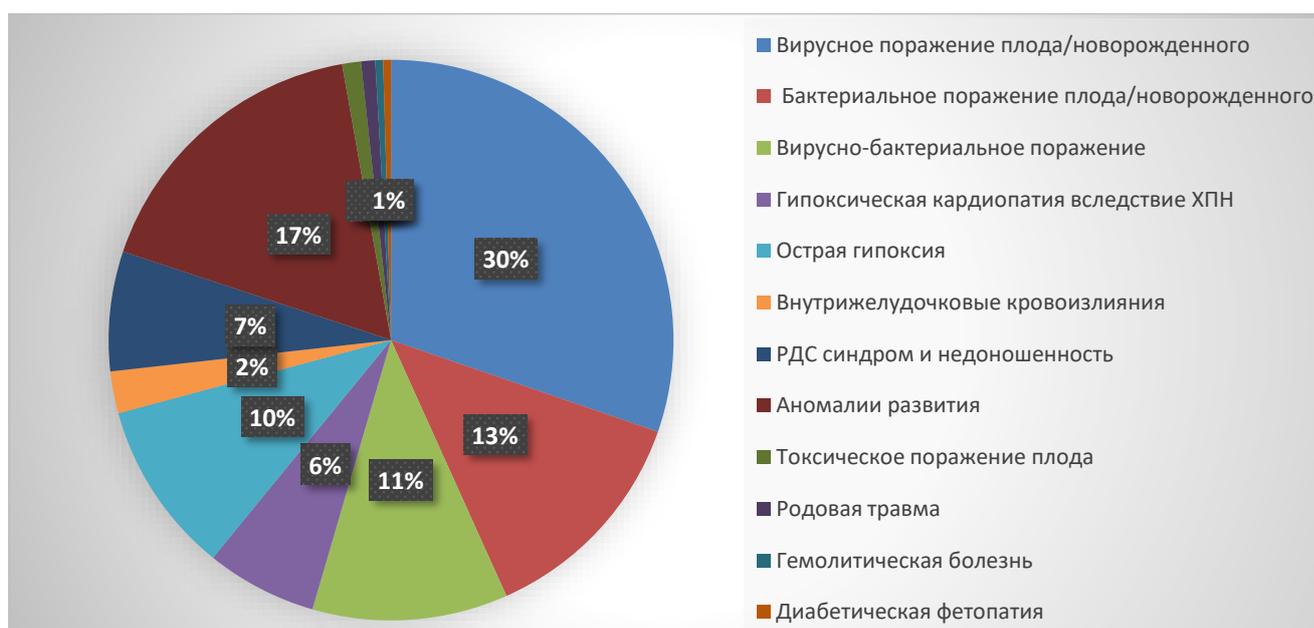


Рисунок 39 – Структура перинатальных потерь (в %) в основной группе

Основной причиной перинатальных потерь является инфекционная патология (вирусная, бактериальная и смешанная вирусно-бактериальная) (в 60% случаев). В 19% случаев к перинатальной смерти ведут АР, в 14% случаев – острая сердечная недостаточность при ПОНРП, в 8% случаев – внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), РДС и НЭК у недоношенных детей. Далее были проанализированы причины перинатальных потерь в основной группе исследования в зависимости от времени наступления смерти (у мертворожденных детей и детей, погибших в раннем неонатальном периоде). Результаты представлены в Таблице 26 и на Рисунке 40.

Таблица 26 – Причина перинатальных потерь среди мертворожденных и детей, умерших в раннем неонатальном периоде.

Причина	Мертворожденные (n=386)	Умершие в раннем неонатальном периоде (n=220)
Инфекционная патология, в т.ч.:	244 (61%)	125 (56,8%)
- вирусная,	152 (39,3%)	53 (24,1%)
- бактериальная,	55 (14%)	33 (15%)
- вирусно-бактериальная	37 (9,6%)	39 (17,7%)
Гипоксическая кардиопатия	42 (10,9%)	1 (0,5%)
Острая гипоксия плода	52 (13,5%)	5 (2,4%)
ВЖК	-	15 (6,8%)
РДС и недоношенность	-	47 (21,4%)
Аномалии развития	43 (11,1%)	73 (33,2%)
Токсическое поражение плода	5 (1,3%)	2 (0,9%)
Родовая травма	2 (0,5%)	3 (1,4%)
Гемолитическая болезнь	3 (0,8%)	-
Диабетическая фетопатия	2 (0,5%)	1 (0,5%)

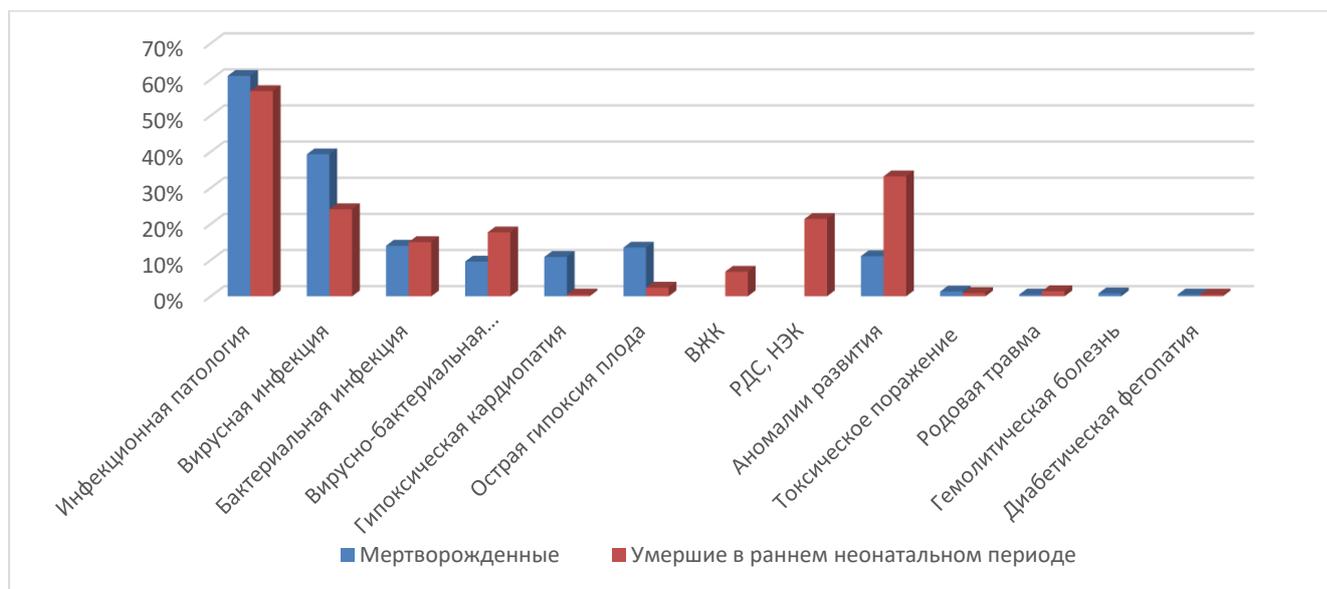


Рисунок 40– Причины мертворождений и ранней неонатальной смерти.

Основной причиной и мертворождений (антенатальная и интранатальная смерть плода) и ранней неонатальной смерти была инфекционная патология (вирусная, бактериальная и смешанная вирусно-бактериальная) различной локализации (пневмония, миокардит, менингоэнцефалит, сепсис и др.). Причем, если в группе мертворожденных, причиной смерти чаще была вирусная инфекция (встречалась в 2 раза чаще, чем бактериальная), то в случае ранней неонатальной смерти повышалась роль бактериальной инфекции. Также самыми частыми причинами мертворождения были острая гипоксия плода при ПОНРП (14%) и АР плода (грубые АР ЦНС – анэнцефалия, голоакрания, гипоплазия печеночного кроветворения, агенезия почек, двусторонний тотальный поликистоз почек инфантильного типа, крестцово-копчиковая тератома, гигантская гемангиома печени, фиброэластоз эндокарда, множественные врожденные пороки развития в том числе при синдромах Эдвардса и Патау) (11%). В структуре причин ранней неонатальной смерти наиболее часто встречались АР (33%) и ВЖК, РДС и НЭК у недоношенных детей (17%).

Также были проанализированы причины перинатальных потерь в основной группе исследования у мертворожденных детей в зависимости от времени

наступления смерти: антенатальная или интранатальная (Таблица 27, Рисунок 41).

Таблица 27 – Причина смерти у мертворожденных в зависимости от времени наступления смерти

Причина	Антенатальная смерть (n=314)	Интранатальная смерть (n=72)
Инфекционная патология, в том числе:	202 (64,1%)	42 (58,3%)
- вирусная,	133 (42,2%)	19 (21,8%)
- бактериальная,	35 (11,1%)	20 (23%)
- вирусно-бактериальная	34 (10,8%)	3 (3,4%)
Гипоксическая кардиопатия вследствие ХПН	40 (12,7%)	2 (2,3%)
Острая гипоксия плода	33 (10,5%)	19 (21,8%)
Аномалии развития	28 (8,9%)	15 (17,2%)
Токсическое поражение плода	4 (1,3%)	1 (1,1%)
Родовая травма	-	2 (2,3%)
Гемолитическая болезнь	2 (0,6%)	1 (1,1%)
Диабетическая фетопатия	2 (0,6%)	-

Основной причиной всех мертворождений была инфекционная патология различной локализации (пневмония, антральный миокардит, гепатит, сепсис и др.), при этом в группе антенатальных потерь основной инфекционной причиной являлось вирусное поражение плода (чаще антральный миокардит), тогда как в группе интранатальных потерь основная роль принадлежала бактериальной инфекции (различной локализации, вплоть до сепсиса). Также основными причинами антенатальных потерь были острая гипоксия при ПОНРП (11%) и гипоксическая кардиопатия, вследствие ХПН (13%). В структуре причин интранатальных потерь наиболее часто встречались острая гипоксия при ПОНРП (22%) и АР (17%).

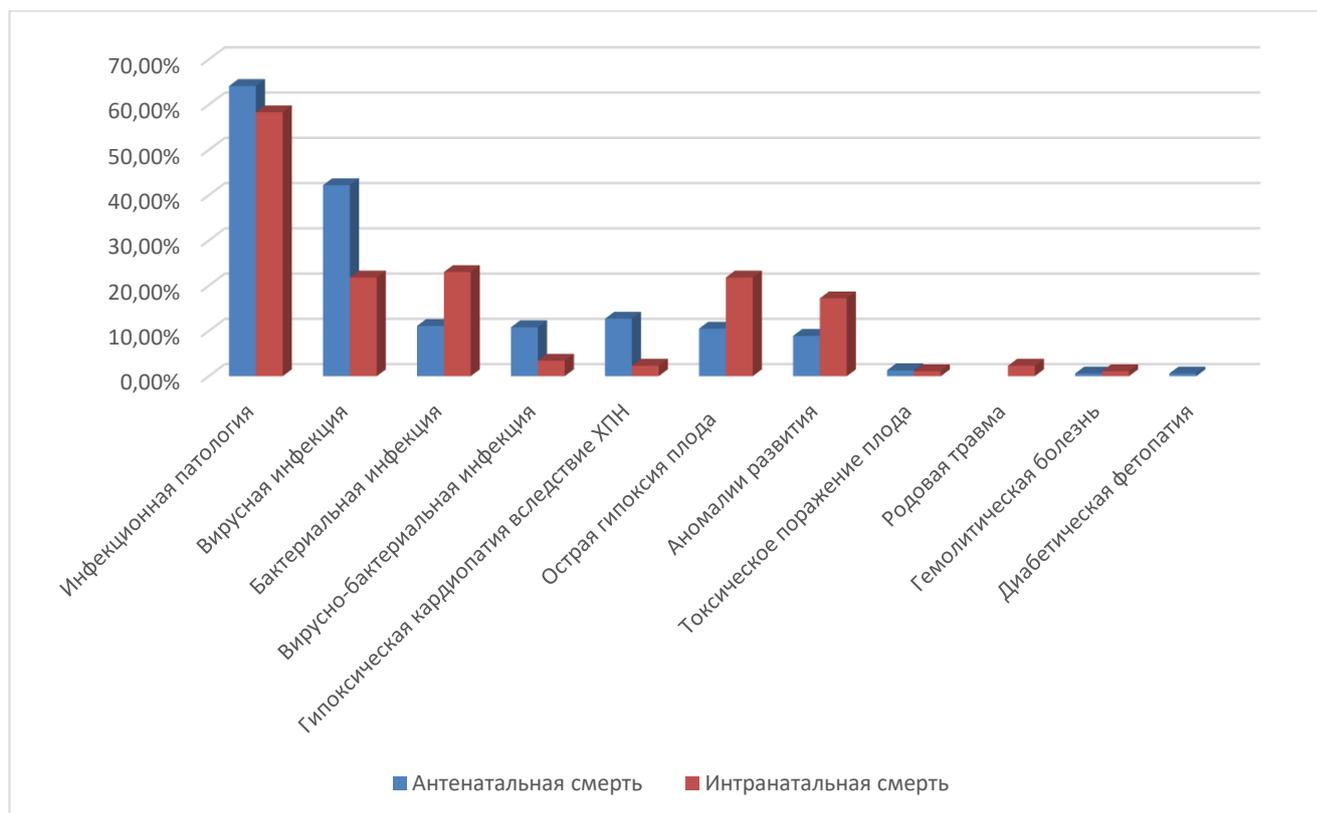


Рисунок 41 – Причины антенатальных (n=314) и интранатальных (n=72) потерь

Основные этиологические факторы инфекционного поражения последа пациенток основной и контрольной групп, а также плода/новорожденного представлена в Таблице 28.

Таблица 28 – Основные этиологические факторы инфекционного поражения последа и/или плода (новорожденного) пациенток обследованных групп

Показатели	Основная группа (n=606)	Контрольная группа (n= 470)	Статистическая значимость
Human herpesvirus 1	142 (23,4%)	42 (8,9%)	$\chi^2=37,96$; $p<0,000$
Human herpesvirus 2	33 (5,5%)	72 (15,3%)	$\chi^2=37,14$; $p<0,000$
Cytomegalovirus	26 (4,3%)	3 (0,7%)	$\chi^2=24,51$; $p<0,000$
Chlamydia trachomatis	25 (4,1%)	3 (0,6%)	$\chi^2=17,01$; $p<0,000$

Primate erythroparvovirus 1	2 (0,33%)	1 (0,2%)	$\chi^2=0,02$; $p=0,893$
Toxoplasma gondii	8 (1,3%)	1 (0,2%)	$\chi^2=7,71$; $p=0,005$
УПМО	302 (49,8%)	59 (12,6%)	$\chi^2=152,31$; $p<0,000$

Human herpesvirus 2 – единственный вирус, который статистически значимо чаще был диагностирован в контрольной группе. Пораженность остальными микроорганизмами была статистически значимо выше в основной группе: Human herpesvirus 1 (Рисунок 42), Toxoplasma gondii, условно-патогенная флора были выявлены более, чем в 2 раза чаще; Cytomegalovirus, Chlamydia trachomatis, более чем в 10 раз чаще.

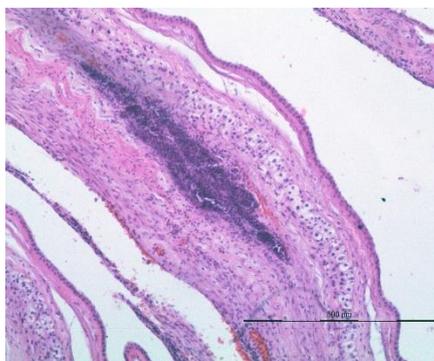


Рисунок 42 – Гематогенное инфицирование плаценты Human herpesvirus (окраска гематоксилин-эозин)

Резюме: после родов у женщин и детей основной группы были выявлены следующие чаще встречающиеся показатели с высокой статистической значимостью различия: преждевременные роды; роды в тазовом предлежании; ЗРП; обследования полости матки, гемотрансфузии у родильниц; меньшие масса и рост новорожденных, более низкая оценка по шкале Апгар на 1-й и на 5-й минуте; более высокий ЛМП, ППК 0,1 и менее, 0,18 и более; гематогенное вирусное и восходящее бактериальное инфицирование последа и их сочетание, острая плацентарная недостаточность, суб- и декомпенсированная ХПН; анемия, лейкоцитоз и тромбоцитопения в анализе крови у родильниц, анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз и повышение уровня глюкозы венозной крови у

новорожденных. Данные показатели в последующем будут рассмотрены при создании прогностической модели перинатальных потерь.

Основными причинами перинатальных потерь являлись: инфекционная патология (60%), АР (19%) и острая сердечная недостаточность (14%).

В основной группе статистически значимо чаще были выявлены следующие возбудители инфекционного процесса: Human herpesvirus 1, Cytomegalovirus, Chlamydia trachomatis, Toxoplasma gondii, условно-патогенные микроорганизмы. Полученные данные подтверждают необходимость проведения обследования беременных с высоким риском перинатальных потерь с последующим лечением.

2.2. Результаты комплексного обследования пациенток основной и контрольной групп второго этапа исследования для обоснования комплекса мер по снижению ранней неонатальной смертности

2.2.1. Результаты комплексного обследования пациенток исследуемых групп для определения факторов, предрасполагающих к рождению ребенка с низкой оценкой Апгар

На втором этапе для определения факторов, предрасполагающих к рождению ребенка с низкой оценкой по шкале Апгар, был проведен ретроспективный анализ основных показателей течения беременности и родов, а также данных патологоанатомического исследования последа у 12342 женщин, родоразрешенных в ПЦ СПбГПМА, где имелось оборудование, медикаменты и высококвалифицированный персонал – все то, что позволяет сделать реанимацию детей, родившихся в тяжелом состоянии, успешной. При отсутствии вышеперечисленных условий, в частности, при рождении ребенка в учреждениях I или II уровня, именно эти дети будут составлять группу ранних неонатальных потерь.

В основную группу вошли 272 (2,2%) пациенток, родивших детей с оценкой по шкале Апгар на первой минуте 6 баллов и менее [15]. В контрольную группу

«норма» вошли 12070 (97,8%) пациенток, родивших детей с оценкой по шкале Апгар на первой минуте 7 баллов и более. Срок беременности на момент родоразрешения представлен в Таблице 29.

Таблица 29 – Срок беременности на момент родоразрешения у пациенток основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n=272)	Контрольная группа (n=12070)	Статистическая значимость
Срок беременности	36,17±5,45	39,47±1,95	p<0,000
Преждевременные роды	94 (34,8%)	572 (4,8%)	$\chi^2=458,71;p<0,000$

У недоношенных детей оценка по шкале Апгар статистически значимо ниже, соответственно, для разработки мер по снижению ранней неонатальной смерти необходимо отдельно определить предпосылки для рождения недоношенного ребенка и рождения доношенного ребенка в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени.

2.2.2. Результаты комплексного обследования пациенток исследуемых групп для определения факторов, предрасполагающих к рождению недоношенного ребенка

Для определения факторов риска преждевременных родов было проведено комплексное обследование 12342 женщин, родоразрешенных в ПЦ СПбГПМА: в основную группу вошли 680 пациенток, беременность которых закончилась родоразрешением в сроке 22 недели 0 дней – 36 недель 6 дней, в контрольную группу – 11662 пациентки, беременность которых закончилась срочными родами.

Для определения факторов риска развития преждевременных родов был проведен анализ данных анамнеза пациенток исследуемых групп (Таблица 30).

Таблица 30 – Социальный статус, соматический и акушерско-гинекологический анамнез пациенток основной и контрольной групп

Показатели	Преждевременные роды (n=680)	Срочные роды (n=11662)	Статистическая значимость
Возраст пациенток	32,033±5,59 (16-58 лет)	31,237±6,28 (12-54 лет)	p=0,008
Возраст более 40 лет	57 (8,4%)	533 (4,6%)	$\chi^2=30,04; p<0,000$
Образование			$\chi^2 = 4,66$
- начальное	55 (8.1%)	490 (4,2%)	p=0,098
- среднее	267 (39,2%)	4408 (37,8%)	
-высшее	358 (52,7%)	6764(58,0%)	
Официально трудоустроены	535 (78,7%)	9330(80,0%)	$\chi^2=0,17; p=0,677$
Отрицательный резус-фактор	133 (19,6%)	1879 (16,1%)	$\chi^2=5,64; p=0,046$
Рост пациенток, см	163,78±6,39 (135-182)	165,63±6,12 (141-184)	p<0,000
Масса пациенток до беременности, кг	71,50±14,223 (43,7-130,4)	71,87±15,123 (41,7-160,0)	p=0,706
ИМТ	26,61±4,968 (16,22-51,58)	26,163±5,094 (15,43-52,25)	p=0,175
Хронический пиелонефрит	54 (7,9%)	1003 (8,6%)	$\chi^2=0,41; p=0,523$
Ожирение	25 (3,7%)	248 (2,1%)	$\chi^2=4,19; p=0,035$
АГ	26 (3,8%)	187 (1,6%)	$\chi^2=6,81; p=0,008$
ГБ	10 (1,5%)	58 (0,5%)	$\chi^2=4,38; p=0,036$
ОАА	147 (21,6%)	1399 (12,0%)	$\chi^2=54,09, p<0,000$
Порядковый номер беременности	2,57±1,67 (1-11)	2,11±1,32 (1-12)	p<0,000
Порядковый номер родов	1,69±0,82 (1-7)	1,57±0,73(1-8)	p<0,000
VI и более по счету беременность	41 (6,0%)	277 (2,4%)	$\chi^2=33,79; p<0,000$
IV и более по счету роды	18 (2,6%)	175 (1,5%)	$\chi^2=5,46; p=0,02$

При анализе анамнестических факторов было установлено, что возраст пациенток на момент постановки на учет по беременности в основной группе статистически значимо выше, рост – статистически значимо ниже, порядковый номер и беременности и родов статистически значимо больше, VI и более по счету беременность, IV и более по счету роды, ожирение, АГ, и ОАА (невынашивание беременности, преждевременные роды) встречаются статистически значимо чаще.

Особенности течения беременности, родов и состояния новорожденных представлены в Таблице 31.

Таблица 31 – Особенности течения беременности, родов и состояния новорожденных у пациенток основной и контрольной групп

Показатели	Преждевременные роды (n=680)	Срочные роды (n=11662)	Статистическая значимость
ЭКО	52 (7,7%)	595 (5,1%)	$\chi^2=4,54$; p=0,033
ИКСИ	29 (4,2%)	280 (2,4%)	$\chi^2=5,01$; p=0,024
Гестационная АГ: нет	605 (89,0%)	9831 (84,3%)	$\chi^2=66,77$; p<0,000
- АГ,	38 (5,5%)	1668 (14,3%)	
- умеренная преэклампсия,	15 (2,2%)	105 (0,9%)	
- тяжелая преэклампсия	22 (3,3%)	58 (0,5%)	
ГСД	37 (5,5%)	956 (8,2%)	$\chi^2=3,42$; p=0,064
Гестационная анемия	54 (7,9%)	1295 (11,1%)	$\chi^2=3,56$; p=0,059
ИЦН	12 (1,7%)	35 (0,3%)	$\chi^2=21,10$; p<0,000
Многоводие	15 (2,2%)	268 (2,3%)	$\chi^2=0,00$; p=0,969
Маловодие	7 (1,0%)	257 (2,2%)	$\chi^2=2,71$; p=0,099
НК	18 (2,7%)	50 (0,4%)	$\chi^2=49,50$; p<0,000
ЗРП	17 (2,5%)	152 (1,3%)	$\chi^2=3,23$; p=0,072
Гипоксия плода	10 (1,5%)	116 (1%)	$\chi^2=0,92$; p=0,338

ПИОВ	586 (86,1%)	7005 (60,1%)	$\chi^2=214,57; p<0,000$
ПОНРП	15 (2,2%)	89 (0,8%)	$\chi^2=9,75; p=0,002$
Аномалии положения плода	4 (0,6%)	23 (0,2%)	$\chi^2=2,29; p=0,130$
Тазовое предлежание	16 (2,4%)	116 (1,0%)	$\chi^2=12,34; p<0,000$
Кесарево сечение	500 (73,6%)	4980 (42,7%)	$\chi^2=244,95; p<0,000$
Перинеотомия	38 (5,6%)	1563 (13,4%)	$\chi^2=41,07; p<0,000$
Амниотомия	5 (0,76%)	198 (1,7%)	$\chi^2=3,48; p=0,062$
Ручное обследование полости матки	13 (1,9%)	222(1,9%)	$\chi^2=0,01,$ $p=0,944$
Мекониальная окраска околоплодных вод	27 (3,9%)	840 (7,2%)	$\chi^2=9,79;$ $p=0,002$

ГСД и гестационная анемия, изменение количества околоплодных вод (маловодие и многоводие), ЗРП (по данным фетометрии) и гипоксия плода (по данным КТГ) встречались в исследуемых группах с одинаковой частотой (различия статистически не значимы). В основной группе статистически значимо чаще были отмечены: беременности, наступившие в результате применения ЭКО и ИКСИ, гипертензивные расстройства при беременности, особенно умеренная (в 2 раза чаще) и тяжелая (в 7 раз чаще) преэклампсия; ИЦН; недостаточность кровообращения (НК) (на основании УЗИ), тазовое предлежание плода (в 2,5 раза чаще), ПОНРП, ПИОВ, оперативное абдоминальное родоразрешение. Мекониальная окраска околоплодных вод встречалась в 2 раза чаще при доношенной беременности (различия статистически значимые).

Особенности строения последа в основной и контрольной группах представлены в Таблице 32.

Таблица 32 – Особенности строения последа в исследуемых группах

Показатели	Преждевременные роды (n=680)	Срочные роды (n=11662)	Статистическая значимость
Восходящее инфицирование последа	323 (47,0%)	4432 (38,0%)	$\chi^2=22,42$ $p<0,000$
- первой стадии,	195 (28,6%)	2834 (24,3%)	$\chi^2 = 23,31$ $p<0,000$
- второй стадии,	76 (11,1%)	945 (8,1%)	
- третьей стадии	52 (7,3%)	653 (5,6%)	
Хламидийный ХД	48 (7,1%)	660 (5,7%)	$\chi^2=4,69$; $p=0,020$
Микоплазменный ХД	209 (30,7%)	3587 (29,0%)	$\chi^2=11,35$; $p=0,001$
Уреаплазменный ХД	71 (10,4%)	1255 (10,8%)	$\chi^2=0,05$; $p=0,828$
РНК-вирусный ХД	166 (24,4%)	2902 (24,9%)	$\chi^2=0,32$; $p=0,858$
ДНК-вирусный ХД	4 (0,6%)	34 (0,3%)	$\chi^2=1,06$; $p=0,304$
Герпетический ХД	350 (51,4%)	5311 (45,5%)	$\chi^2=9,33$; $p=0,002$
ХПН:			$\chi^2=43,75$;
- компенсированная	45 (6,6%)	1761 (15,1%)	$p<0,000$
- суб- и декомпенсированная	232 (34,1%)	1376 (11,8%)	$\chi^2=226,06$; $p<0,000$
Нормальное строение последа	6 (0,9%)	211 (1,8%)	$\chi^2=2,52$; $p=0,112$

Статистически значимых различий в частоте встречаемости уреоплазменного, РНК-вирусного и ДНК-вирусного ХД выявлено не было. Восходящее инфицирование всех стадий, микоплазменный, герпетический и хламидийный ХД встречался при преждевременных родах статистически значимо чаще. Преждевременными родами чаще всего заканчивалась беременность, осложненная развитием суб- и декомпенсированной ХПН.

Далее был проведен анализ сочетания нескольких возбудителей инфекционного процесса при срочных и преждевременных родах (Таблица 33).

Таблица 33 - Сочетанное поражение последа несколькими микроорганизмами в зависимости от продолжительности беременности

Показатели	Преждевременные роды (n=680)	Срочные роды (n=11662)	Статистическая значимость
Сочетанное инфицирование последа: нет	252 (37,0%)	5312 (46,0%)	$\chi^2=53,73$; $p<0,000$
- два возбудителя,	300 (44,1%)	4834 (41,5%)	
- три возбудителя,	120 (17,6%)	1404 (12,0%)	
- четыре и более	9 (1,3%)	61 (0,5%)	
Количество возбудителей	1,77±0,86	1,54±0,89	$p<0,000$
Бактериальный + герпетический ХД	194 (28,5%)	2439 (20,9%)	$\chi^2=21,98$; $p<0,000$
Бактериальный + РНК-вирусный ХД	80 (11,8%)	1014 (8,7%)	$\chi^2=7,42$; $p=0,006$;
Бактериальный + микоплазменный ХД	75 (11,0%)	1009 (8,7%)	$\chi^2=4,48$; $p=0,034$
Бактериальный + уреаплазменный ХД	27 (4,0%)	334 (2,9%)	$\chi^2=2,74$; $p=0,098$;
Бактериальный + хламидийный ХД	17 (2,5%)	198 (1,7%)	$\chi^2=2,13$; $p=0,144$

Сочетанное поражение последа несколькими возбудителями при преждевременных родах было диагностировано статистически значимо чаще, количество возбудителей, выявляемых при исследовании последа статистически значимо выше, чем при срочных родах. Статистически значимо чаще встречалось сочетание восходящего инфицирования с поражением Human herpesvirus и РНК-вирусами.

Резюме: Факторами, повышающими риск преждевременных родов, являлись: более низкий рост и старший возраст беременной женщины, ОАА (невынашивание беременности и преждевременные роды в анамнезе), VI и более по счету беременность, IV и более по счету роды; беременность, наступившая в результате применения ЭКО и ИКСИ, осложнения беременности (умеренная и тяжелая преэклампсия, ИЦН, ХПН и НК). Данные показатели в перспективе могут быть использованы для разработки новых систем прогнозирования преждевременных родов. При преждевременных родах статистически значимо чаще встречались восходящее инфицирование всех стадий, микоплазменный, герпетический и хламидийный ХД, сочетанное поражение последа несколькими возбудителями. Полученные данные подтверждают необходимость проведения дополнительного обследования беременных женщин с высоким риском преждевременных родов.

2.2.3. Результаты комплексного обследования пациенток исследуемых групп для определения факторов, предрасполагающих к рождению доношенного ребенка в состоянии асфиксии

Для определения возможности прогнозирования рождения ребенка в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени было проведено комплексное обследование пациенток второго этапа, родивших доношенных детей ($n=11662$), которые были сгруппированы следующим образом: в основную группу вошли пациентки, родившие доношенных детей в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени ($n=70$), в контрольную группу - пациентки, родившие детей без асфиксии ($n=11592$). Для определения факторов риска рождения ребенка в состоянии асфиксии был проведен анализ анамнестических данных пациенток исследуемых групп (Таблица 34).

Таблица 34 – Социальный статус, соматический и акушерско-гинекологический анамнез беременных женщин исследуемых групп

Показатели	Основная группа(n=70)	Контрольная группа(n=11592)	Статистическая значимость
Возраст пациенток	28,79±7,06	31,29±7,06	p=0,001
Образование			$\chi^2=1,23$; p=0,553
- начальное	4 (5,7%)	480 (4,1%)	
- среднее	18 (25,7%)	4382 (37,8%)	
-высшее	48 (68,6%)	6730 (58,1%)	
Официально трудоустроены	59 (84,3%)	9274 (80,0%)	$\chi^2=0,21$; p=0,645
Отрицательный резус-фактор	13 (18,6%)	1873 (16,2%)	$\chi^2=0,19$; p=0,657
Хронический пиелонефрит	3 (4,3%)	997 (8,6%)	$\chi^2=1,85$; p=0,173
Ожирение	1 (1,4%)	247 (2,1%)	$\chi^2=0,01$; p=0,917
АГ и ГБ	5 (7,1%)	239 (2,1%)	$\chi^2=12,45$, p<0,000
ОАА	5 (7,1%)	1393 (12,0%)	$\chi^2=1,57$; p=0,211
Беременность по счету	1,94±1,24	2,10±1,32	p=0,310
Порядковый номер родов	156±0,73	1,56±0,88	p=0,898
IV и более по счету роды	3 (4,2%)	172 (1,5%)	$\chi^2=9,71$; p=0,005

При анализе анамнестических факторов было установлено, что у пациенток, родивших доношенных детей в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени статистически значимо чаще были отмечены более молодой возраст, ГБ и АГ в анамнезе и IV и более по счету роды. При этом уровень образования, наличие официального трудоустройства, особенности соматического анамнеза (резус-отрицательная принадлежность крови, хронический пиелонефрит, ожирение, ОАА, порядковый номер беременности и родов) статистически значимых различий в группах сравнения не имели. Особенности течения беременности, родов и состояния новорожденных в группах сравнения представлены в Таблице 35.

Таблица 35 – Особенности течения беременности, родов и состояния новорожденных пациенток основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n=70)	Контрольная группа (n=11592)	Статистическая значимость
ЭКО	-	591 (5,1%)	$\chi^2=2,82$; p=0,093
ИКСИ	-	267 (2,3%)	$\chi^2=1,22$; p=0,287
Гестационная АГ: нет	60 (85,7%)	9848 (84,2%)	$\chi^2 = 0,81$; p=0,848
- АГ	10 (14,3%)	1670 (14,4%)	
- умеренная преэклампсия	-	116 (1,0%)	
- тяжелая преэклампсия	-	58 (0,5%)	
ГСД	3 (4,2%)	949 (8,2%)	$\chi^2=1,29$; p=0,255
Гестационная анемия	4 (5,6%)	1287 (11,1%)	$\chi^2=1,49$; p=0,221
ИЦН	-	35 (0,3%)	$\chi^2=0,16$; p=0,690
ХПН	3 (4,2%)	278 (2,4%)	$\chi^2=0,42$; p=0,516
Многоводие	3 (4,2%)	255 (2,2%)	$\chi^2=8,68$; p=0,009
Маловодие	-	256 (2,2%)	$\chi^2=1,19$; p=0,275
НК	-	42 (0,4%)	$\chi^2=0,19$; p=0,667
ЗРП	31 (4,2%)	151 (1,3%)	$\chi^2=9,16$; p=0,007
ПИОВ	45 (64,3%)	6601 (56,9%)	$\chi^2=8,34$; p=0,008
ПОНРП	8 (11,4%)	81 (0,7%)	$\chi^2=81,48$; p<0,000
Аномалии положения плода	1 (1,4%)	21 (0,2%)	$\chi^2=5,94$; p=0,015
Газовое предлежание плода	1 (1,4%)	114 (1,0%)	$\chi^2=0,15$; p=0,721
Кесарево сечение	45 (64,3%)	4834 (41,7%)	$\chi^2=28,4$; p<0,000
Вакуум-экстракция плода	5 (7,1%)	28 (0,3%)	$\chi^2=85,9$; p<0,000
Перинеотомия	7 (10,0%)	1521 (13,1%)	$\chi^2=0,69$; p=0,404
Амниотомия	-	197 (1,7%)	$\chi^2=1,22$; p=0,269
Обследование полости матки	2 (2,9%)	222(1,9%)	$\chi^2=0,322$; p=0,596

Мекониальная окраска околоплодных вод	11 (15,7%)	822 (7,1%)	$\chi^2=7,78$; $p=0,005$
Длительность БП, мин	237,88±303,14	284,77±1985,04	$p=0,848$
Клинически узкий таз	-	65 (0,56%)	$\chi^2=0,29$; $p=0,589$
Масса плода, г	3214,4±690,1	3443,76±797,63	$p=0,017$
Рост плода, см	50,48±3,60	51,94±6,74	$p=0,077$

Частота беременностей, наступившие в результате применения ВРТ (ЭКО и ИКСИ), гипертензивных расстройств при беременности, умеренной и тяжелой преэклампсии, ИЦН, ГСД и анемии, ХПН и НК встречались в исследуемых группах с одинаковой частотой (различия статистически не значимы). В основной группе при УЗИ в третьем триместре беременности статистически значимо чаще было диагностировано многоводие и ЗРП, а также ПОНРП, ПИОВ, аномалии положения плода (косое и поперечное положение), мекониальная окраска околоплодных вод, проведение оперативного абдоминального и влагалищного родоразрешения. Частота родов в тазовом предлежании, длительность БП, частота перинеотомии, амниотомии и ручного/инструментального обследования полости матки статистически значимых различий в исследуемых группах не имели. Масса плода была статистически значимо ниже в основной группе, при этом рост плода статистически значимых различий не имел.

Особенности строения последа в основной и контрольной группах представлены в Таблице 36.

Таблица 36 – Особенности строения последа в исследуемых группах

Показатели	Основная группа (n=70)	Контрольная группа (n=11592)	Статистическая значимость
Масса последа, г	550,06±124,62	579,24±121,07	$p=0,051$
ППК	0,17±0,03	0,17±0,03	$p=0,324$

Восходящее инфицирование	31 (44,3%)	4396 (37,9%)	$\chi^2=1,19$; $p=0,279$
- первой стадии,	11 (15,7%)	2820 (24,3%)	$\chi^2=13,98$; $p=0,003$
- второй стадии,	12 (17,1%)	930 (8,0%)	
- третьей стадии	8 (11,4%)	647 (5,6%)	
Хламидийный ХД	4 (5,7%)	651 (5,6%)	$\chi^2=0,00$; $p=0,971$
Микоплазменный ХД	15 (21,4%)	3346 (28,9%)	$\chi^2=1,87$; $p=0,171$
Уреаплазменный ХД	8 (11,4%)	1247 (10,8%)	$\chi^2=0,03$; $p=0,857$
РНК-вирусный ХД	20 (28,6%)	2877 (24,8%)	$\chi^2=0,52$; $p=0,469$
ДНК-вирусный ХД	-	34 (0,3%)	$\chi^2=0,41$; $p=0,522$
Герпетический ХД	37 (52,9%)	5247 (45,3%)	$\chi^2=1,62$; $p=0,203$
ХПН: компенсированная	10 (14,3%)	1742 (15,0%)	$\chi^2=0,03$; $p=0,863$
- суб- и декомпенсированная	11 (15,7%)	750 (6,5%)	$\chi^2=9,93$; $p=0,002$
Нормальное строение	-	211 (1,8%)	$\chi^2=2,56$; $p=0,109$
Сочетанное инфицирование			$\chi^2=2,31$; $p=0,679$
- один возбудитель	19 (27,1%)	3772 (32,5%)	
- два возбудителя,	32 (45,7%)	4802 (41,4%)	
- три возбудителя,	11 (15,7%)	1394 (12,0%)	
- четыре и более	9 (1,3%)	61 (0,5%)	

Статистически значимых различий в частоте встречаемости хламидийного, микоплазменного, уреоплазменного, герпетического, РНК-вирусного и ДНК-вирусного ХД, сочетанного инфицирования несколькими возбудителями выявлено не было. Восходящее инфицирование второй и третьей стадии, а также суб- и декомпенсированная ХПН встречались в основной группе статистически значимо чаще.

Резюме: Выявлены факторы, предрасполагающие к рождению доношенного ребенка в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени (более молодой возраст матерей, ГБ и АГ в анамнезе, IV и более по счету роды, ПОНРП, ПИОВ, аномалии

положения плода (косое и поперечное положение), многоводие, ЗРП и мекониальная окраска околоплодных вод, которые могут быть использованы для разработки системы прогнозирования рождения ребенка в состоянии асфиксии и комплекса профилактических мер.

Более частое восходящее инфицирование II и III стадии делают необходимым своевременное выявление бактериальной инфекции у всех беременных с доношенным сроком (посев из ЦК на флору и чувствительность к антибактериальным препаратам в 37 недель беременности), с дальнейшим проведением этиотропной терапии с учетом чувствительности микроорганизмов.

2.3. Результаты комплексного обследования пациенток основной и контрольной групп четвертого этапа исследования для разработки комплекса мер по снижению неонатальной смертности у новорожденных, прооперированных в раннем неонатальном периоде

Для определения факторов, повышающих риск смерти ребенка в неонатальном периоде после операции, проведенной в раннем неонатальном периоде, было проведено комплексное исследование пациентов четвертого этапа: 324 детей, которым было проведено оперативное лечение в ПЦ СПбГПМУ. В основную группу вошли 77 новорожденных, прооперированных в раннем неонатальном периоде и погибших в первые 28 дней жизни, в контрольную группу - 287 детей, прооперированных в первые 7 суток и переживших 28 суток внеутробной жизни.

Показания к оперативному лечению были разделены на 3 группы: АР, нарушения течения периода новорожденности (последствия родовой травмы, пневмоторакс, необходимость хирургического лечения НЭК), нарушения обмена веществ, потребовавшие проведения операции перитонеального диализа. Частота выполнения вмешательств по вышеперечисленным причинам представлены в Таблице 37.

Таблица 37 – Причины проведения хирургического вмешательства в основной и контрольной группах

Показатели	Основная группа (n=77)	Контрольная группа(n=287)	Статистическая значимость
Аномалии развития	61 (79,2%)	238 (82,9%)	$\chi^2=0,67$; p=0,416
-из них диагностированы пренатально	40 (65,6%)	215 (90,3%)	$\chi^2=24,75$, p<0,000
Состояния, возникшие в период новорожденности	13 (17,1%)	48 (16,7%)	$\chi^2=0,05$; p=0,823
Нарушения обмена веществ	3 (3,7%)	1 (0,4%)	$\chi^2=1,67$; p=0,190

Причины проведения хирургического вмешательства в основной и контрольной группах статистически значимых различий не имели. Основным показанием к оперативному лечению были АР, часть которых была диагностирована пренатально. В основной группе процент АР, выявленных пренатально, статистически значимо ниже, чем в контрольной, что повышает риск летального исхода в послеоперационном периоде. Это связано с переводом новорожденных детей в профильный стационар, необходимостью выработки тактики лечения и т.д.

АР, послужившие причиной оперативных вмешательств в исследуемых группах, представлены в Таблице 38, Рисунках 43, 44.

Таблица 38 – Аномалии развития у детей исследуемых групп

Показатели	Основная группа (n=61)	Контрольная группа (n=238)	Статистическая значимость
ССС	36 (59,0%)	40 (16,8%)	$\chi^2=46,22$; p<0,000
ЦНС	-	57 (24,0%)	$\chi^2=29,03$; p<0,000
ЖКТ	1 (1,6%)	51 (21,4%)	$\chi^2=22,24$; p<0,000

Диафрагмальная грыжа	2 (3,3%)	25 (10,5%)	$\chi^2=3,03; p=0,082$
Новообразования	1 (1,64%)	22 (9,2%)	$\chi^2=5,22; p=0,022$
Множественные аномалии	20 (32,8%)	6 (2,5%)	$\chi^2=56,53; p<0,000$
Количество операций	2,065±1,681 (1-11)	1,692±1,144 (1-7)	p=0,024

Из АР ЖКТ в основной группе (Рисунок 43) были отмечены атрезия двенадцатиперстной кишки, в контрольной группе (Рисунок 44) – атрезия пищевода, двенадцатиперстной кишки, толстого и тонкого кишечника, ануса. АР ССС были представлены АР сердца, коарктацией аорты, аневризмой вены Галена в обеих исследуемых группах, гемодинамически значимым открытым Боталовым протоком. В группу «новообразования» были объединены патологические образования различных локализаций (грудной и брюшной полости, малого таза, полости черепа, наружной локализации, в том числе тератомы). В основной группе было проведено оперативное лечение гемангиомы, в контрольной – крестцово-копчиковых тератом, образований яичника, бедренной, теменной области, области лица, брюшной полости и полости черепа, забрюшинного пространства. Оперативных вмешательств по поводу АР ЦНС в основной группе не было. В контрольной группе были отмечены: гидроцефалия, рахиспизис (миелоцеле, менингомиелоцеле, менингомиелорадикулоцеле), краниошизис (затылочное менингоцеле, энцефалоцеле, энцефаломенингоцеле, краниовертебральное менингоцеле), синдром Арнольда-Киари, субэпендимальная киста желудочка мозга. Количество операций за первые 7 суток жизни было статистически значимо выше в основной группе.

Соотношение пола детей в основной и контрольной группах мальчики/девочки составило соответственно 57%/43% и 60%/40% (различия статистически не значимы, $p=0,604$).

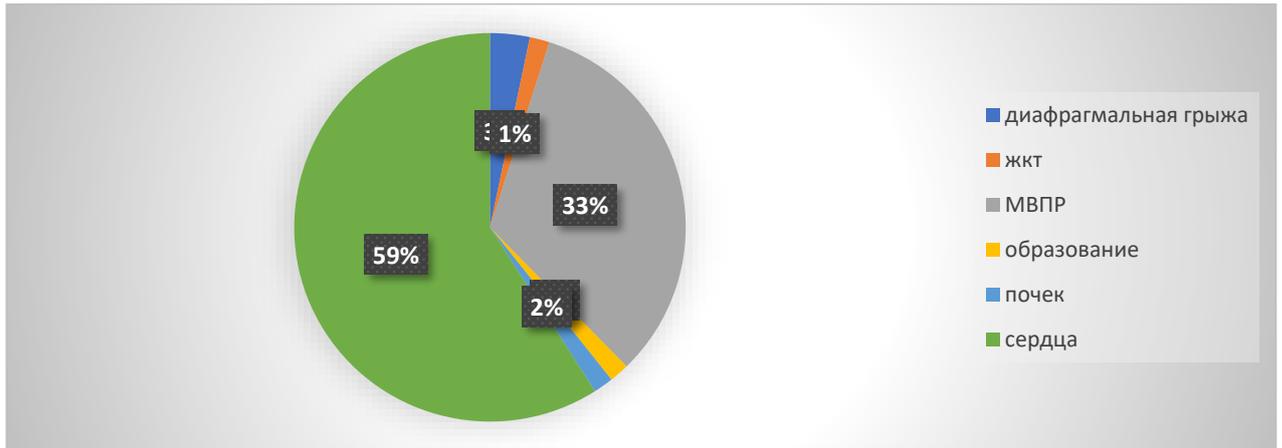


Рисунок 43 – Аномалии развития – причина операций у детей основной группы, %

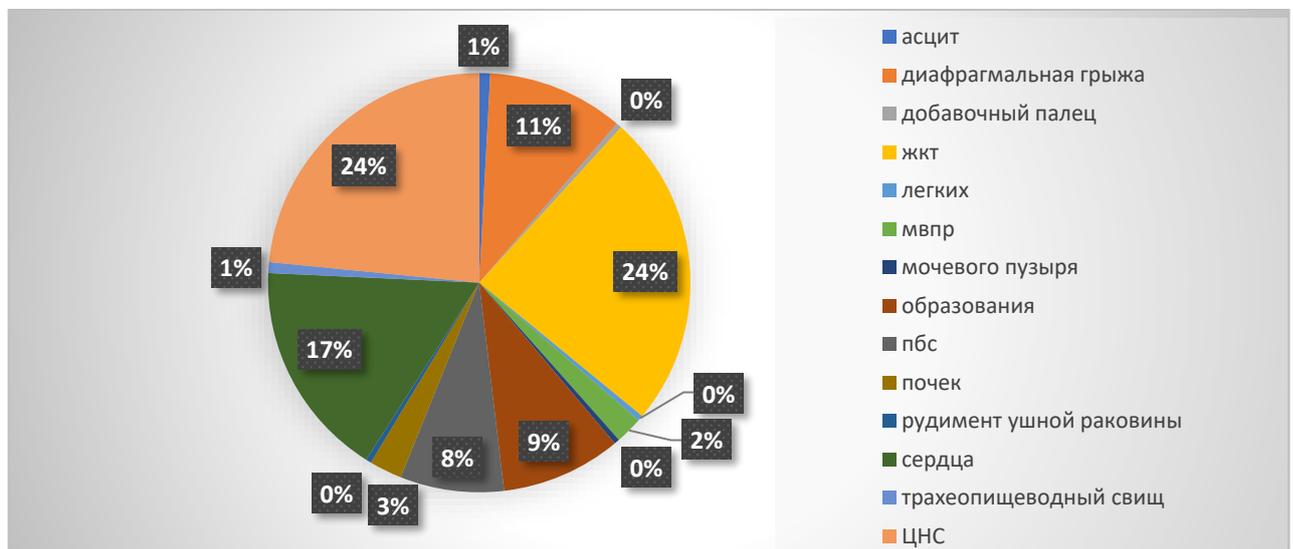


Рисунок 44 – Аномалии развития – причина операций у детей контрольной группы, %

Таким образом, в основной группе статистически значимо чаще были диагностированы множественные АР (МАР) и АР ССС, тогда как все остальные группы АР были чаще диагностированы в контрольной группе.

Распределение матерей по групповой принадлежности крови статистически значимых различий не имело. Соотношение матерей с отрицательным резусом также было в обеих группах сопоставимым: 14 (18,2%) и 54 (18,8%) (различия статистически не значимы).

При сравнении социального статуса матерей детей основной и контрольной

групп (Таблица 39) статистически значимых различий не отмечено.

Таблица 39 – Социальный статус матерей детей основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n=77)	Контрольная группа (n=287)	Статистическая значимость
Зарегистрированный брак	62 (80,5%)	247 (86,1%)	$\chi^2=0,14$; p=0,86
Официально трудоустроены	51 (66,2%)	179 (62,4%)	$\chi^2=0,54$; p=0,46
Уровень образования			
- начальное	6 (7,8%)	8 (2,8%)	$\chi^2 = 4,75$; p=0,09
- среднее	31 (40,3%)	183 (63,8%)	
- высшее	40 (51,9%)	96 (33,4%)	
Учет по беременности	76 (98,7%)	283 (98,6%)	$\chi^2=0,07$;p=0,92
Возраст матери, лет	30,76±5,87 (17-41)	29,85±5,77 (16-53)	p=0,255

Данные соматической заболеваемости матерей новорожденных основной и контрольной групп представлены в Таблице 40.

Таблица 40 - Соматическая заболеваемость матерей новорожденных основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n=77)	Контрольная группа (n=287)	Статистическая значимость
Хроническая интоксикация никотиновая	9 (11,7%)	7 (2,4%)	$\chi^2=6,25$; p=0,016
ГБ и АГ	13 (16,9%)	19 (6,6%)	$\chi^2=4,52$; p=0,033
Гемоконтрактные инфекции	7 (9,1%)	7 (0,7%)	$\chi^2=7,04$; p=0,010
Хронический пиелонефрит	10 (13,0%)	21 (6,5%)	$\chi^2=1,56$; p=0,211

Патология МВС	14 (18,2%)	2 (0,7%)	$\chi^2=5,85$; p=0,016
Тромбоцитопения/патия	3 (3,9%)	7 (2,4%)	$\chi^2=0,75$; p=0,387
Патология ЖКТ и печени	18 (23,4%)	42 (13,0%)	$\chi^2=2,83$; p=0,092
Патология зрения	14 (18,2%)	33 (11,5%)	$\chi^2=1,48$; p=0,223
Варикозная болезнь	5 (6,5%)	33 (11,5%)	$\chi^2=1,08$; p=0,284
Хронический тонзиллит	5 (6,5%)	16 (5,6%)	$\chi^2=0,05$; p=0,816
Патология дыхательной системы	3 (3,9%)	7 (2,4%)	$\chi^2=0,11$; p=0,745
Патология щитовидной железы	16 (20,8%)	21 (7,7%)	$\chi^2=7,59$; p=0,007
Перенесенные травмы	5 (6,5%)	4 (1,4%)	$\chi^2=2,91$; p=0,088
Анемия	1 (1,3%)	2 (0,70%)	$\chi^2=0,25$; p=0,621
Ожирение			
- первой степени	4 (5,2%)	7 (2,4%)	$\chi^2=0,92$; p=0,646
- второй степени	3 (3,9%)	7 (2,4%)	
Заболевания кожи	3 (3,9%)	4 (1,4%)	$\chi^2=0,52$; p=0,482
Тромбофилия/гиперкоагуляция	3 (3,9%)	7 (2,4%)	$\chi^2=0,11$; p=0,745
Сахарный диабет	-	1 (0,4%)	$\chi^2=0,48$; p=0,808

В основной группе у матерей статистически значимо чаще была отмечена хроническая никотиновая интоксикация, ГБ и АГ, гемоконтактные инфекции, патология щитовидной железы. Патология МВС в обеих группах была представлена АР (поликистоз, удвоение, кисты почек), мочекаменной болезнью, циститом и статистически значимо чаще выявлялась в основной группе, при этом статистически значимых различий в частоте диагностики хронического пиелонефрита в исследуемых группах не отмечено. В основной и контрольной группе были выявлены заболевания печени и ЖКТ: стеатоз печени,

желчнокаменная болезнь, калькулезный холецистит, хронический гастрит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (статистически значимых различий не выявлено). Тромбоцитопения и тромбоцитопатия, патология зрения (миопия от легкой до высокой степени, ангиопатия сетчатки), варикозная болезнь, хронический тонзиллит, патология дыхательной системы (хронический фарингит и бронхит, бронхиальная астма), перенесенные травмы, анемия, ожирение, травмы (перелом таза, копчика, длинных трубчатых костей, разрыв связок колена, закрытая черепно-мозговая травма, сотрясение головного мозга), заболевания кожи (витилиго, псориаз, атипичский дерматит, нейродермит), гиперкоагуляция и тромбофилия, в том числе антифосфолипидный синдром и сахарный диабет встречались с одинаковой частотой (статистически значимых различий не выявлено).

Гинекологическая заболеваемость матерей новорожденных основной и контрольной группах представлена в Таблице 41.

Таблица 41 - Гинекологическая заболеваемость матерей новорожденных основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n=77)	Контрольная группа (n=287)	Статистическая значимость
Миома матки	3 (3,9%)	7 (2,4%)	$\chi^2=0,09$; p=0,771
Бесплодие			
- первичное	3 (3,9%)	21 (7,7%)	$\chi^2=1,72$; p=0,199
- вторичное	4 (5,2%)	13 (4,5%)	$\chi^2=0,01$; p=0,973
Аномалии половой системы	1 (1,3%)	-	$\chi^2=1,98$; p=0,159
НМЦ	3 (3,9%)	-	$\chi^2=3,83$; p=0,051
Эндометриоз	1 (1,3%)	-	$\chi^2=1,98$; p=0,159
Опухоли яичника	1 (1,3%)	-	$\chi^2=1,98$; p=0,159

Воспалительный процесс органов малого таза	5 (6,5%)	4 (1,4%)	$\chi^2=2,81$; $p=0,094$
Воспаление органов нижнего этажа полового тракта	8 (10,4%)	4 (1,4%)	$\chi^2=8,22$; $p=0,005$
ЭШМ	8 (10,4%)	2 (0,7%)	$\chi^2=10,48$; $p=0,001$
Уреаплазмоз	5 (6,5%)	-	$\chi^2=8,87$; $p=0,005$
Хламидиоз	3 (3,9%)	-	$\chi^2=4,39$; $p=0,036$
Операции в анамнезе	3 (3,9%)	-	$\chi^2=3,83$; $p=0,051$

Миома матки, бесплодие (первичное и вторичное), аномалии половой системы, эндометриоз, опухоли яичника, воспаление органов малого таза (сальпингоофорит, эндометрит), НМЦ, оперативное лечение гинекологических заболеваний были диагностированы в основной и контрольной группах с одинаковой частотой. ЭШМ, воспаление органов нижнего этажа полового тракта (вагинит, бактериальный вагиноз), хроническая урогенитальная инфекция (уреаплазмоз, хламидиоз), статистически значимо чаще была отмечена у матерей новорожденных основной группы.

Особенности акушерского анамнеза женщин в основной и контрольной группах представлена в Таблице 42.

Таблица 42 – Особенности акушерского анамнеза матерей новорожденных в основной и контрольной группах

Показатели	Основная группа (n=77)	Контрольная группа (n=287)	Статистическая значимость
Беременность по счету	2,747±2,075(1-11)	2,389±1,56(1-9)	$p=0,109$
Роды по счету	1,845±1,023 (1-6)	1,789±0,946 (1-5)	$p=0,662$
Выкидыши, замершие беременности	7 (9,1%)	30 (10,5%)	$\chi^2 = 9,67$, $p=0,085$

Аборт в анамнезе у первородящей	3 (3,9%)	12 (4,2%)	$\chi^2 = 0,00$, $p=0,978$
2 и более абортов у повторнородящей	14 (18,2%)	18 (6,3%)	$\chi^2 = 8,37$, $p=0,004$
ХПН в анамнезе	2 (2,6%)	-	$\chi^2=7,91$, $p=0,005$
Внематочная беременность	1 (1,3%)	8 (2,5%)	$\chi^2= 0,34$, $p=0,558$
Кесарево сечение	6 (7,8%)	5 (1,7%)	$\chi^2=5,62$, $p=0,017$
Преждевременные роды	2 (2,6%)	9 (3,1%)	$\chi^2=0,03$, $p=0,860$
Перинатальные потери	1 (1,3%)	-	$\chi^2=3,20$, $p=0,074$

Порядковый номер беременности и родов, перенесенные в анамнезе выкидыши, замершие и внематочные беременности, один и более аборт у первородящей женщины, преждевременные роды и перинатальные потери в основной и контрольной группах встречались с одинаковой частотой. Два и более абортов у повторнородящих, ХПН в анамнезе при предыдущей беременности, предшествующее родоразрешение путем операции кесарева сечения статистически значимо чаще была отмечена у матерей новорожденных основной группы.

Особенности течения беременности представлены в Таблице 43.

Таблица 43 - Особенности течения беременности у матерей новорожденных основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n=77)	Контрольная группа (n=287)	Статистическая значимость
Беременность в результате			
- ЭКО	10 (13,0%)	38 (13,2%)	$\chi^2=0,01$; $p=0,914$
- ИКСИ	-	4 (1,4%)	$\chi^2=0,90$; $p=0,370$
Ранний токсикоз	4 (5,2%)	-	$\chi^2=6,76$; $p=0,005$
Воспалительные заболевания полового тракта	16 (20,8%)	5 (1,8%)	$\chi^2=18,51$; $p<0,000$

Трихомониаз	1 (1,3%)	-	$\chi^2=1,66; p=0,162$
Хламидиоз	1 (1,3%)	-	$\chi^2=1,66; p=0,162$
Cytomegalovirus	7 (9,1%)	-	$\chi^2=12,04; p=0,001$
Human herpesvirus 1, 2	3 (3,9%)	-	$\chi^2=5,94; p=0,014$
Mycoplasma/Ureaplasma	3 (3,9%)	-	$\chi^2=5,94; p=0,014$
УПМО в ЦК	3 (3,9%)	-	$\chi^2= 5,94; p=0,014$
Угроза прерывания беременности			
- однократная	12 (15,6%)	4 (1,4%)	$\chi^2=45,87; p<0,000$
- двукратная	6 (7,8%)	2 (0,7%)	$\chi^2=20,50; p<0,000$
- многократная	8 (10,4%)	-	$\chi^2=28,87; p<0,000$
ГСД	10 (13,0%)	15 (5,2%)	$\chi^2=3,46; p=0,068$
ИЦН	2 (2,6%)	12 (4,2%)	$\chi^2=0,26; p=0,611$
АРП	1 (1,3%)	2 (0,7%)	$\chi^2=0,13; p=0,72$
Умеренная преэклампсия	3 (3,9%)	28 (9,8%)	$\chi^2=2,71; p=0,174$
Тяжелая преэклампсия	7 (9,1%)	10 (3,5%)	$\chi^2=2,23; p=0,142$
Холестатический гепатоз	4 (5,2%)	2 (0,7%)	$\chi^2=3,95; p=0,05$
Тромбоцитопения/патия	1 (1,3%)	-	$\chi^2=1,66; p=0,162$
Острые инфекции	16 (20,8%)	3 (1,1%)	$\chi^2=25,39; p<0,000$
Обострения хронических инфекций	7 (9,1%)	2 (0,7%)	$\chi^2=7,19; p=0,007$
Бессимптомная бактериурия	4 (5,2%)	-	$\chi^2=7,95; p=0,005$
Предлежание плаценты	7 (9,1%)	15 (5,2%)	$\chi^2=0,83; p=0,370$
ПОНРП	9 (11,7%)	24 (8,4%)	$\chi^2=0,42; p=0,522$
Анемия беременных			
- легкой степени	17 (22,1%)	11 (3,8%)	$\chi^2=28,42; p<0,000$
- средней степени	1 (1,3%)	0	$\chi^2=3,12; p=0,078$

Наступление беременности в результате применения ЭКО и ИКСИ, инфекционные заболевания полового тракта, вызванные *Trichomonas vaginalis* и *Chlamydia trachomatis*, ГСД, умеренная и тяжелая преэклампсия, холестатический гепатоз, тромбоцитопения, ИЦН, в том числе ее коррекция с установкой АРП (наложение циркулярного шва на шейку матки и сочетание церкляжа и АРП не было выполнено ни в одной из групп), предлежание плаценты, ПОНРП в исследуемых группах встречались с одинаковой частотой. Угроза прерывания беременности (однократная, двукратная и многократная), перенесенные во время беременности острые и обострения хронических инфекционных заболеваний, анемия беременных, ранний токсикоз, воспалительные заболевания нижнего отдела полового тракта, носительство Cytomegalovirus и Human herpesvirus 1 и 2 типа, бактериальная, микоплазменная и уреаплазменная инфекция, бессимптомная бактериурия статистически значимо чаще были отмечена в основной группе.

Были проанализированы данные пренатального УЗИ. Диагностированные патологические состояния представлены в Таблице 44.

Таблица 44 – Данные пренатального УЗИ у матерей новорожденных основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n=77)	Контрольная группа (n=287)	Статистическая значимость
МХА	1 (1,3%)	-	$\chi^2=3,64$; p=0,079
НК	7 (9,1%)	2 (0,7%)	$\chi^2=18,06$; p=0,002
ЗРП	9 (11,7%)	2 (0,7%)	$\chi^2=20,86$; p<0,000
Многоводие	11 (14,3%)	17 (5,9%)	$\chi^2=4,55$; p=0,033
Маловодие	5 (6,5%)	4 (1,4%)	$\chi^2=4,29$; p=0,038
Иммунный/неиммунный отек плода	-	2 (0,7%)	$\chi^2=0,54$; p=0,322

МХА (увеличение толщины воротникового пространства, единственная артерия пуповины) и диагностированный пренатально отек плода, статистически значимых различий частоты не имели. В основной группе статистически значимо чаще были диагностированы маловодие и многоводие, НК и ЗРП.

Особенности родоразрешения в основной и контрольной группах представлены в Таблице 45.

Таблица 45 - Особенности родоразрешения в основной и контрольной группах

Показатели	Основная группа (n=77)	Контрольная группа (n=287)	Статистическая значимость
Кесарево сечение, в том числе	39 (50,7%)	211 (73,5%)	$\chi^2=14,76$; $p<0,000$
- экстренное	29 (74,4%)	140 (66,4%)	$\chi^2=2,03$; $p=0,152$
- плановое	10 (25,6%)	71 (33,6%)	$\chi^2=4,26$; $p=0,119$
Перинеотомия	4 (5,2%)	14 (4,9%)	$\chi^2=0,01$; $p=0,909$
Амниотомия	2 (2,6%)	2 (0,7%)	$\chi^2=1,64$; $p=0,200$
Ручное обследование полости матки	-	9 (3,1%)	$\chi^2=2,47$; $p=0,116$
Длительность БП	292,650±277,343	1409,638±5616950	$p=0,377$
Околоплодные воды светлые	56 (72,7%)	272 (94,8%)	$\chi^2=23,57$; $p<0,000$
Мекониальная окраска вод	6 (7,8%)	11 (3,8%)	$\chi^2=6,19$; $p=0,013$
Гипоксия плода	6 (7,8%)	30 (10,5%)	$\chi^2=0,49$; $p=0,487$
Газовое предлежание	5 (6,5%)	3 (1,1%)	$\chi^2=6,56$; $p=0,010$
Поперечное положение плода	1 (1,3%)	-	$\chi^2=3,12$; $p=0,078$

В основной группе родоразрешение статистически значимо чаще проводилось через естественные родовые пути. Оперативное влагалищное родоразрешение в исследуемых группах не применялось. Частота амниотомии, перинеотомии,

длительность БП и диагностика гипоксии плода в родах не имели статистически значимых различий. Роды в тазовом предлежании, мекониальная окраска околоплодных вод и наличие в них крови статистически значимо чаще были отмечены в основной группе.

Статистически значимых различий в сроке беременности, массе и росте доношенных новорожденных не выявлено. Оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте была статистически значимо ниже в основной группе (Таблица 46).

Таблица 46 - Особенности новорожденных детей в исследуемых группах

Показатели	Основная группа (n=77)	Контрольная группа (n=287)	Статистическая значимость
Срок беременности, недель	35,442±5,310 (23-40)	36,582±5,194 (22-40)	p=0,436
Масса доношенных новорожденных, г	3085,57±599,203 (1870-4460)	3221,36±548,62 (1880-5740)	p=0,147
Рост доношенных новорожденных, г	49,897±3,235 (43-56)	50,616±2,575 (42-57)	p=0,132
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте	5,471±2,452 (1-8)	6,515±2,092 (2-9)	p<0,000
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте	6,618±2,130 (1-8)	7,695±1,848 (2-9)	p<0,000

При анализе гистологического строения последа отмечено, что в основной группе статистически значимо чаще отмечались восходящее инфицирование III стадии и хламидийный ХД (Таблица 47).

Таблица 47 - Особенности строения последа в основной и контрольной группе

Показатели	Основная группа (n=77)	Контрольная группа (n=287)	Статистическая значимость
Восходящее инфицирование			
- первой стадии,	11 (14,3%)	82 (28,6%)	$\chi^2=5,51$; p=0,018
- второй стадии,	11 (14,3%)	21 (7,3%)	$\chi^2=0,85$; p=0,267
- третьей стадии	12 (15,6%)	16 (5,7%)	$\chi^2=6,71$; p=0,010
Хламидийный ХД	12 (15,6%)	11 (3,8%)	$\chi^2=11,47$; p=0,001
Микоплазменный ХД	21 (27,3%)	108 (37,6%)	$\chi^2=0,01$; p=0,156
РНК-вирусный ХД	17 (22,1%)	90 (31,4%)	$\chi^2=0,09$; p=0,149
Герпетический ХД	42 (54,5%)	165 (57,5%)	$\chi^2=0,12$; p=0,723
TORCH-инфекция	1 (1,3%)	2 (0,7%)	$\chi^2=0,62$; p=0,429
Гематогенное инфицирование	52 (67,5%)	216 (75,3%)	$\chi^2=1,91$; p=0,591
ХПН			
- компенсированная	25 (32,5%)	161 (56,1%)	$\chi^2=4,15$; p=0,041
- субкомпенсированная	32 (41,6%)	75 (26,1%)	$\chi^2=4,54$; p=0,033
- декомпенсированная	1 (1,3%)	1 (0,4%)	$\chi^2=1,35$; p=0,246
Острая плацентарная недостаточность	2 (2,6%)	12 (4,3%)	$\chi^2=0,68$; p=0,410

Резюме: неблагоприятными прогностическими факторами риска смерти новорожденного ребенка после операции, проведенной в перинатальном периоде, явились:

- наличие у ребенка множественных аномалий и аномалий развития сердца,
- отсутствие пренатальной диагностики аномалий развития,
- хроническая никотиновая интоксикация, ГБ и АГ, гемоконтактные инфекции, патология щитовидной железы, ЭШМ, воспаление органов нижнего этажа

полового тракта (вагинит, бактериальный вагиноз), 2 и более аборт у повторнородящих, ХПН и родоразрешение путем операции кесарева сечения в анамнезе,

- угрожающее прерывание беременности (и однократное, и двукратное, и многократное), перенесенные во время беременности острые и обострения хронических инфекционных заболеваний, воспалительные заболевания полового тракта, ранний токсикоз, носительство Cytomegalovirus и Human herpesvirus 1 и 2 типа, бактериальная, микоплазменная и уреоплазменная инфекция, бессимптомная бактериурия, анемия при настоящей беременности,

- маловодие, многоводие, НК и ЗРП, диагностированные при УЗИ в III триместре беременности,

- тазовое предлежание плода и мекониальная окраска околоплодных вод и наличие в них крови,

- низкая оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте,

- восходящее инфицирование последа III стадии и хламидийный ХД.

ГЛАВА 3.

ДИНАМИКА ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОТЕРЬ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ И ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ В 2006-2022 ГОДАХ

Была проанализирована динамика и основные причины перинатальных потерь в СПб и ЛО за 2006-2022 годы. В течение данного периода произошло изменение критериев живорождения (в 2012 году), что не могло не сказаться на результатах статистических показателей. Анализировались данные отчетов Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр» (МИАЦ СПб) и Ленинградского областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр» (МИАЦ ЛО). Данные Петростата [158, 159], которые отличались от них по ряду показателей, в настоящей главе не учитывались.

При анализе литературных данных, касающихся проблемы ПС, было установлено, что большинство авторов выделяют 5 ее основных причин: гипоксия/асфиксия и ее последствия, АР, респираторные нарушения, ВУИ и родовые травмы. Именно с использованием этих 5 причин и составляется большинство отчетной документации. Однако, многие авторы отмечают, что причину перинатальных потерь не удается установить в 17-50% случаев [73, 470, 486, 532]. Авторы приходят к единому мнению, что такой высокий показатель неустановленных материнских причин может говорить об отсутствии объективного анализа каждого конкретного случая [407, 433]. При тщательном анализе течения беременности, родов и результатов аутопсии причину смерти можно идентифицировать в подавляющем большинстве случаев [486].

Динамика перинатальной смертности (в ‰) в СПб и ЛО представлена в Таблицах 48 и 49 и на Рисунке 45.

Таблица 48 - Динамика перинатальной смертности в Ленинградской области за 2006-2022 годы

Показатели	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Родилось всего	10145	9746	11073	12367	12548	12447	13502	13256	13563	13707	14227	13167	12137	11927	11748	11060	10425
Умерли перинатально	97	108	106	99	93	86	129	130	144	119	128	98	99	82	106	92	86
ПС, ‰, из них:	9,56	11,08	9,57	8,01	7,41	6,91	9,55	9,81	10,62	8,68	9,00	7,44	8,16	6,88	9,02	8,32	8,25
- родились мертвыми, ‰	6,60	8,21	6,77	5,98	4,94	5,14	7,04	7,32	7,96	6,27	7,17	6,00	7,33	6,12	7,49	7,23	7,39
- умерли в первые 7 суток жизни, ‰	2,96	2,87	2,80	2,02	2,47	1,77	2,52	2,49	2,65	2,41	1,83	1,44	0,82	0,76	1,53	1,09	0,86

Таблица 49 - Динамика перинатальной смертности в Санкт-Петербурге за 2006-2022 годы

Показатели	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Родилось всего	39568	43275	47262	51535	54287	55618	60885	62528	65279	68906	70761	64590	62127	57239	53369	50637	45478
Умерли перинатально	248	250	299	253	253	235	491	468	482	483	477	413	379	371	341	364	298
ПС, ‰, из них:	6,27	5,78	6,33	4,91	4,66	4,23	8,06	7,49	7,38	7,01	6,74	6,39	6,10	6,48	6,39	7,19	6,55
-родились мертвыми, ‰	5,59	5,06	5,52	4,20	3,98	3,78	6,90	6,59	6,77	6,28	6,11	5,45	5,12	5,66	5,83	6,56	5,85
- умерли в первые 7 суток жизни, ‰	0,68	0,72	0,80	0,66	0,68	0,45	1,12	0,90	0,61	0,73	0,64	0,94	0,98	0,82	0,56	0,63	0,79

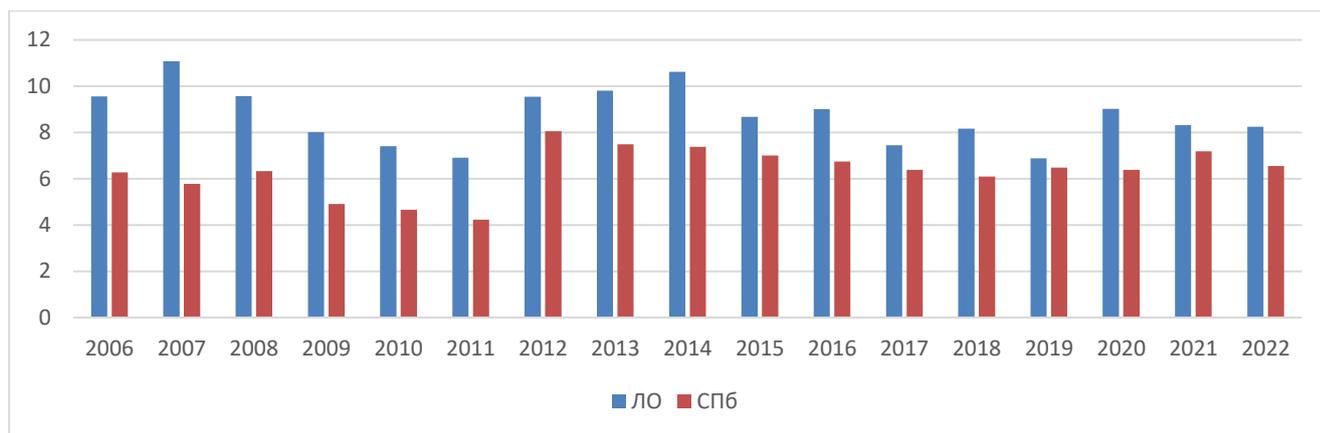


Рисунок 45 - Перинатальная смертность в СПб и ЛО (в‰) в 2006-2022 годах

В 2012 году в связи с переходом на критерии живорождения, рекомендованные ВОЗ (срок 22 недели, масса 500 г) ПС в обоих регионах значительно выросла (в 2 раза в СПб и в 1,5 раза в ЛО) (Таблицы 50,51). В СПб ПС была максимальной в 2012 году (8,1‰), затем до 2018 года происходило ее снижение до минимального показателя 6,1‰, в последующие годы ПС в Санкт-Петербурге повысилась максимально до 7,2‰ в 2021 году. В ЛО максимальный показатель был отмечен 2014 году – 10,6‰, его снижение началось только в 2015 году, составив в 2019 году 6,9‰, с последующим увеличением до 9,0‰ в 2020 году.

При анализе соотношения мертворождения и ранней неонатальной смертности следует отметить, что и абсолютное количество, и удельный вес в ранней неонатальной смертности в структуре ПС неуклонно уменьшается. В ЛО увеличение данного показателя отмечалось сразу после перехода на новые критерии живорождения, однако уже через 2 года ситуация стабилизировалась (Рисунок 46). В то же время, абсолютное число мертворожденных детей не имеет тенденции к снижению, и относительный вклад мертворождений в ПС постоянно увеличивается, составляя в начале анализируемого периода около 70%, достигнув в последние 5 лет 85-90% перинатальных потерь.



Рисунок 46 – Соотношение мертворождения и ранней неонатальной смертности в ЛО

В СПб до 2014 года имеет место аналогичная ситуация, вклад ранней неонатальной смертности в структуру ПС составляет около 10%, с однократным повышением более 15% в 2018 году (16,1%) (Рисунок 47). Таким образом, основной резерв снижения ПС – в снижении количества мертворождений.



Рисунок 47 - Соотношение мертворождения и ранней неонатальной смертности в СПб

3.1. Структура перинатальной смертности по массе рожденного ребенка

Был проведен анализ структуры ПС по массе рожденного ребенка. До 2012 года в отчетах имела место градация: 1000-1499 г, 1500-2499 г и более 2500 г. С 2012 году в отчетах появилась графа «до 1000 г». Динамика изменения количества и процентного вклада детей с различной массой в мертворождение представлена в

Таблицах 50 и 51 и Рисунках 48 и 49.

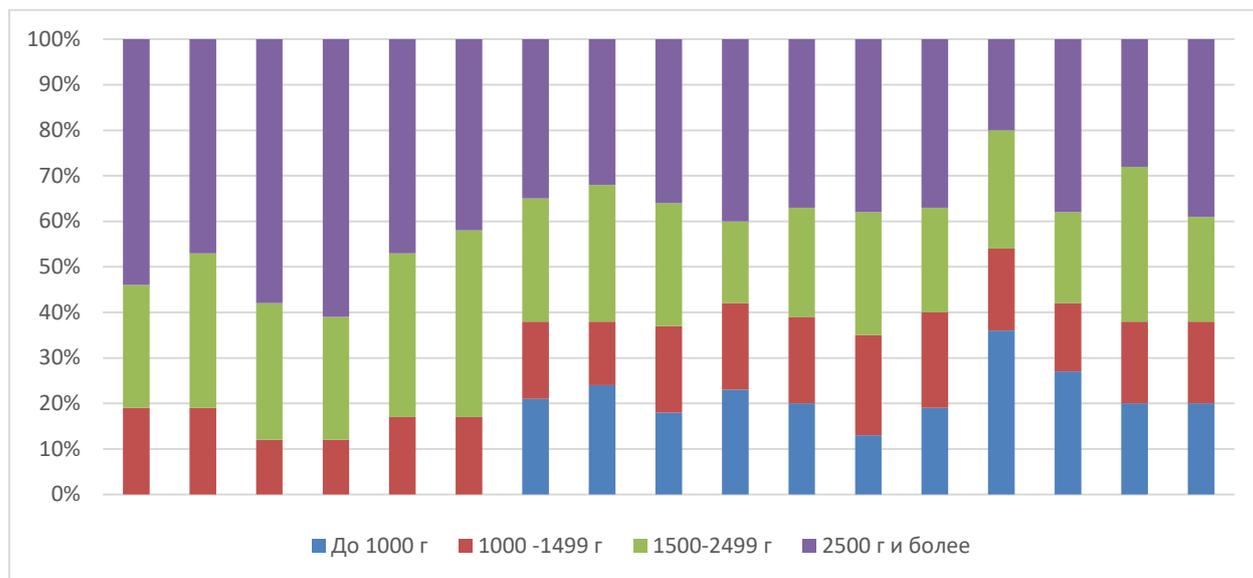


Рисунок 48 – Масса мертворожденных детей в ЛО в 2006-2022 годах

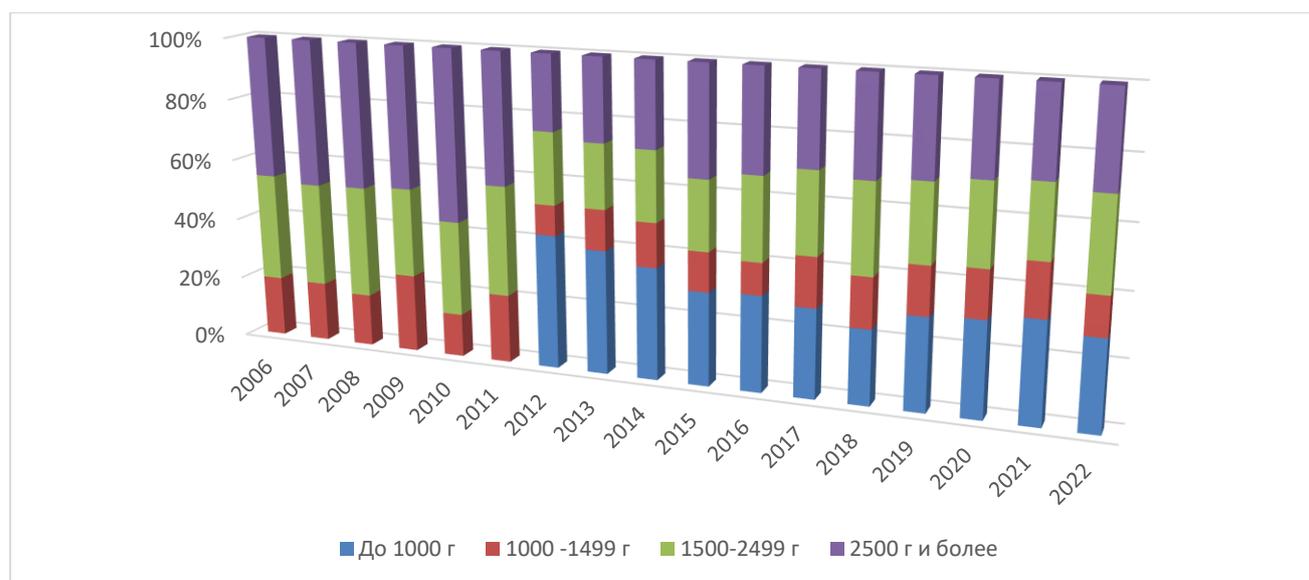


Рисунок 49 - Масса мертворожденных детей в СПб в 2006-2022 годах

При анализе Таблиц 50 и 51 и Рисунков 48 и 49 обращает на себя внимание неожиданная закономерность: основную часть мертворожденных (20-61% в ЛО и 24-55% в СПб) в течение всего периода наблюдения составляют плоды с массой 2500 г и более. Минимальный удельный вес этой группы был отмечен в 2012 и 2013 годах в связи с переходом на новые критерии живорожденности.

Таблица 50 - Масса мертворожденных детей за период 2006-2022 годы в ЛО

Показатели	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Мертворожденные	67	80	75	74	62	64	95	97	108	86	102	79	89	73	88	80	77
До 1000 г							17	23	16	17	19	10	17	26	24	16	15
До 1000 г, в%							21	24	18	23	20	13	19	36	27	20	20
1000 -1499 г	12	15	8	8	11	10	14	14	17	14	18	18	19	13	13	14	14
1000 -1499 г, в%	19	19	12	12	17	17	17	14	19	19	19	22	21	18	15	18	18
1500-2499 г	17	26	21	18	24	24	22	29	25	13	23	22	20	19	18	27	18
1500-2499 г, в%	27	34	30	27	36	41	27	30	27	18	24	27	23	26	20	34	23
2500 г и более	34	36	40	40	31	25	29	31	33	30	36	30	33	15	33	23	30
2500 г и более, в%	54	47	58	61	47	42	35	32	36	40	37	38	37	20	38	28	39

Таблица 51 - Масса мертворожденного ребенка за период 2006-2022 годы в СПб

Показатели	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Мертворожденные	221	219	261	219	216	210	420	412	442	433	432	352	318	324	311	332	266
До 1000 г							181	164	152	121	123	90	76	96	95	108	77
До 1000 г, в %							43	40	36	30	31	29	24	30	31	32	30
1000 -1499 г	43	42	44	55	30	44	41	54	60	51	41	50	51	50	47	56	33
1000 -1499 г, в %	19	19	17	25	14	21	10	13	14	13	10	16	16	15	15	17	12
1500-2499 г	77	73	94	63	66	71	97	85	95	90	106	82	91	80	80	76	77
1500-2499 г, в %	35	33	36	29	31	34	23	21	23	22	27	26	29	25	25	23	29
2500 г и более	101	104	123	101	120	85	101	109	115	141	130	93	100	98	89	92	79
2500 г и более, в %	46	48	47	46	55	45	24	26	27	35	32	29	31	30	29	28	29

То есть, основной резерв снижения мертворождений находится в группе доношенных детей с нормальной массой тела. Это делает необходимым разработку комплекса мероприятий, направленных на определение беременностей высокого риска перинатальных потерь с дальнейшей диагностикой нарушений состояния плода.

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 (2012 год) вклад детей с экстремально низкой массой тела в раннюю неонатальную смертность явился наиболее значимым, составив в отдельные годы более половины всей смертности (до 51% в ЛО и 66% в СПб) (Таблицы 52, 53, Рисунки 50, 51).

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: до 2012 в ЛО 18-42% и 6-27% соответственно, в СПб 21-47% и 15-24% соответственно; начиная с 2012 года: в ЛО 0-22% и 6-24% соответственно, в СПб 2-26% и 5-14% соответственно. 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 и СПб до 38%. То есть, дети с ожидаемой высокой жизнеспособностью при массе 1500 г и более по какой-то причине составляют более половины ранних неонатальных потерь.

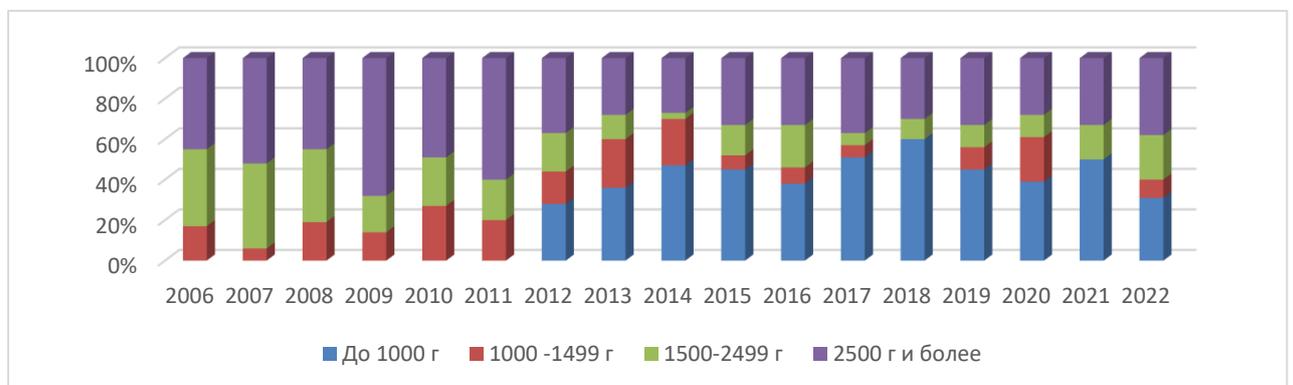


Рисунок 50 – Масса новорожденных детей, погибших в первые 7 суток внеутробной жизни, в ЛО

Таблица 52 - Масса новорожденных детей, погибших в первые 7 суток жизни за период 2006-2022 годы в ЛО

Показатели	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Новорожденные (100%)	30	28	31	25	31	22	34	33	36	33	26	19	10	9	18	12	9
До 1000 г							9	12	14	12	9	11	6	4	7	6	4
До 1000 г, в %							28	36	47	45	38	51	60	45	39	50	31
1000 -1499 г	5	2	6	4	9	4	5	8	7	2	2	1	-	1	4	-	2
1000 -1499 г, в %	17	6	19	14	27	20	16	24	23	7	8	6	-	11	22	-	9
1500-2499 г	11	13	11	5	8	4	6	4	1	4	5	1	1	1	2	2	1
1500-2499 г, в %	38	42	36	18	24	20	19	12	3	15	21	6	10	11	11	17	22
2500 г и более	13	16	14	19	16	12	12	9	8	9	8	8	3	3	5	4	2
2500 г и более, в %	45	52	45	68	49	60	37	28	27	33	33	37	30	33	28	33	38

Таблица 53 - Масса новорожденных детей, погибших в первые 7 суток жизни за период 2006-2022 годы в СПб

Показатели	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Новорожденные (100%)	27	31	38	34	37	25	71	56	40	50	45	61	61	47	30	32	32
До 1000 г							37	27	24	33	22	34	26	22	17	14	10
До 1000 г, в %							52	48	60	66	49	56	43	47	57	44	31
1000 -1499 г	4	5	7	8	9	4	7	7	5	3	5	3	6	4	4	2	3
1000 -1499 г, в %	15	16	19	23	24	16	10	13	12	6	11	5	10	9	13	6	9
1500-2499 г	9	10	18	7	14	10	12	15	2	5	5	10	10	7	2	4	7
1500-2499 г, в %	33	32	47	21	38	40	17	26	5	10	11	16	16	15	7	12	22
2500 г и более	14	16	13	19	14	11	15	7	9	9	13	14	19	14	7	12	12
2500 г и более, в %	52	52	34	56	38	44	21	13	23	18	29	23	31	29	23	38	38



Рисунок 51 - Масса новорожденных детей, погибших в первые 7 суток внеутробной жизни, в СПб

Таким образом, наряду с успехами неонатологов по выхаживанию детей с экстремально низкой массой тела, остается проблема смерти потенциально жизнеспособных детей, родившихся с массой более 1500 г, что требует анализа причин смерти и разработки комплекса профилактических мер.

3.2. Структура причин перинатальной смерти

Анализ структуры перинатальной смерти проводился по данным официальных статистических отчетов, а также на основании материалов ЛОПАБ, где в течение многих лет проводился анализ и статистическая обработка данных о причинах смерти детей. К сожалению, в государственных отчетных статистических документах подробных данных о причинах ПС нет. Статистическая Форма №32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам (Форма N 32 (годовая))» [22, 23, 24], представляемая в государственные статистические службы (Медицинские информационно-аналитические центры (МИАЦ) СПб и ЛО), содержит всего несколько отчетных пунктов (Рисунок 52).

В официальных отчетах представлены такие заболевания/состояния, как:

- замедление роста и недостаточность питания (P05);
- внутриутробная гипоксия, асфиксия при родах (P20, P21) - самая значительная

группа в структуре перинатальных потерь;

- респираторные нарушения у новорожденных, возникшие в перинатальном периоде (P22-P28), в том числе врожденная пневмония и неонатальные аспирационные синдромы;

- инфекционные болезни, специфичные для неонатального периода (P35-P39);

- гемолитическая болезнь плода (P55-P57).

Заболевания и причины смерти новорожденных, родившихся массой тела 1000 г. и более								
(2260) Код по ОКЕИ: человек -792								
Наименование заболеваний	№ строки	Код по МКБ -X пересмотра	Родилось больными и заболело		из них - умерло			Родилось мертвыми
			всего	в том числе: недоношенные	всего	в том числе: недоношенные	в первые 168 часов жизни	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Всего новорожденных	1		12100	3076	37	22	37	216
из них с заболеваниями:								
острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей, грипп	2	J00-J06, J10-J11	-	-	-	-	-	-
инфекции кожи и подкожной клетчатки	3	L00-L08	2	-	-	-	-	-
отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде	4	P00-P96	13645	4489	23	13	23	205
из них:								
замедление роста и недостаточность питания	4.1	P05	2710	650	-	-	-	4
родовая травма - всего	4.2	P10-P15	1880	34	-	-	-	-
из них:								
разрыв внутримозговых тканей и кровоизлияние вследствие родовой травмы	4.2.1	P10	-	-	-	-	-	-
внутриутробная гипоксия, асфиксия при родах	4.3	P20,P21	1275	451	3	2	3	168

Рисунок 52 - Таблица из статистического отчета «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам (Форма N 32 (годовая))»

В ЛОПАБ в 2006-2016 гг. составлялись собственные отчеты о причинах перинатальных потерь на основании анализа клинической документации, результатов патоморфологических, вирусологических, бактериологических, генетических и прочих исследований. Начиная с 2017 года отчеты ЛОПАБ дублируют отчеты МИАЦ ЛО.

Методология установления причины смерти в 2006-2016 году в ЛОПАБ была следующей: при выявлении острой или хронической гипоксии, как причины мертворождения, диагностировалась внутриутробная гипоксия (P20 - внутриутробная гипоксия, впервые отмеченная до начала родов).

Гипоксическая кардиопатия - диагноз, который устанавливался при

хронической гипоксии плода, обычно обусловленной ХПН, приводящей к изменению гемодинамики плода в связи с увеличением периферического сопротивления в сосудах плацентарного русла (P02.2 - Поражения плода и новорожденного, обусловленные неуточненными и другими морфологическими и функциональными аномалиями плаценты).

В родовспомогательных учреждениях СПб и ЛО диагноз внутриутробной гипоксии устанавливался при появлении признаков гипоксии плода в родах (P20 внутриутробная гипоксия, впервые отмеченная во время родов и родоразрешения). Данная причина перинатальной потери чаще всего диагностируется при развитии острой гипоксии плода, в том числе на фоне хронической, а также при констатации антенатальной смерти плода без ЗРП при отсутствии других явных причин смерти. Диагноз внутриутробной гипоксии является ведущим по частоте в СПб (по данным Формы 32), что, скорее всего, свидетельствует об отсутствии системного анализа причин перинатальной смерти.

Асфиксия при рождении редко указывался в окончательном диагнозе, как причина смерти (P21 - Тяжелая асфиксия при рождении), так как является описанием симптома и требует уточнения причины развития данного состояния: родовая травма, генерализованная внутриутробная инфекция, АР и т.д. Объединение внутриутробной гипоксии плода и острой асфиксии в один пункт является методологически неправильным (хотя именно такое деление присутствует в Форме 32), так как причины развития данных состояний разные. При этом, недопустимо, когда за счет гипердиагностики данных состояний в отчете не указываются реальные причины их развития: родовая травма, инфекционные поражения, плацентарные нарушения и т.д.

«Респираторные нарушения у новорожденных, возникшие в перинатальном периоде» (P22-P28) выявлялись обычно у недоношенных детей, хотя были отмечены и у доношенных. Так, например, по данным МИАЦ СПб 8 доношенным мертворожденным в 2021 году был установлен диагноз «дыхательное расстройство у новорожденных (дистресс) (P22.0). Неонатальный аспирационный синдром

(P24), включает в себя аспирацию мекония (P24.0), амниотической жидкости и слизи (P24.1), крови (P24.2), молока и срыгиваемой пищи (P24.3). Чаще всего встречается аспирация мекония. К сожалению, в этот же отчетный пункт входит и врожденная пневмония (P23), которую более логично рассматривать в разделе инфекционных болезней (в случае выявления вирусной или бактериальной этиологии).

Геморрагические и гематологические нарушения у плода и новорожденного (P50-P61) выделены в структуре причин смерти в отдельную группу аналогично кодированию в МКБ-Х. В данную группу входят: ВЖК (P52 - внутричерепное нетравматическое кровоизлияние у плода и новорожденного), геморрагическая болезнь плода и новорожденного (P53), гемолитическая болезнь плода и новорожденного (P55). Отдельного внимания заслуживает состояние, которое диагностируется как гипопластическая/апластическая анемия плода и новорожденного (P61.4 - другие врожденные анемии, не классифицированные в других рубриках). В данную группу входят и анемии, связанные с генетически/наследственно обусловленным поражением костного мозга, и инфекционно-зависимые процессы (чаще всего вирусное поражение костного мозга). Соответственно, данная патология может входить и в группу геморрагических и гематологических нарушений, и в группу AP, и в группу инфекционных болезней, специфичных для перинатального периода, в зависимости от того, удалось или нет установить причину формирования анемии.

Группа инфекционных болезней, специфичных для перинатального периода, на протяжении наблюдения претерпела самые большие изменения. За 10 лет произошло переосмысление роли инфекции в генезе перинатальных потерь. В начале анализируемого периода чаще выставлялся топический диагноз: пневмония, миокардит, менингит и т.д. В конце анализируемого периода чаще указывается этиология процесса: герпетическое, ЦМВ и другое поражение. Однако, к сожалению, при составлении отчета невозможно один случай отнести к разным классификационным категориям, так например, ЦМВ и герпетическая

микст-инфекция с поражением легких и мозговых оболочек в отчете не может быть представлена одновременно и как врожденная ЦМВ инфекция (P35.1), и как врожденная инфекция, вызванная Human herpesvirus (P35.2), и как врожденная пневмония (P23), и как менингит (P39.8 - Другая уточненная инфекция, специфичная для перинатального периода), то есть сразу к 4 (а в ряде случаев и более) пунктам отчета. Соответственно, данный случай будет отнесен к P39.9 (Инфекция, специфичная для перинатального периода, неуточненная) с потерей данных для анализа этиологии и локализации поражения. К данному разделу относится и P39.2 (Внутриамниотическая инфекция плода, не классифицированная в других рубриках). Подобный диагноз выносится при развитии хориоамнионита у матери, а также при наличии сочетанного вирусно-бактериального поражения плаценты, чаще всего при антенатальной смерти. В данном случае, не всегда удается установить, что было первичной причиной - гематогенная инфекция с бактериальным поражением уже погибшего плода или прижизненное наложение бактериальной инфекции на вирусную, что привело к смерти плода. Также данный диагноз может быть основным и у ребенка, погибшего постнатально при сочетании и вирусного и бактериального процессов, которые начались внутриутробно с поражением нескольких органов, но без развития сепсиса, который выносится в отдельный диагноз (P36 - бактериальный сепсис новорожденного).

За анализируемый период были выявлены различные АР (ЦНС, ССС, МВС, ЖКТ и другие), а также хромосомные аномалии. АР могут указываться, как причина смерти, однако далеко не всегда именно они являлись причиной смерти. Например, при атрезии пищевода у плода с синдромом Дауна, которая привела к многоводию, преждевременной отслойке плаценты, острой гипоксии и интранатальной смерти, окончательным диагнозом может быть установлена как острая гипоксия, так и хромосомная аномалия.

В отдельные годы в отчетах ЛОПАБ причиной перинатальной потери указана «Причина смерти неуточненная» (P95 - смерть плода по неуточненной причине). Данный диагноз обычно выносился при гибели плода/ребенка при

обстоятельствах, не исключающих совершение преступления.

В течение всего анализируемого периода крайне высоким оставался процент случаев, в которых причина перинатальных потерь не указывалась (сумма по отдельным столбцам таблиц Формы №32 не совпадает с общим числом детей, погибших перинатально). Данная ситуация возможна в тех случаях, когда родильница выписывается с диагнозом «Роды. Антенатальная гибель плода».

Была проанализирована структура ПС по данным ЛОПАБ, МИАЦ ЛО и СПб за 2006-2022 годы. Основные причины перинатальных потерь в 2006 году представлены на Рисунках 53-55.



Рисунок 53 - Структура перинатальных потерь в 2006 году по данным ЛОПАБ (96 детей: 33 новорожденных/63 мертворожденных)

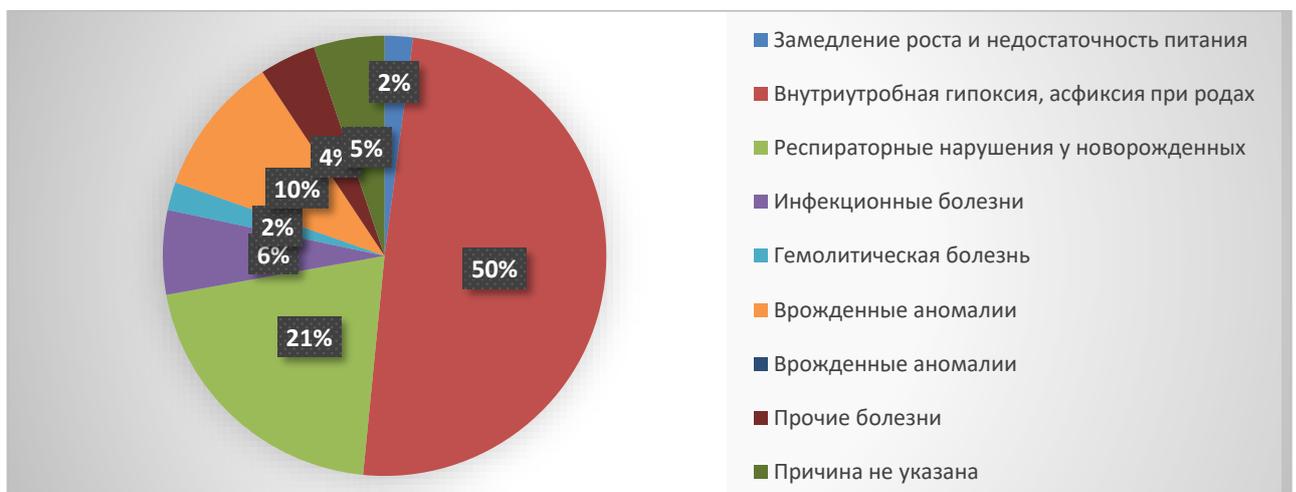


Рисунок 54 - Структура перинатальных потерь в 2006 году по данным МИАЦ ЛО (97 детей: 30 новорожденных/67 мертворожденных)



Рисунок 55 - Структура перинатальных потерь в 2006 году по данным МИАЦ СПб (255 детей: 34 новорожденных/221 мертворожденный)

Основными причинами перинатальных потерь в 2006 году явились внутриутробная гипоксия и асфиксия при родах, вызывающие большую часть мертворождений (60% по данным ЛОПАБ, 52% по данным МИАЦ ЛО, 58% по данным МИАЦ СПб). По данным ЛОПАБ в 19% случаев причиной перинатальных потерь была ХПН (P02.2), при этом по данным МИАЦ ЛО и СПб данная патология в принципе не указывалась. Объяснением подобной разницы является тот факт, что в ЛОПАБ в анализируемый период шла большая работа по установлению реальных причин перинатальных потерь и окончательный диагноз устанавливался только после проведения всех исследований последа и погибшего ребенка.

Основная причина ранней неонатальной смертности – респираторные нарушения (ЛОПАБ - 16%, МИАЦ ЛО - 20%, МИАЦ СПб - 4%), также значимый вклад (около 10%) в перинатальную смертность (в основном в раннюю неонатальную) вносят АР (ЦНС, ССС, МВС, надпочечников).

В 2006 году число случаев, в которых причина смерти не указана, составило по данным отчета МИАЦ в ЛО 5%, в СПб 14%.

В 2007 году (Рисунки 56-58) ведущей причиной перинатальных потерь оставалась «гипоксия плода» (по данным ЛОПАБ - 54,6%, по данным МИАЦ ЛО – 37%, по данным МИАЦ СПб – 80%).

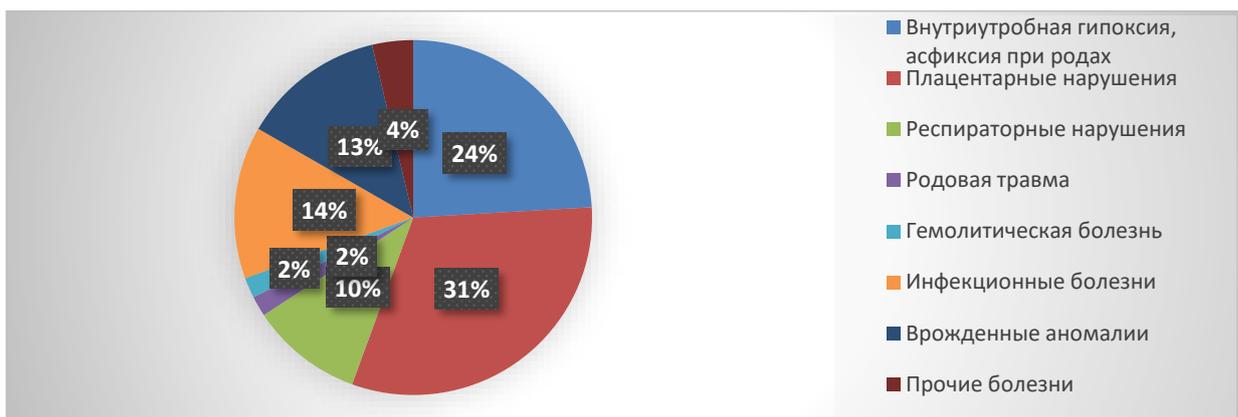


Рисунок 56 - Структура перинатальных потерь в 2007 году (ЛОПАБ): 108 детей:
 31 новорожденный/77 мертворожденных

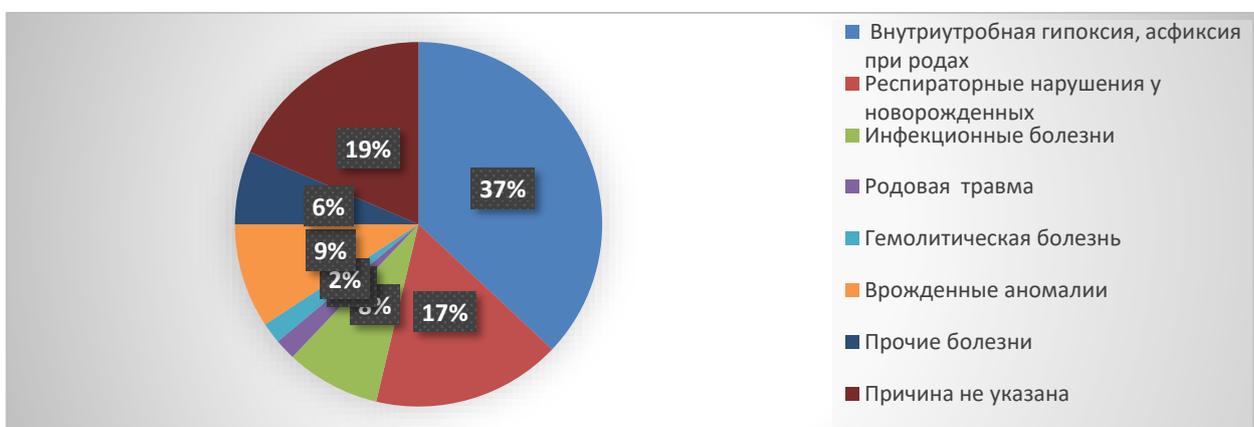


Рисунок 57 - Структура перинатальных потерь в 2007 году по данным МИАЦ ЛО
 (108 детей: 28 новорожденных/80 мертворожденных)

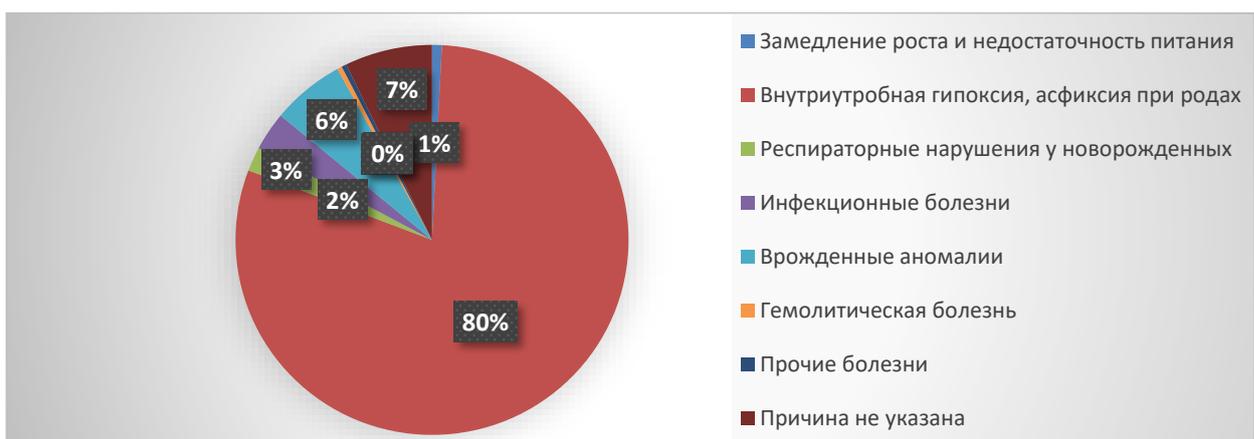


Рисунок 58 - Структура перинатальных потерь в 2007 году по данным МИАЦ
 СПб (250 детей: 31 новорожденный/219 мертворожденный)

Гипоксическая кардиопатия, как основное проявление ХПН (P02.2) в ЛОПАБ диагностировано в 31% случаев (по данным МИАЦ ЛО не зафиксирована. По

данным МИАЦ СПб в 1% как причина перинатальной потери отмечена ЗРП.

Респираторные нарушения 2007 году составили 10% по данным ЛОПАБ, 17% - МИАЦ ЛО, 2% - МИАЦ СПб. Частота диагностики инфекционных болезней, специфичных для перинатального периода, по данным МИАЦ ЛО и МИАЦ СПб не изменилась по сравнению с 2006 годом и составила 8% и 3% соответственно, тогда как по данным ЛОПАБ частота данной патологии увеличилась вдвое (с 7% в 2006 году до 13% в 2007). Подобная динамика связана с разработкой протоколов и стандартов проведения исследования последа и плода/новорожденного, куда вошли обязательные тесты для выявления наиболее распространенных возбудителей инфекционных процессов.

Частота АР (ЦНС, ССС, дыхательной системы, МАР), как причины перинатальных потерь, не изменилась в сравнении с 2006 годом и составила 13% - ЛОПАБ, 9% - МИАЦ ЛО, 6% - МИАЦ СПб.

Причина перинатальной смерти не указана по данным МИАЦ ЛО в 19%, МИАЦ СПб в 7% случаев. В отчете ЛОПАБ причина перинатальных потерь определена во всех случаях.

В 2008 году (Рисунки 59-61) в ЛО сохранилась тенденция к снижению частоты выявления гипоксии (52% по данным ЛОПАБ и 40% по данным МИАЦ). В СПб частота диагностики внутриутробной гипоксии и асфиксии в родах, как причины перинатальных потерь, сохранилась на прежнем высоком уровне и составила 82%. Также, по данным МИАЦ ЛО, снизилась частота РДС (12%), по данным ЛОПАБ и МИАЦ СПб частота РДС осталась на прежнем уровне (10% и 2% соответственно). Частота выявления инфекционных болезней, специфичных для перинатального периода, несколько выросла в ЛО (16% по данным ЛОПАБ и 13% по данным МИАЦ ЛО) и осталась без изменения в СПб (5%). АР (ЦНС, ССС, органов дыхания, костно-мышечной системы, МАР) в 2008 году в структуре перинатальных потерь по данным обоих источников ЛО составили 11%, по данным МИАЦ СПб – 8%.

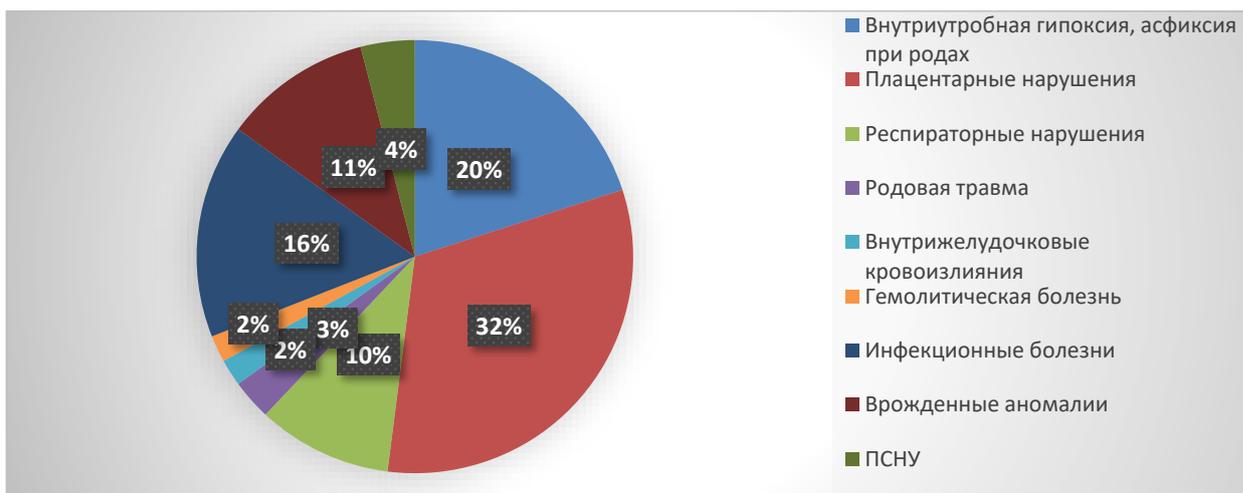


Рисунок 59 - Структура перинатальных потерь в 2008 году по данным ЛОПАБ (100 детей: 29 новорожденных/71 мертворожденный)

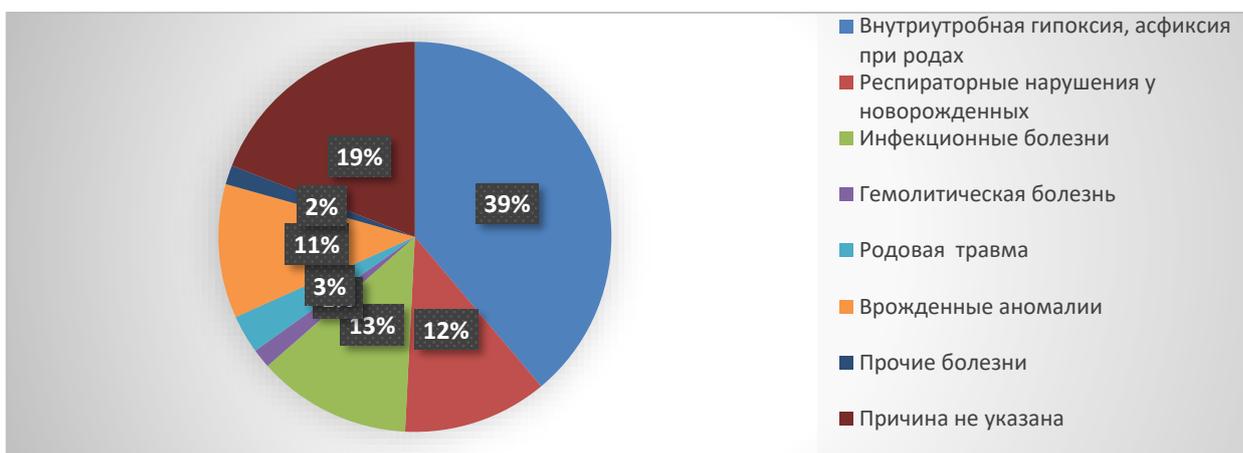


Рисунок 60 - Структура перинатальных потерь в 2008 году по данным МИАЦ ЛО (126 детей: 39 новорожденных/87 мертворожденных)

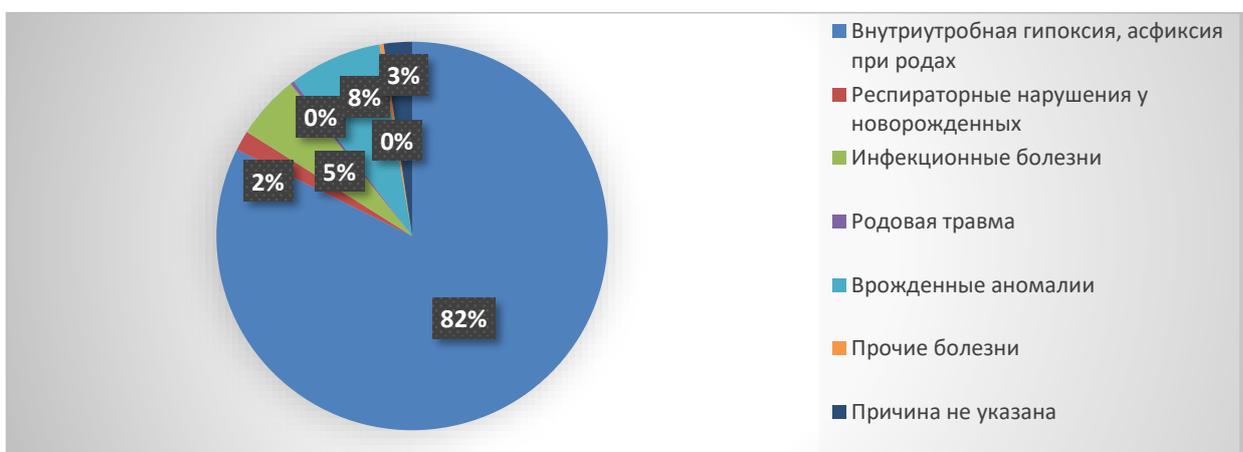


Рисунок 61 - Структура перинатальных потерь в 2008 году по данным МИАЦ СПб (299 детей: 38 новорожденных/261 мертворожденный)

В 2008 году также в структуре перинатальных потерь были зафиксированы гемолитическая болезнь (2 случая) и родовая травма (4 случая), попавшие в отчеты обеих организаций ЛО, в СПб отмечен один случай перинатальной смерти от родовой травмы.

По данным МИАЦ ЛО в 2008 году причина перинатальных потерь не была указана в 19% случаев, МИАЦ СПб – 2%.

В 2009 году (Рисунки 62-64) структура перинатальных потерь по данным ЛОПАБ несколько изменилась. Частота симптоматической оценки ситуации («гипоксии плода») сместилась в сторону этиологической - гипоксической кардиопатии (43,5%). При этом, по данным МИАЦ ЛО внутриутробная гипоксия и асфиксия в родах составила 22%. По данным МИАЦ СПб частота внутриутробной гипоксии и асфиксии в родах несколько снизилась, но осталась высокой – 70%. Подобное различие в частоте патологических состояний можно объяснить высокой частотой случаев, в которых причина смерти не указана: в отчете МИАЦ ЛО - 39%, МИАЦ СПб - 9%.

В 2009 году сохранилась тенденция к увеличению роли ВУИ в генезе перинатальных потерь (24% - ЛОПАБ, 17% - МИАЦ ЛО, 7% - МИАЦ СПб). АР составили около 10%.

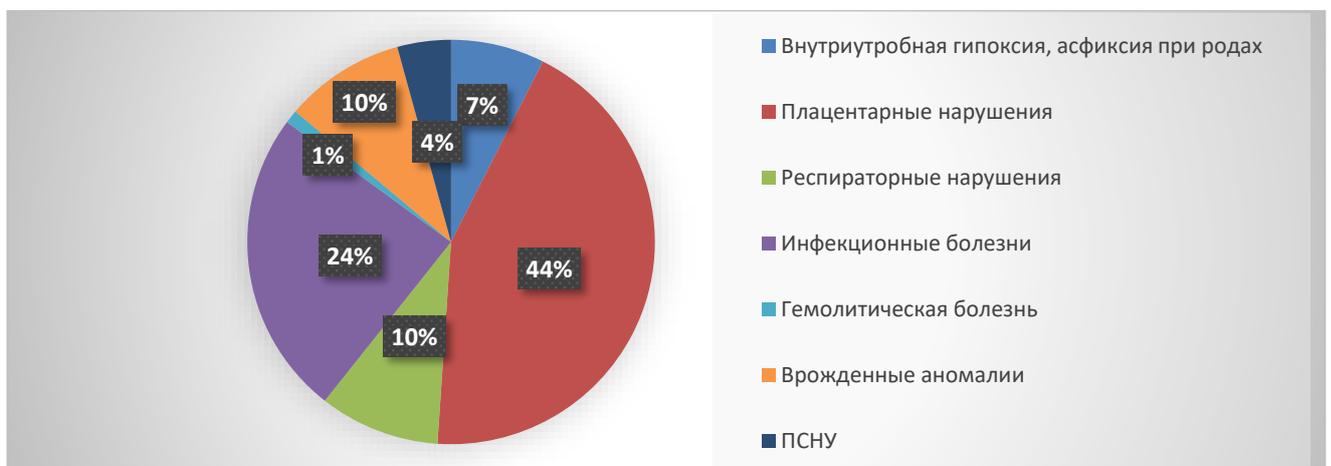


Рисунок 62 - Структура перинатальных потерь в 2009 году по данным ЛОПАБ (94 ребенка: 28 новорожденных/66 мертворожденных)

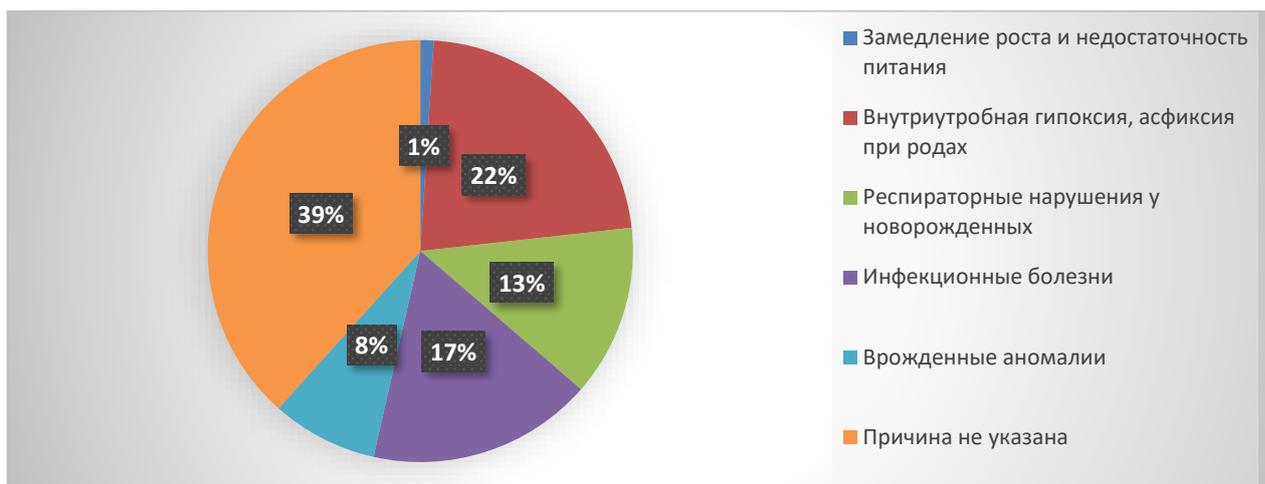


Рисунок 63 - Структура перинатальных потерь в 2009 году по данным МИАЦ ЛО (99 детей: 25 новорожденных/74 мертворожденных)

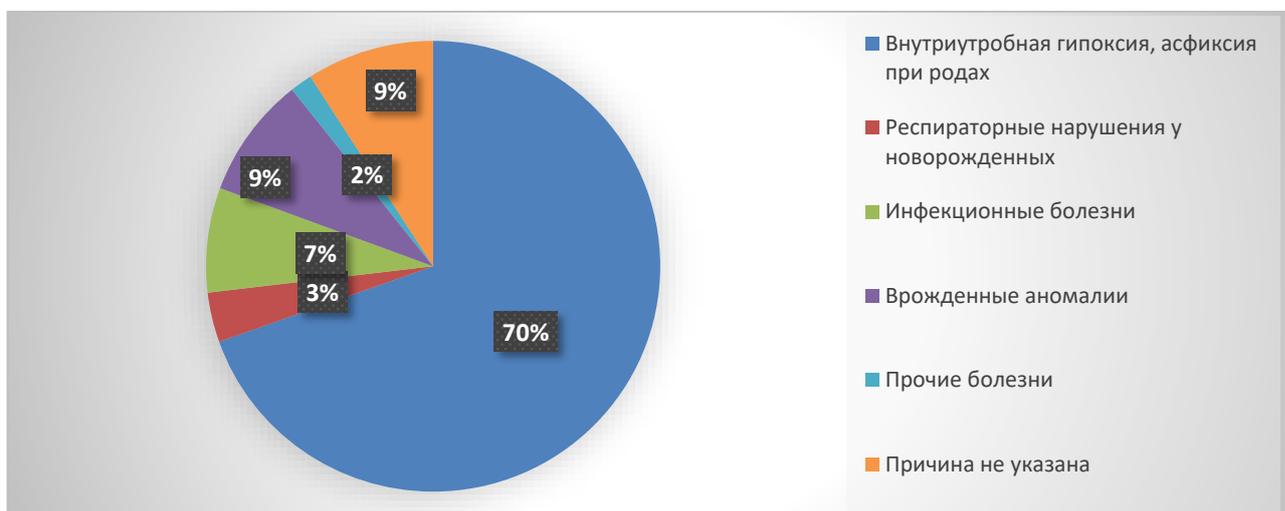


Рисунок 64 - Структура перинатальных потерь в 2009 году по данным МИАЦ СПб (253 ребенка: 34 новорожденных/219 мертворожденных)

В 2010 году (Рисунки 65-67) по данным отчета ЛОПАБ сохранилась тенденция к дальнейшему снижению роли «гипоксии плода» (около 40%), впервые эти данные примерно совпали с данными отчета МИАЦ ЛО; по данным МИАЦ СПб данный показатель составил 68%.

ВУИ, как причина перинатальной смерти также были отмечены в обоих отчетах ЛО с частотой около 20% (по данным МИАЦ СПб тенденции к увеличению вклада данной патологии не отмечено, частота выявления – 6%).



Рисунок 65 - Структура перинатальных потерь в 2010 году по данным ЛОПАБ (99 детей: 33 новорожденных/66 мертворожденных)

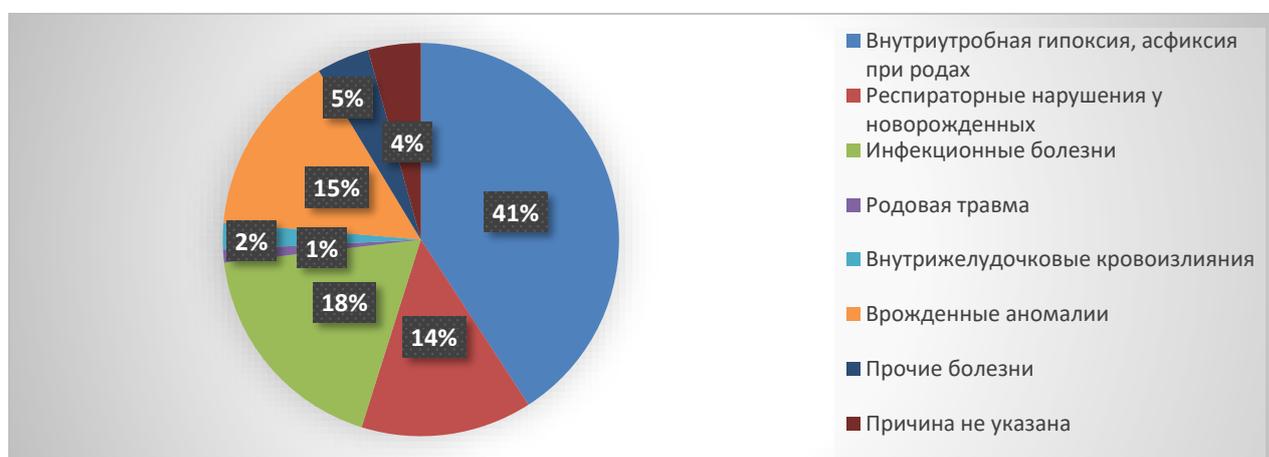


Рисунок 66 - Структура перинатальных потерь в 2010 году по данным МИАЦ ЛО (93 детей: 31 новорожденных/62 мертворожденных)

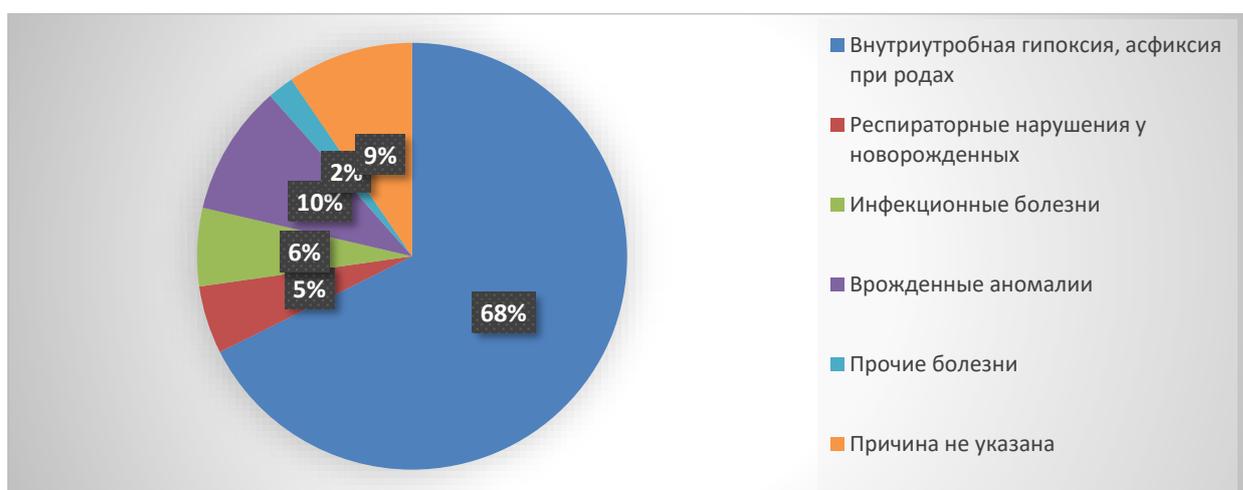


Рисунок 67 - Структура перинатальных потерь в 2010 году по данным МИАЦ СПб (253 ребенка: 37 новорожденных/216 мертворожденных)

Особенностью структуры перинатальных потерь в 2010 году явилась высокая частота АР (ЦНС, ССС, МВС, костно-мышечной системы, гипопластическая анемия, МАР): 17% - ЛОПАБ, 15% - МИАЦ ЛО, 10% - МИАЦ СПб. Также в ЛО отмечены интоксикация героином, НЭЖ (в графе «другие болезни») и родовая травма (по 1 случаю). Причина смерти не указана в отчете МИАЦ ЛО в 4%, МИАЦ СПб - в 9% случаев.

В 2011 году (Рисунки 68-70) доля гипоксии плода продолжила снижаться примерно до 40% по данным обоих отчетов ЛО и до 49% по данным отчета МИАЦ СПб с параллельным увеличением доли ВУИ (42% - ЛОПАБ и 39% - МИАЦ ЛО). По данным МИАЦ СПб частота выявления ВУИ не увеличилась (3%).

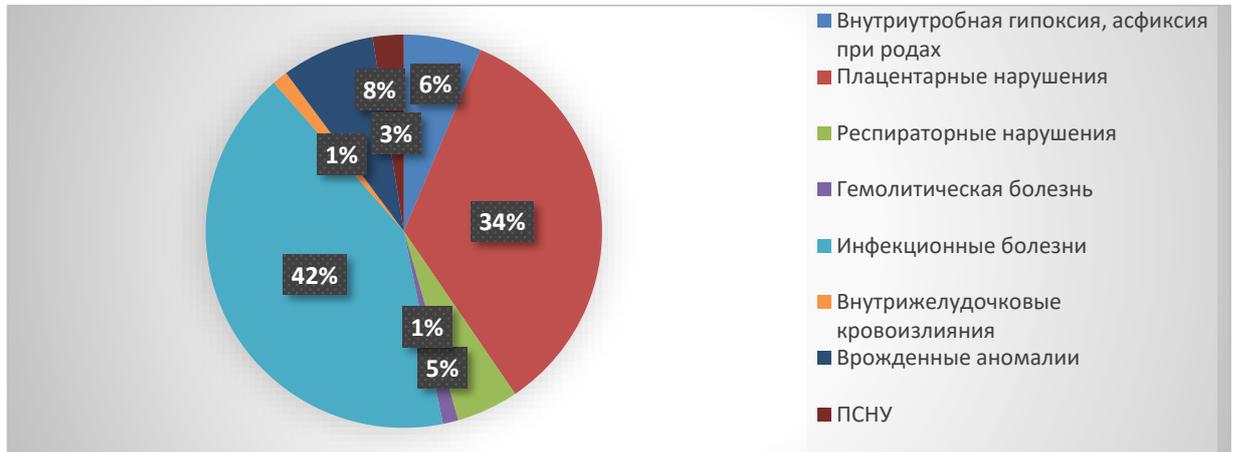


Рисунок 68 - Структура перинатальных потерь в 2011 году по данным ЛОПАБ (79 детей: 20 новорожденных/59 мертворожденных)

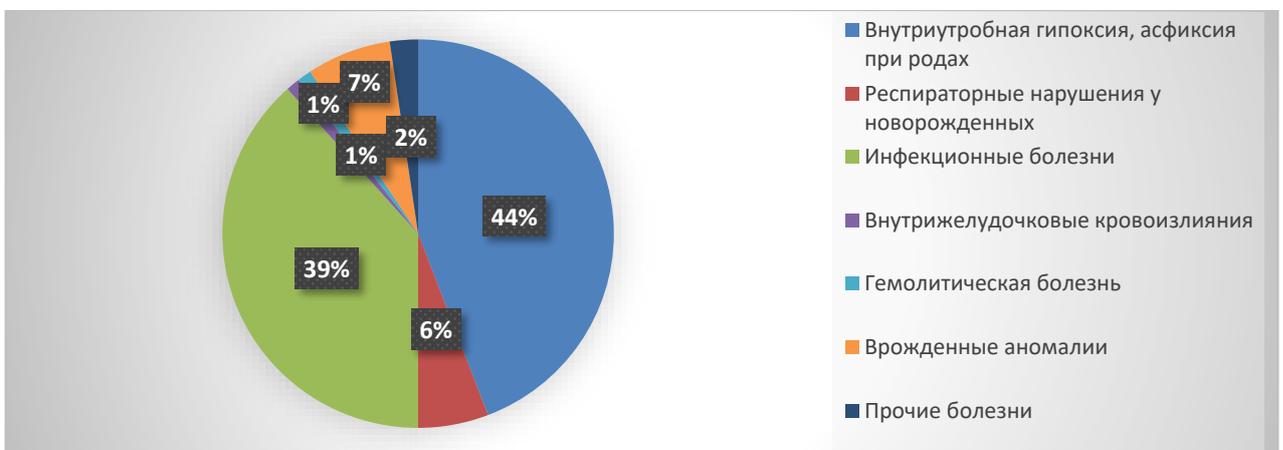


Рисунок 69- Структура перинатальных потерь в 2011 году по данным МИАЦ ЛО (86 детей: 22 новорожденных/64 мертворожденных)

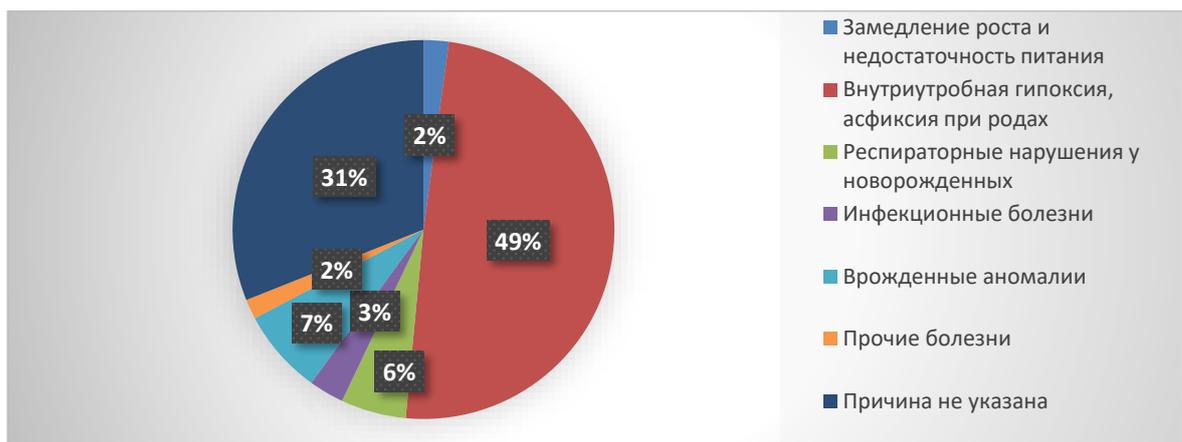


Рисунок 70 - Структура перинатальных потерь в 2011 году по данным МИАЦ СПб (всего 86 детей: 22 новорожденных/64 мертворожденных)

Удельный вес АР (ЦНС, ССС, ЖКТ, костно-мышечной системы, гипопластическая анемия, МАР, синдром Патау) в 2011 году был незначительным и составил менее 10% (8%- данным ЛОПАБ, 7% - МИАЦ ЛО и МИАЦ СПб). Следует отметить, что благодаря многолетней работе, проводимой специалистами ЛОПАБ, диагностика этиологии перинатальных потерь в ЛО значительно повысилась: в 2011 году впервые причина перинатальной смерти была установлена во всех случаях. При этом необходимо отметить, что в СПб частота случаев с неуказанной причиной смерти резко возросла (31%).

В 2012 году (Рисунки 71-73) в ЛО доля гипоксии плода осталась на прежнем уровне (44% - ЛОПАБ, 40% - МИАЦ ЛО), доля ВУИ составила 33% по данным ЛОПАБ и 19% по данным МИАЦ ЛО. Однако, 3% в структуре респираторных нарушений составили случаи внутриутробной пневмонии, которую логично было бы относить к инфекционным заболеваниям, характерным для перинатального периода (как это представлено в отчетах ЛОПАБ), в этом случае частота инфекционных заболеваний составила бы 22%. Удельный вес АР составил около 10% (ЛОПАБ – 11%, МИАЦ ЛО – 9%). В 2012 году произошел переход на новые критерии живорожденности: по данным ЛОПАБ 22% детей, рожденных живыми, погибли от ВЖК и РДС (10% по данным МИАЦ ЛО). Причина расхождение в частоте причин перинатальных потерь прежняя - в отчете МИАЦ ЛО в 18% случаев не указана причина смерти.

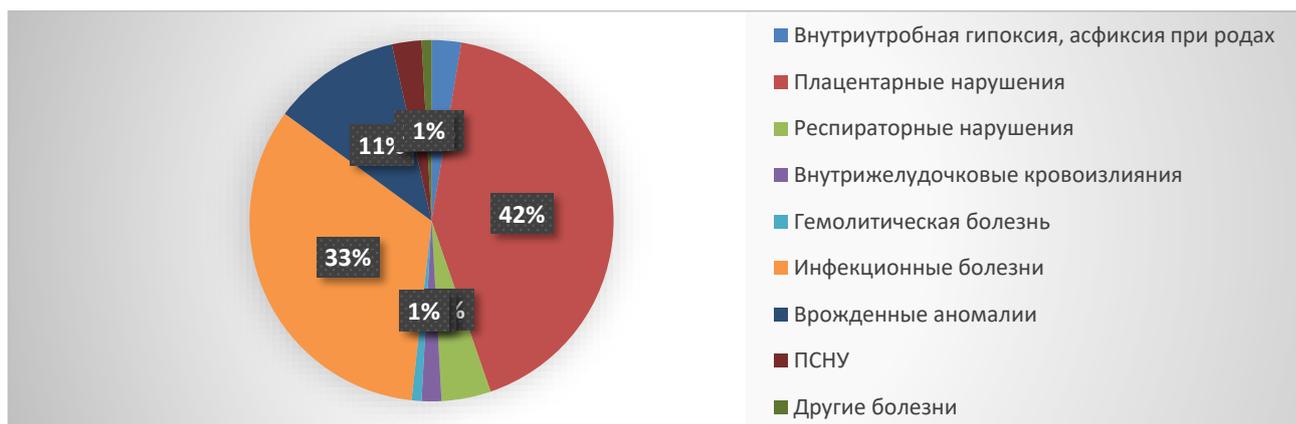


Рисунок 71 - Структура перинатальных потерь в 2012 году по данным ЛОПАБ (115 детей: 32 новорожденных/81 мертворожденный)

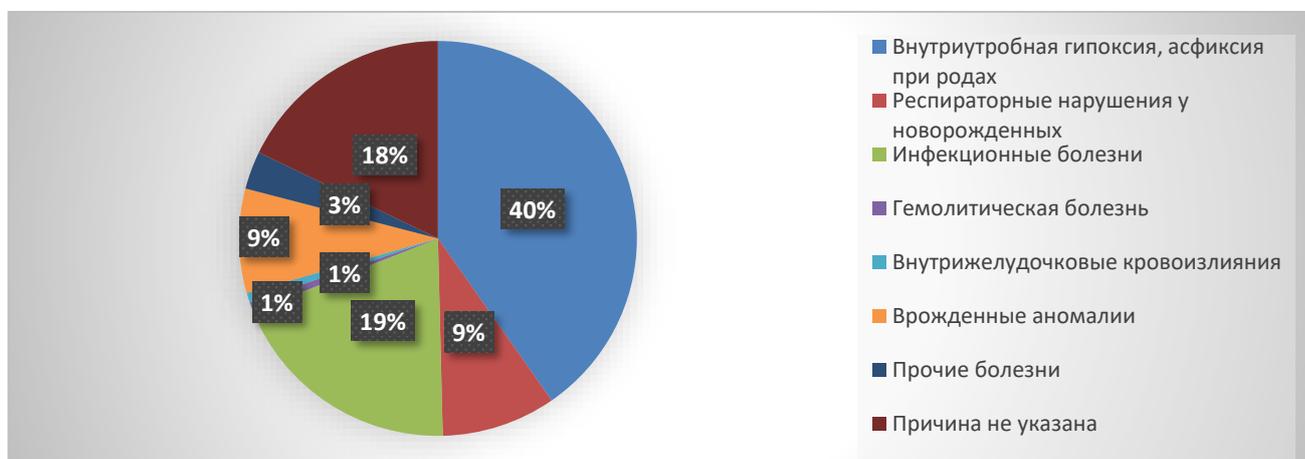


Рисунок 72 - Структура перинатальных потерь в 2012 году по данным МИАЦ ЛО (129 детей: 34 новорожденных/95 мертворожденных)

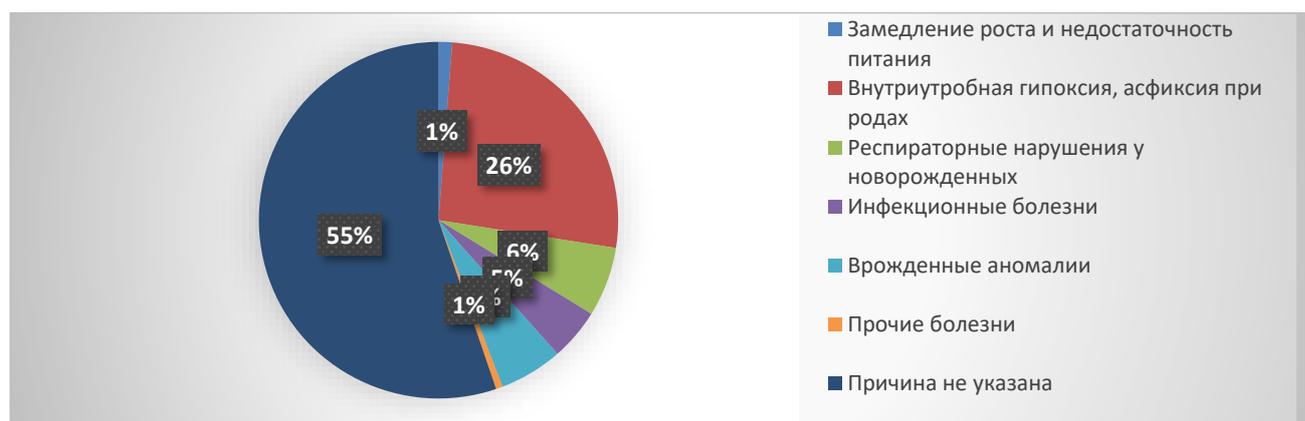


Рисунок 73 - Структура перинатальных потерь в 2012 по данным МИАЦ СПб году (всего 491 ребенок: 71 новорожденный/420 мертворожденных)

В структуре перинатальных потерь в СПб основную долю установленных

причин составляют внутриутробная гипоксия и асфиксия (26%). АР составили 6%, что, возможно, говорит о более успешном оказании помощи этим детям. Однако, обращает на себя внимание низкая частота диагностики инфекционных болезней, специфичных для перинатального периода - всего 5% против 19% по данным МИАЦ ЛО (33% по данным ЛОПАБ). Отличие статистического отчета в СПб заключается в крайне высокой доле не идентифицированных причин - 55%, что затрудняет проведение анализа.

В 2013 году (Рисунки 74-76) в ЛО доля «гипоксии плода» несколько снизилась (ЛОПАБ - 39%, МИАЦ ЛО - 32%), при этом доля инфекционных заболеваний, специфичных для перинатального периода (в том числе сепсиса) выросла (ЛОПАБ - 34%, МИАЦ ЛО - 25%). Удельный вес АР составил 8-9%. Около 10% детей, рожденных живыми, погибли от ВЖК и РДС - основных причин смерти недоношенных детей (данные ЛОПАБ и МИАЦ ЛО аналогичны). Обращает на себя внимание высокий уровень перинатальных потерь от гемолитической болезни (3%). Таким образом, официальные статистические отчеты МИАЦ ЛО и ЛОПАБ в 2013 году во многом совпадают. Причина 19% перинатальных смертей в отчете МИАЦ ЛО не указана, в этом причина расхождения в количестве гипоксических и инфекционных причин перинатальных потерь.



Рисунок 74 - Структура перинатальных потерь в 2013 году (ЛОПАБ): 130 детей:
33 новорожденных/97 мертворожденных

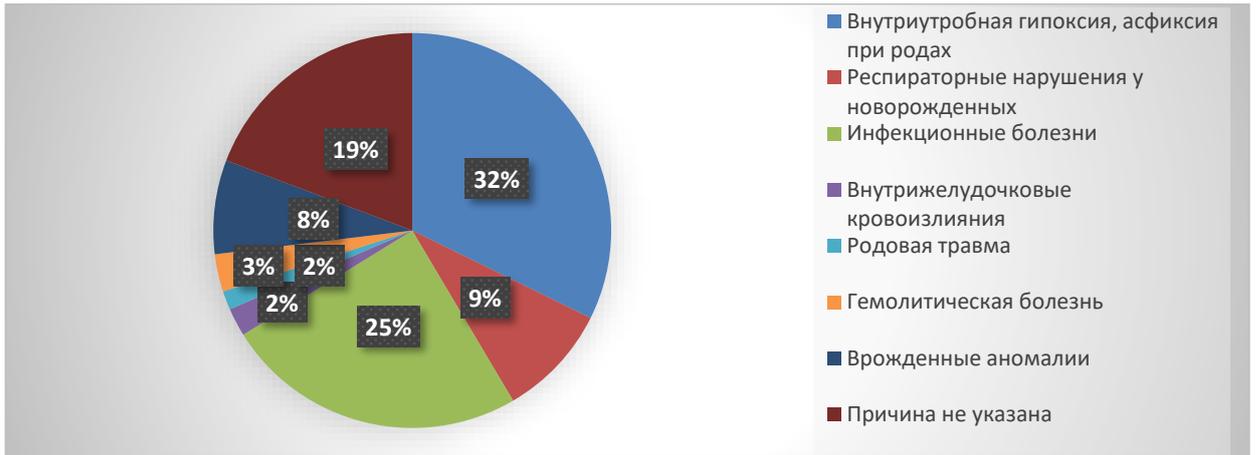


Рисунок 75 - Структура перинатальных потерь в 2013 году по данным МИАЦ ЛО (130 детей: 33 новорожденных/97 мертворожденных)

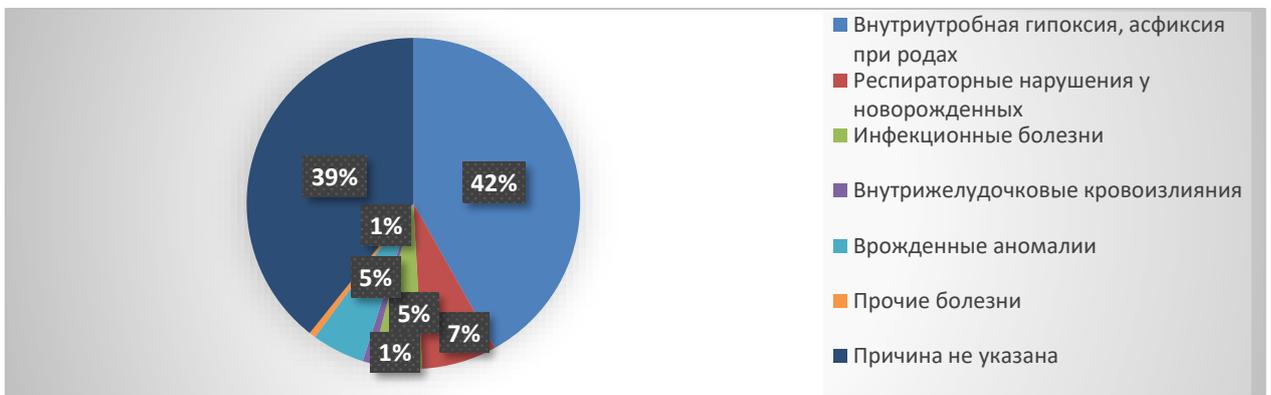


Рисунок 76 - Структура перинатальных потерь в 2013 году по данным МИАЦ СПб (468 детей: 56 новорожденных/412 мертворожденных)

При анализе перинатальных потерь в СПб в 2013 году, обращает на себя внимание тот факт, что ведущей причиной смерти (42%) снова является внутриутробная гипоксия/асфиксия, то есть диагностируется симптом - следствие целого ряда патологических состояний. Инфекционная патология в СПб была диагностирована только в 5% случаев. Частота выявления РДС (7%) и АР (5%) аналогичны показателям в ЛО (10% и 8% соответственно). В пункт «другие уточненные состояния» вошли гемолитическая болезнь, ВЖК и ЗРП (по 1 случаю – менее 1%). В 2013 году сохранилась высокая частота случаев перинатальной смерти, причина которой не указана (39%).

В 2014 году (Рисунки 77-79) доля ВУИ впервые за время наблюдения вышла на первое место, достигнув 59% по данным ЛОПАБ (50% по данным МИАЦ ЛО).

Удельный вес АР составил 6% по данным ЛОПАБ, 3% по данным МИАЦ ЛО, количество случаев с неуказанной причиной перинатальной смерти (МИАЦ ЛО) несколько снизилось и составило 15%. На фоне повышенного внимания к диагностике ВУИ в ЛО и, соответственно, ее высокой выявляемости, в СПб продолжилась тенденция к диагностике не этиологии перинатальных потерь, а констатации непосредственной причины смерти - гипоксии плода и асфиксии новорожденного (36%). Доля АР составила 7%, другие уточненные состояния были представлены родовой травмой и гемолитической болезнью (по 1 случаю). Причина перинатальных потерь не была определена более, чем у половины детей (51%).

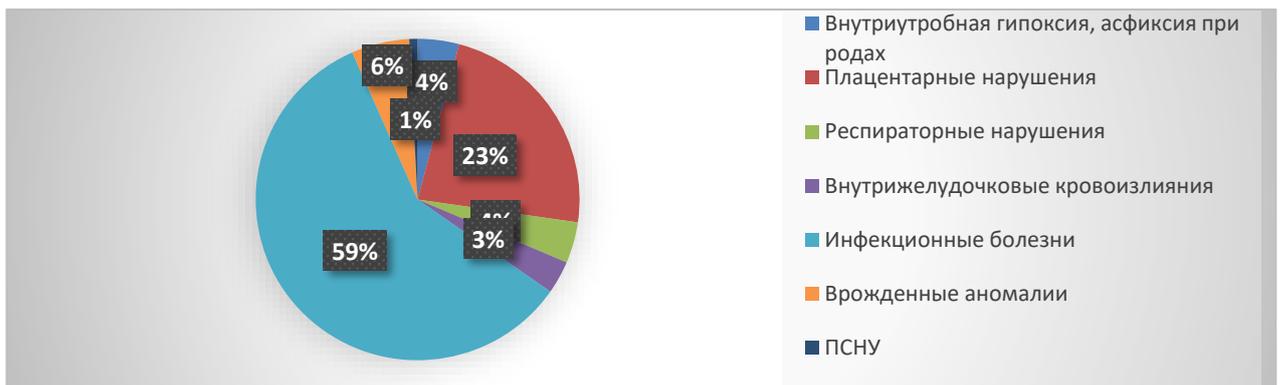


Рисунок 77 - Структура перинатальных потерь в 2014 году по данным ЛОПАБ (110 детей: 24 новорожденных/86 мертворожденных)

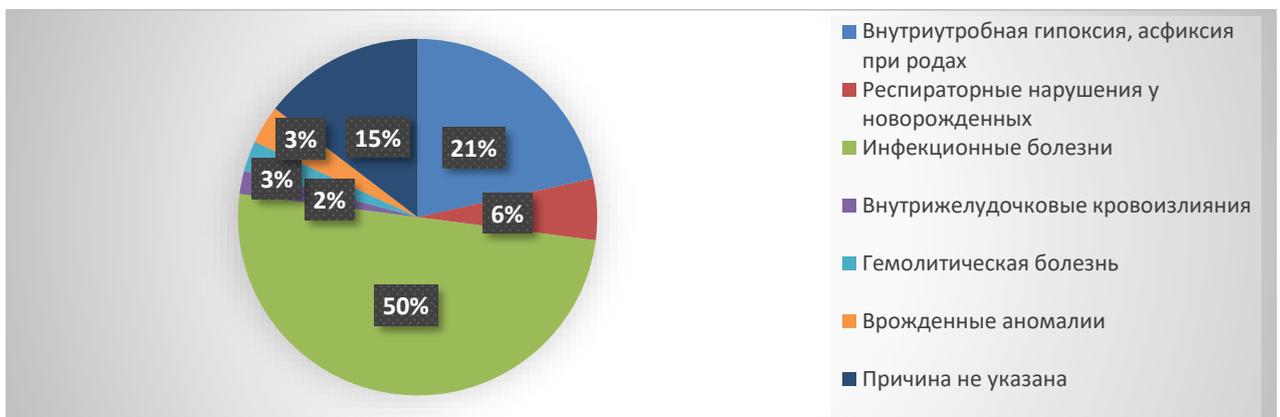


Рисунок 78 - Структура перинатальных потерь в 2014 году по данным МИАЦ ЛО (144 ребенка: 36 новорожденных/108 мертворожденных)

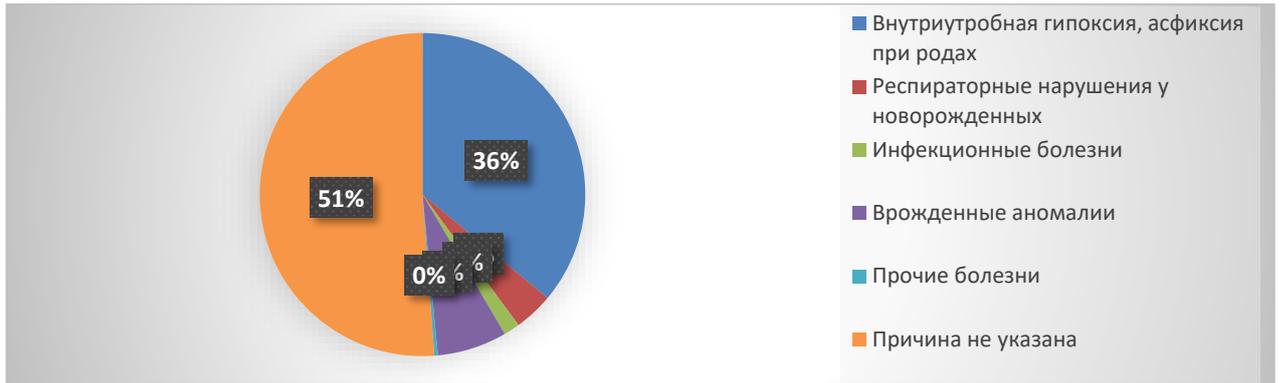


Рисунок 79 - Структура перинатальных потерь в 2014 году по данным МИАЦ СПб (563 ребенка: 103 новорожденных/460 мертворожденных)

В 2015 году (Рисунки 80-82) по отчету ЛОПАБ доля «гипоксии плода» продолжала снижаться и достигла 22%, при этом по данным МИАЦ ЛО доля данных состояний начала расти и составила 31%.

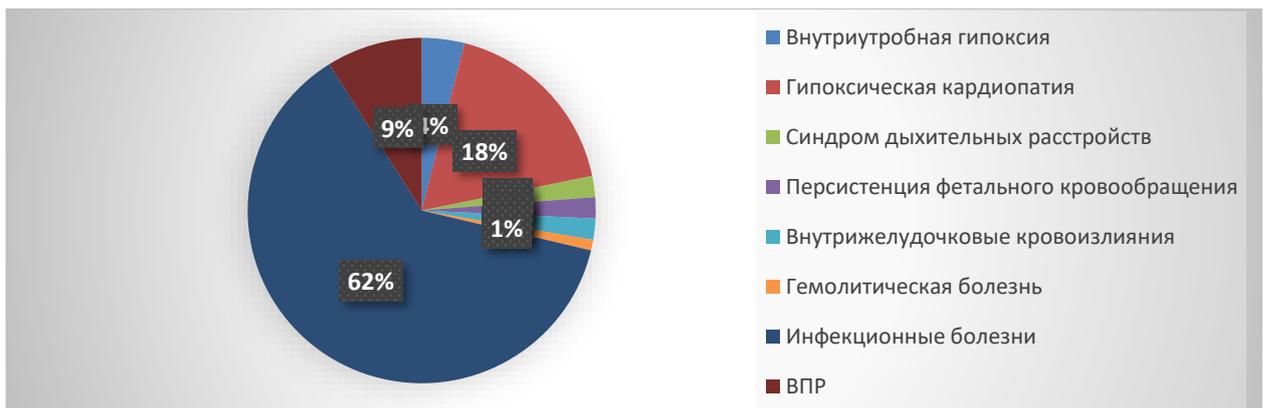


Рисунок 80 - Структура перинатальных потерь в 2015 году по данным ЛОПАБ (101 ребенок: 27 новорожденных/74 мертворожденных)

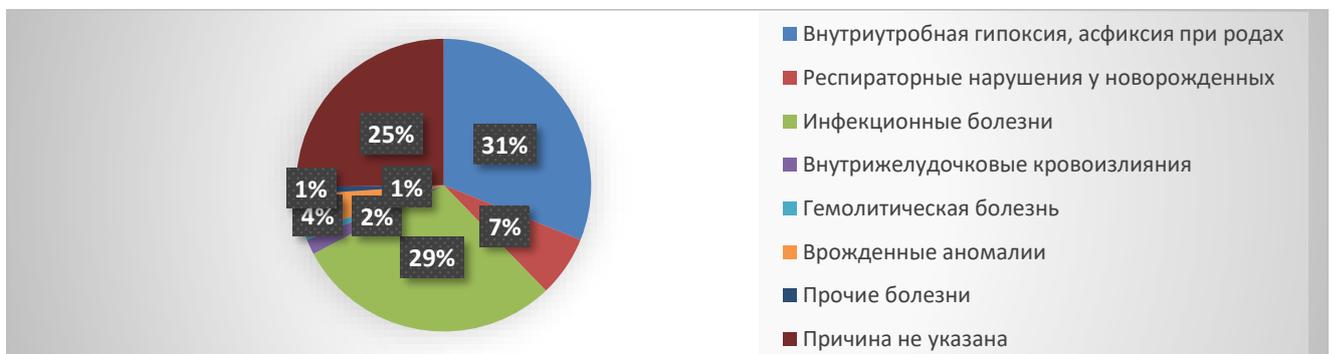


Рисунок 81 - Структура перинатальных потерь в 2015 году по данным МИАЦ ЛО (119 детей: 33 новорожденных/86 мертворожденных)

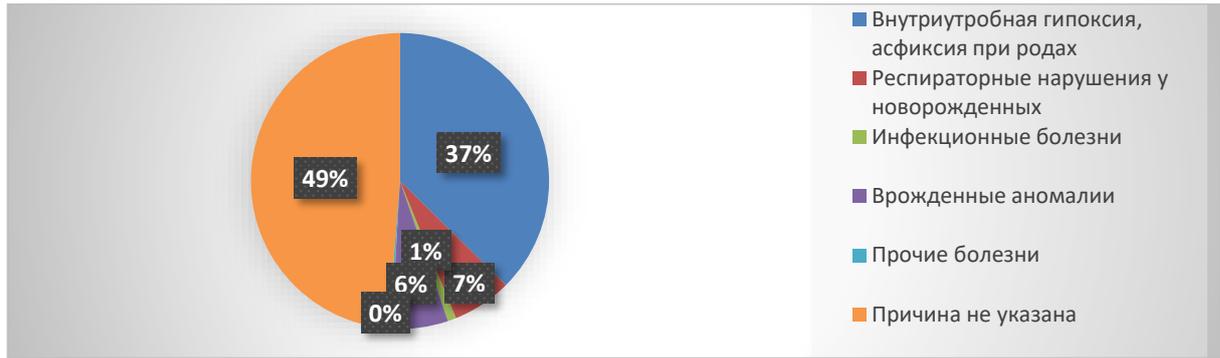


Рисунок 82- Структура перинатальных потерь в 2015 году по данным МИАЦ СПб (556 детей: 105 новорожденных/451 мертворожденный)

Количество инфекционных заболеваний, специфичных для перинатального периода, в отчетах ЛОПАБ осталось на прежнем уровне - 63%, оставив за собой лидирующие позиции, а по данным МИАЦ ЛО снизилась почти вдвое (29% по сравнению с 50% в 2014 году). АР (ССС, дыхательной системы, МАР) составили 10% в отчете ЛОПАБ и 4% по данным МИАЦ ЛО. В отчете МИАЦ ЛО причина перинатальной смерти не указана в 25% случаев.

В СПб сохранилась тенденция диагностики гипоксии/асфиксии как причины перинатальных потерь (37%). Подобная ситуация, особенно в сочетании с тем фактом, что в 49% случаев причина перинатальной смерти не указана, вновь приводит к невозможности детального анализа этиологии перинатальных потерь. В 2015 году менее 15% случаев перинатальной смерти в СПб имели четко определенную этиологию: АР (6%), респираторные нарушения (7%), инфекционные заболевания (1%), ВЖК и ЗРП (по 0,15%).

В 2016 году (Рисунки 83-85) в ЛО доля «гипоксии плода» составила около 50% (56% - ЛОПАБ, 49% - МИАЦ ЛО). Доля ВУИ снизилась и составила по данным ЛОПАБ 27%, а по данным МИАЦ ЛО 5%. АР (ЦНС, дыхательной системы, болезни обмена - тетауризмоз, гипопластическая анемия, МАР) составили 5%. В отчете МИАЦ ЛО причина перинатальной потери не указана в 21% случаев.

В 2016 году в СПб доля гипоксии плода и асфиксии новорожденного снизилась до 25%, однако параллельно увеличилось число случаев, в которых причина перинатальной потери не указана (63%).

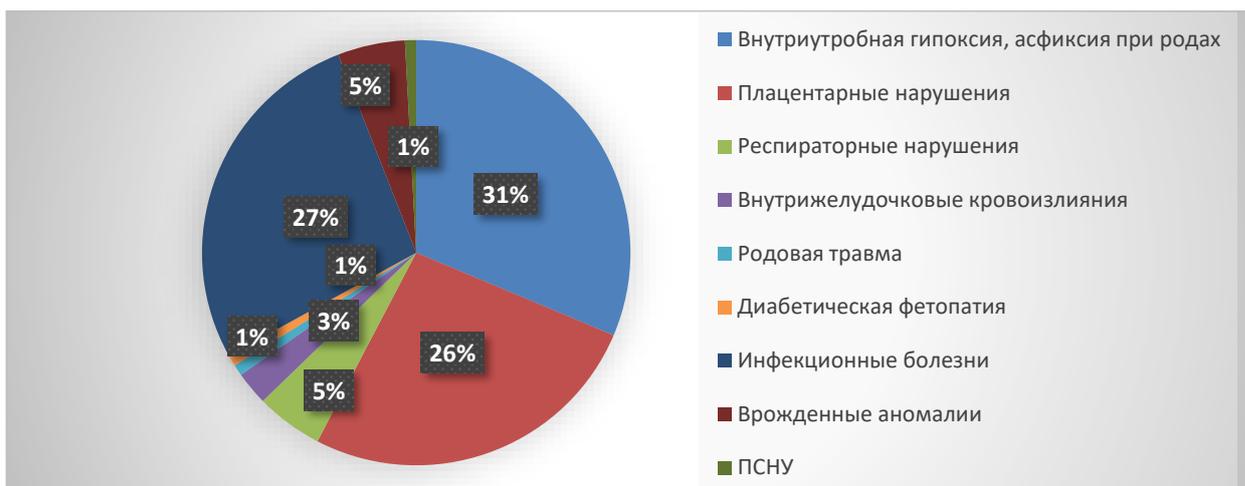


Рисунок 83 - Структура перинатальных потерь в 2016 году по данным ЛОПАБ (120 детей: 24 новорожденных/96 мертворожденных)

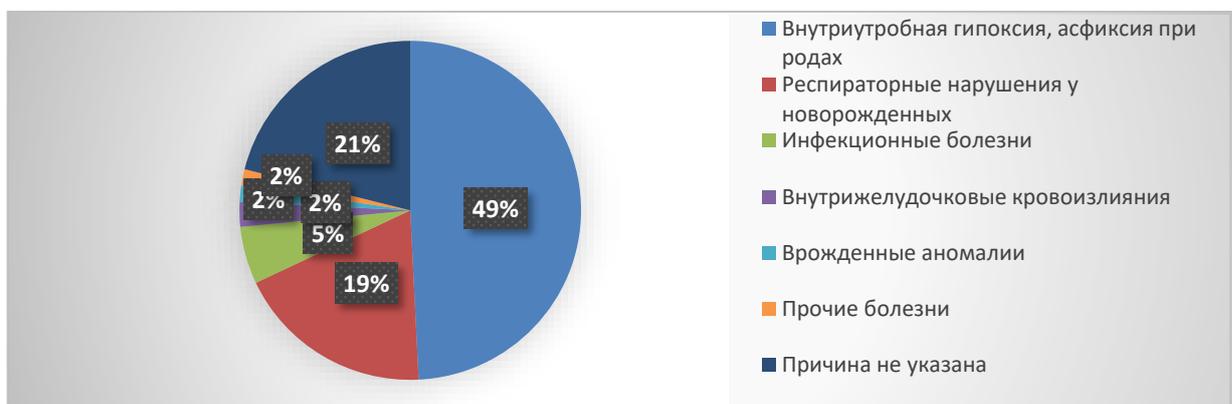


Рисунок 84 - Структура перинатальных потерь в 2016 году по данным МИАЦ ЛО (128 детей: 26 новорожденных/102 мертворожденных)

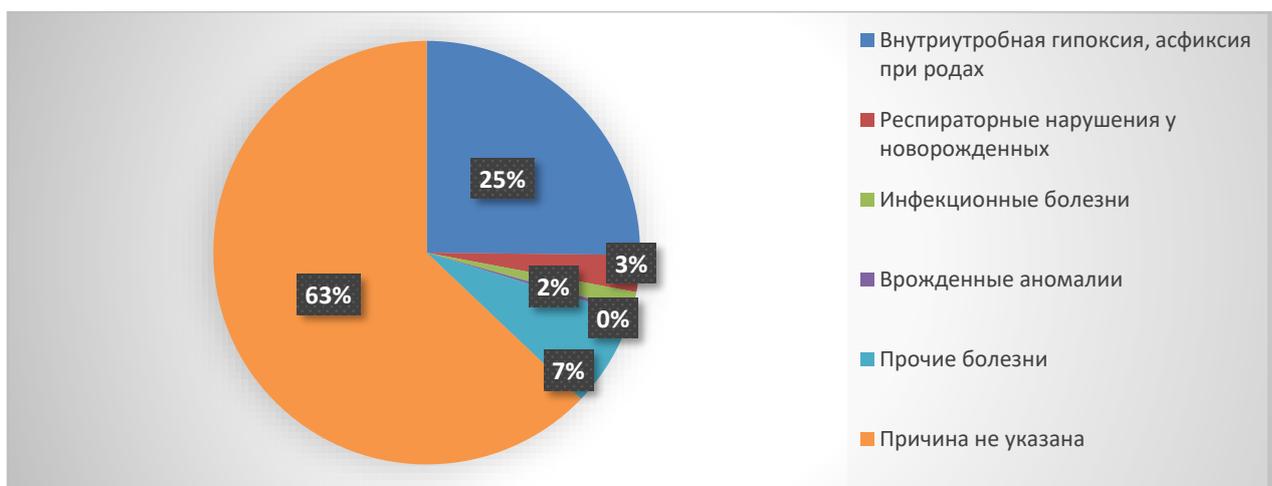


Рисунок 85 - Структура перинатальных потерь в 2016 году по данным МИАЦ СПб (568 детей: 118 новорожденных/450 мертворожденных)

Начиная с 2017 года, отчет ЛОПАБ аналогичен отчету МИАЦ ЛО и за 2017-

2022 годы анализировался только отчет МИАЦ ЛО.

В 2017 году в ЛО (Рисунки 86) внутриутробная гипоксия заняла лидирующую позицию в структуре перинатальных потерь (63%). Доля ВУИ продолжала снижаться и достигла 4%. Причина смерти не указана в 20% случаев.

В СПб в 2017 году (Рисунок 87) продолжилось дальнейшее снижение процентного вклада гипоксии плода и асфиксии новорожденного до 23%, при этом причина перинатальной потери не указана в 60% случаев.

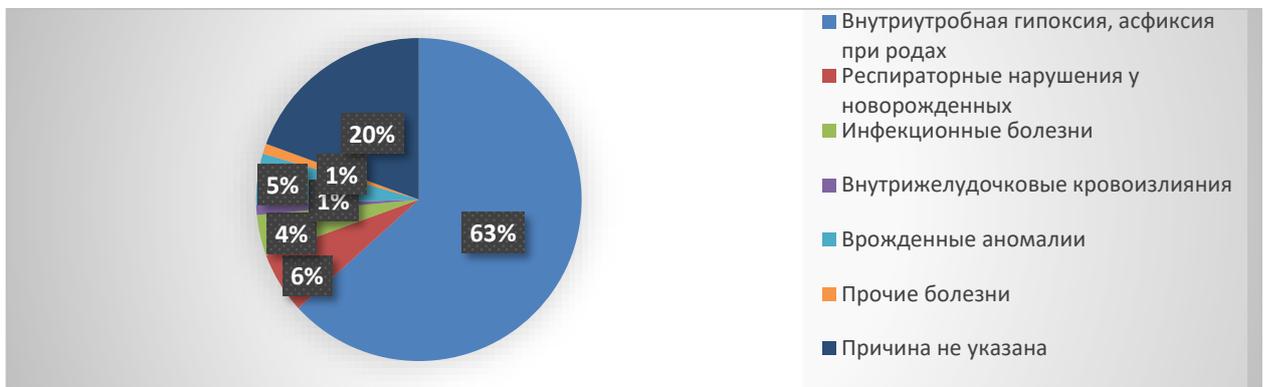


Рисунок 86 - Структура перинатальных потерь в 2017 году в ЛО (98 детей: 19 новорожденных/79 мертворожденных)



Рисунок 87 - Структура перинатальных потерь в 2017 году в СПб (468 детей: 96 новорожденных/372 мертворожденных)

В 2018 году (Рисунки 88, 89) и в СПб, и в ЛО лидирующую позицию по-прежнему занимает внутриутробная гипоксия (26% и 46% соответственно). Доля ВУИ продолжает снижаться, составляя в СПб 3%, в ЛО 1%. Причина смерти не указана в ЛО в 23%, в СПб в 55% случаев.

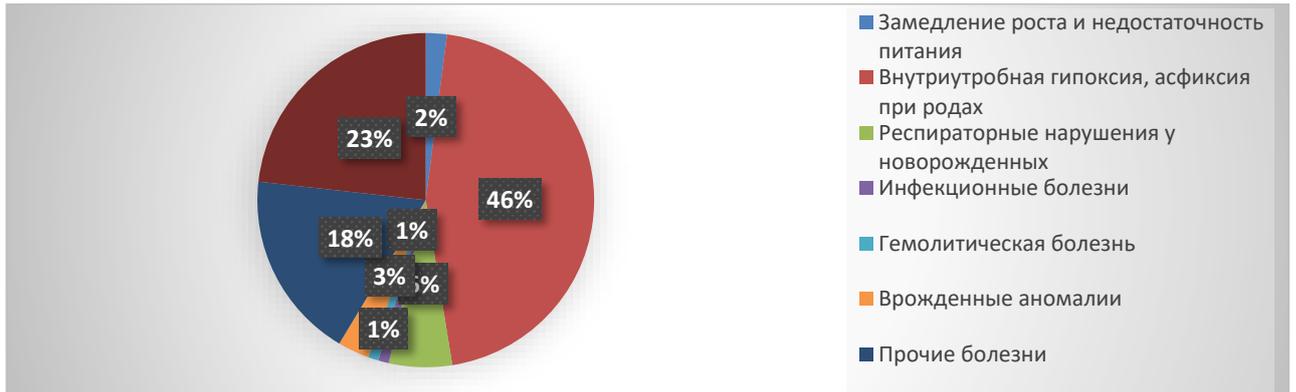


Рисунок 88 - Структура перинатальных потерь в 2018 году в ЛО (99 детей: 10 новорожденных/89 мертворожденных)



Рисунок 89 - Структура перинатальных потерь в 2018 году в СПб (99 детей: 10 новорожденных/89 мертворожденных).

В 2019 году (Рисунки 90, 91) в СПб и в ЛО основной причиной перинатальных потерь явилась внутриутробная гипоксия (32% и 29% соответственно). При этом доля ВУИ значительно увеличилась, составив в СПб 9%, а в ЛО 15%. Причина смерти не указана в ЛО в 39%, в СПб в 35% случаев.

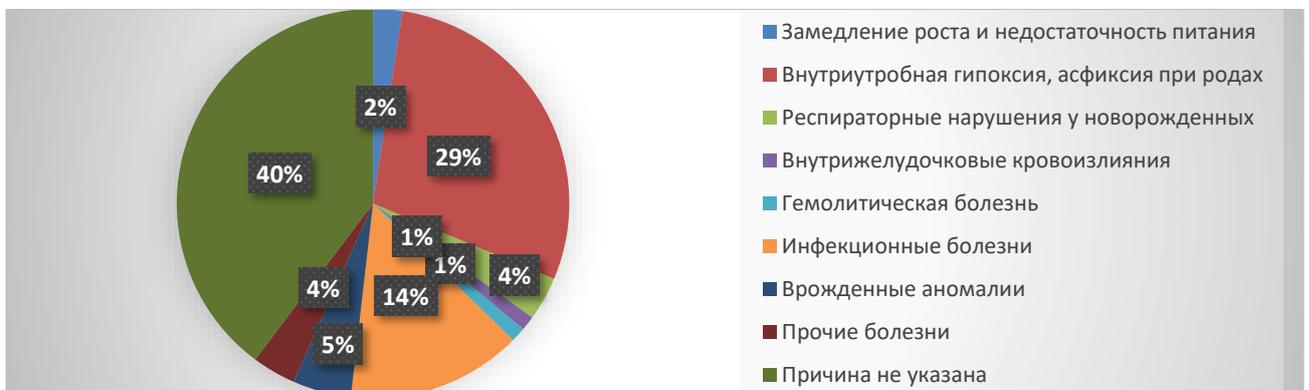


Рисунок 90 - Структура перинатальных потерь в 2019 году в ЛО (82 ребенка: 9 новорожденных/73 мертворожденных)

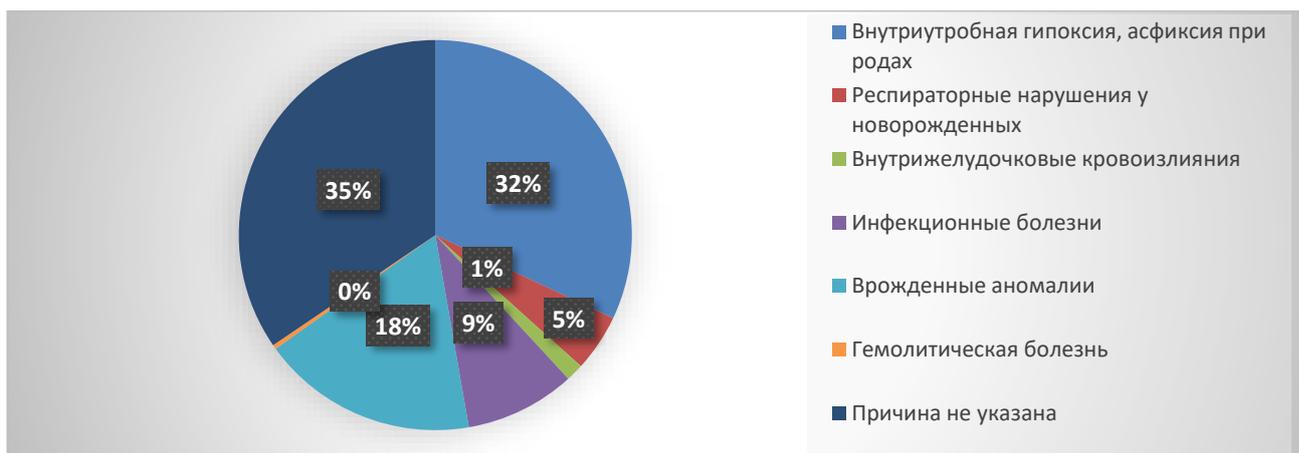


Рисунок 91 - Структура перинатальных потерь в 2019 году в СПб (371 ребенок: 47 новорожденных/324 мертворожденных).

В 2020 году (Рисунки 92, 93) основной причиной перинатальных потерь и в СПб, и в ЛО сохраняется внутриутробная гипоксия (40% и 42% соответственно), причем их доля в структуре причин перинатальной смертности растет. Доля внутриутробных инфекций и в СПб, и в ЛО снижается почти в 2 раза (4 и 8% соответственно). Среди «прочих причин» следует отметить 10 случаев неонатальной желтухи, обусловленной чрезмерным гемолизом, другими и неуточненными причинами (P58-59) у мертворожденных в СПб. Причина смерти не указана в ЛО в 26%, в СПб в 37% случаев.



Рисунок 92 - Структура перинатальных потерь в 2020 году в ЛО (106 детей: 18 новорожденных/88 мертворожденных)



Рисунок 93 - Структура перинатальных потерь в 2020 году в СПб (341 детей: 30 новорожденных/311 мертворожденных).

В 2021 году (Рисунки 94, 95) в ЛО резко увеличивается доля смертей от внутриутробной гипоксии (69%), с одновременным отсутствием в структуре перинатальных потерь инфекций, специфичных для перинатального периода. В СПб структура перинатальных потерь практически не меняется по сравнению с предыдущими годами: внутриутробная гипоксия диагностирована в 23% случаев инфекционные причины перинатальных потерь - в 4%. Также в СПб имела место смерть в раннем неонатальном периоде от гемолитической болезни. Причина смерти не указана в отчетах МИАЦ ЛО в 21%, в МИАЦ СПб в 59% случаев.

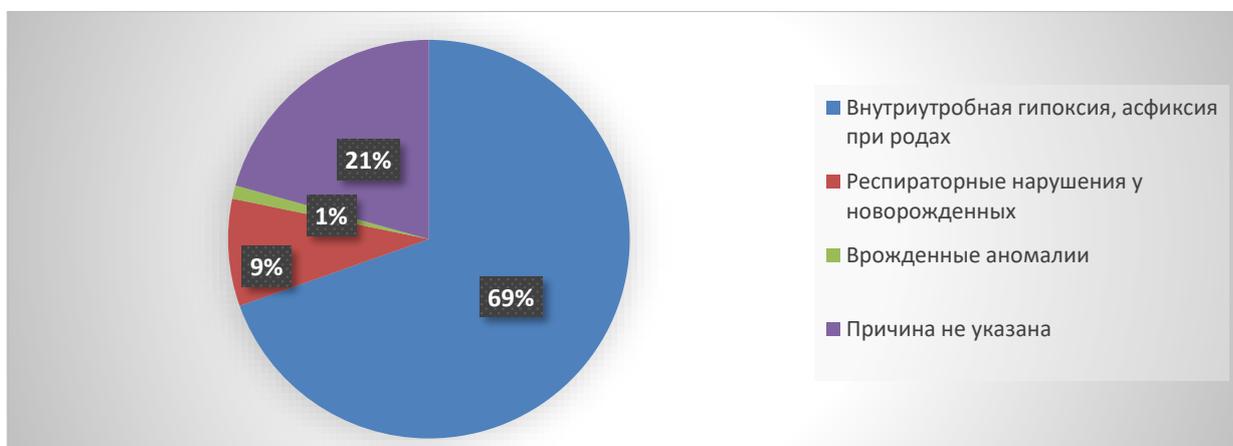


Рисунок 94 - Структура перинатальных потерь в 2021 году в ЛО (92 детей: 12 новорожденных/80 мертворожденных)



Рисунок 95 - Структура перинатальных потерь в 2021 году в СПб (364 ребенка: 32 новорожденных/332 мертворожденных).

В 2022 году (Рисунки 96, 97) в ЛО в 14% диагностирована перинатальная смерть, причиной которой являлось замедление роста и недостаточность питания. Сохранился высокий процент смертей от внутриутробной гипоксии (38%), при наличии инфекционных болезней, специфических для перинатального периода в 18% случаев. В СПб структура перинатальных потерь не изменилась: внутриутробная гипоксия диагностирована в 21% случаев инфекционные причины перинатальных потерь - в 5%. Причина смерти не указана в ЛО в 18%, в СПб в 57% случаев.

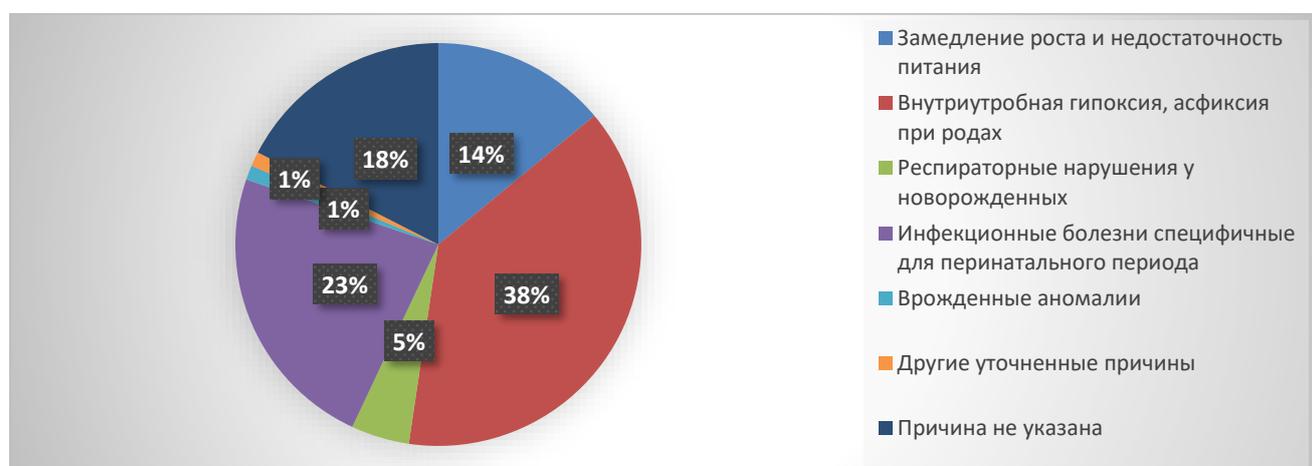


Рисунок 96 - Структура перинатальных потерь в 2022 году в ЛО (86 детей: 9 новорожденных/77 мертворожденных)

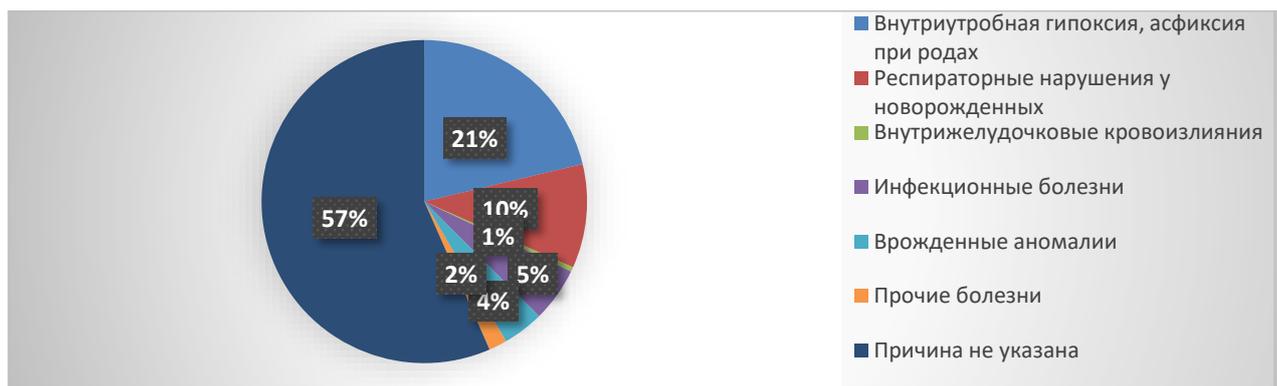


Рисунок 97 - Структура перинатальных потерь в 2022 году в СПб (298 детей: 32 новорожденных/266 мертворожденных).

Резюме: анализируя официальные статистические отчеты учреждений СПб и ЛО можно сделать вывод о том, что в связи с их крайне низкой информативностью анализ реальных причин перинатальных потерь, основанный на этих материалах, невозможен.

3.3. Анализ динамики причин перинатальной смерти в 2006-2022 годах в СПб и ЛО

Был проведен анализ динамики наиболее часто встречающихся причин смерти в анализируемом периоде в СПб и ЛО по данным МИАЦ. Частота выявления «гипоксии плода» (внутриутробной гипоксии, асфиксии при родах, P20, P21) представлена на Рисунке 98.

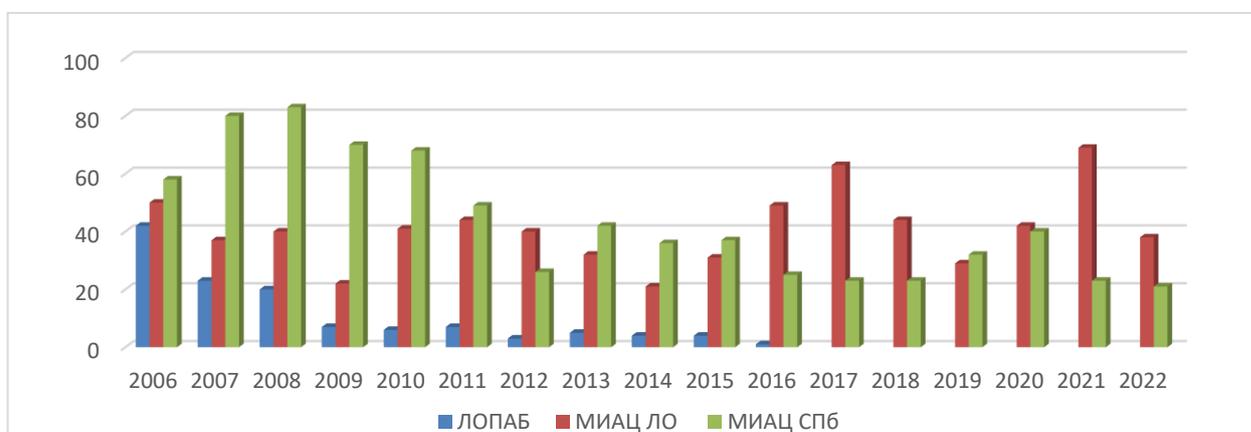


Рисунок 98 - Частота выявления внутриутробной гипоксии и асфиксии как причины перинатальной смерти плода (в %) в 2006-2022 годах

Внутриутробная гипоксия (P20), асфиксия при родах (P21) являются симптоматическими диагнозами, объединяющими целую группу патологических состояний, приводящих к перинатальным потерям. Сюда входят и острая гипоксия (ПОНРП, выпадение петель пуповины и т.д.), и хроническая гипоксия на фоне ХПН (вне зависимости от ее причины), и все недиагностированные состояния (в том числе инфекционные поражения), вызвавшие антенатальные потери. Соответственно, чем более подробным является исследование последа и плода/новорожденного, тем чаще выявляется истинная причина смерти, основным клиническим симптомом которой были гипоксия и асфиксия, тем ниже частота диагностики данного состояния как причины смерти. Например, пациентка М., 30 лет: окончательный диагноз «Роды 2 преждевременные на 31 неделе. Многоводие. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Антенатальная гибель плода». Диагноз, установленный мертворожденному - внутриутробная гипоксия (P20). Данные гистологического исследования плаценты: острая плацентарная недостаточность на фоне гематогенного вирусного плацентита; данные патологоанатомического исследования плода: врожденная герпетическая инфекция, миокардит, интраальвеолярные кровоизлияния в легкие. То есть причиной мертворождения на самом деле является врожденная герпетическая инфекция (P35.2).

За период 2006-2016 год по данным ЛОПАБ частота определения диагноза «внутриутробная гипоксия (P20)», как причины смерти имела устойчивую тенденцию к снижению. Объяснить это можно тем, что в течение многих лет здесь проводилась работа по установлению истинной причины перинатальных потерь, поиска этиологического фактора (инфекционного, генетического, гематологического и т.д.), а не патогенетического механизма его реализации (внутриутробная гипоксия, интранатальная асфиксия и т.д.). В родовспомогательных учреждениях, как правило, при ПОНРП в результате вирусного гематогенного плацентита, мертворожденному устанавливается диагноз: внутриутробная гипоксия или асфиксия при родах (P20, P21). При этом не

важно, чем именно вызвана отслойка плаценты, которая приводит к асфиксии: вирусным плацентитом, бактериальным ХД, многоводием, развивающимся на фоне АР или ятрогенией (неправильным проведением родовозбуждения или родостимуляции). В тех случаях, когда диагноз вирусного поражения верифицируется только после выписки пациентки, медицинская документация заполняется без учета данного фактора. Если женщина в дальнейшем не обращается за результатами патоморфологического исследования, она не знает причины ПС, что затрудняет дальнейшую профилактику перинатальных потерь.

В СПб внутриутробная гипоксия и асфиксия при родах являются ведущими причинами перинатальных потерь, причем в последние годы отмечена тенденция к снижению их уровня. По результатам анализа отчетов МИАЦ подобная динамика, к сожалению, не связана 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, данная тенденция связана с другой причиной, проиллюстрированной на Рисунке 99.

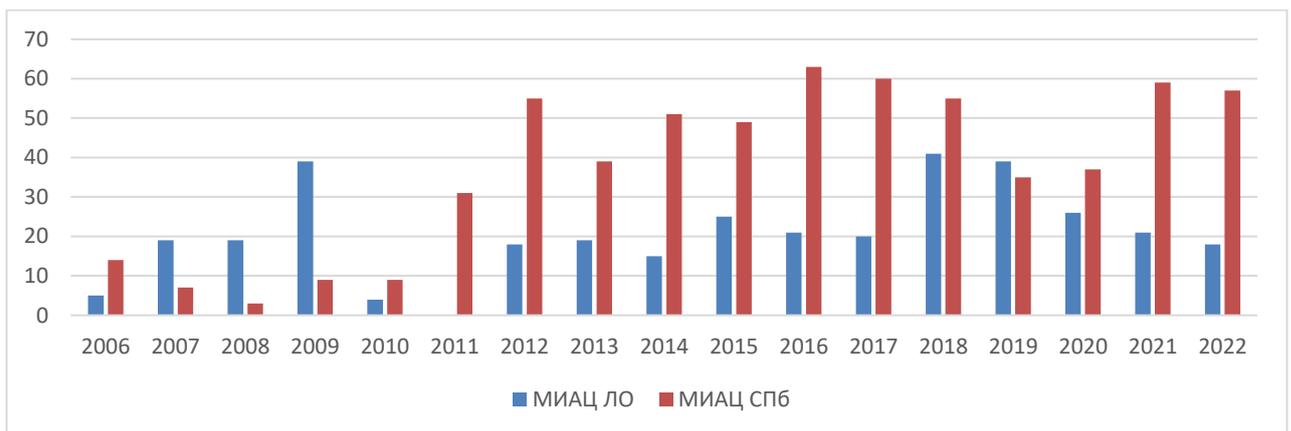


Рисунок 99 - Частота неустановленной причины смерти (в %) в отчетных Формах №32 в 2006-2022 году

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» (О36.4 в МКБ-10), анализ причин перинатальных потерь на основании отчетных Форм №32 значительно затрудняется.

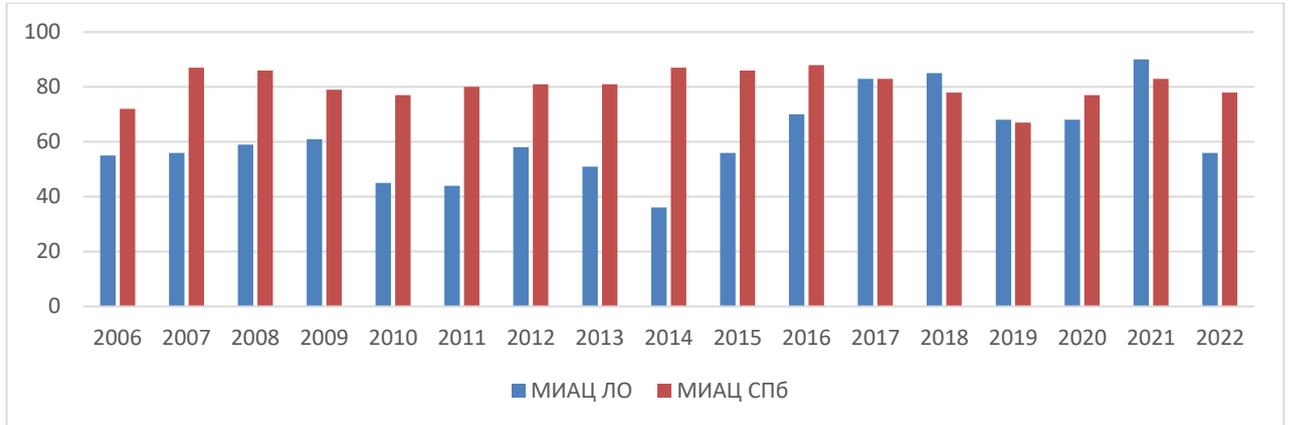


Рисунок 100 - Совокупная частота случаев (в%), в которых причина смерти не указана и диагнозов P20 и P21 по данным МИАЦ СПб и ЛО

Причина смерти не указывается примерно в половине случаев, в отдельные годы данный показатель в СПб превышал 60%, в ЛО 40%. Соответственно, 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 100).

Частота диагностики ХПН как причины перинатальных потерь (чаще всего мертворождений) за анализируемый период была довольно стабильной и составляла по данным ЛОПАБ около 30% (11-44%), а по данным МИАЦ (СПб и ЛО) практически не встречалась. Редко (1-2%, однократно в ЛО в 2022 году в 14%) была верифицирована такая причина смерти как «замедление роста и недостаточность питания» (P05)). В ЛОПАБ диагноз устанавливался при выявлении на вскрытии гипоксической кардиопатии, которая развивается при длительно существующей гипоксии при ХПН, а при декомпенсации служит причиной мертворождения, реже - причиной смерти новорожденного ребенка (Рисунок 101). В ЛО и СПб наличие декомпенсированной ХПН устанавливался при

диагностике ЗРП, обычно у мертворожденного.

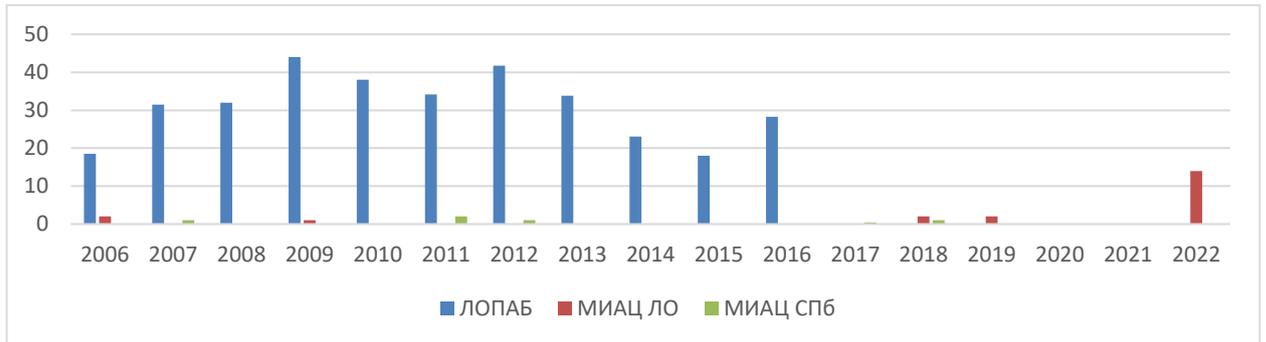


Рисунок 101 - Частота выявления (в%) ХПН как причины перинатальной смерти плода в СПб и ЛО

Крайне низкая частота ХПН заслуживает очень пристального внимания, так как ставит под сомнение общепринятое мнение [37] о том, что ХПН - причина ПС. Возможно, это связано с тем, что, как изолированная причина, ХПН далеко не всегда обуславливает ПС. Мнение о высокой частоте данной патологии основано на гипердиагностике состояния врачом-акушером, который диагностирует «декомпенсированную ХПН» всем плодам, умершим антенатально. В результате, с одной стороны имеет место крайне важная и жизнеугрожающая патология плацентарного комплекса, с другой стороны - немаловажная проблема гипердиагностики.

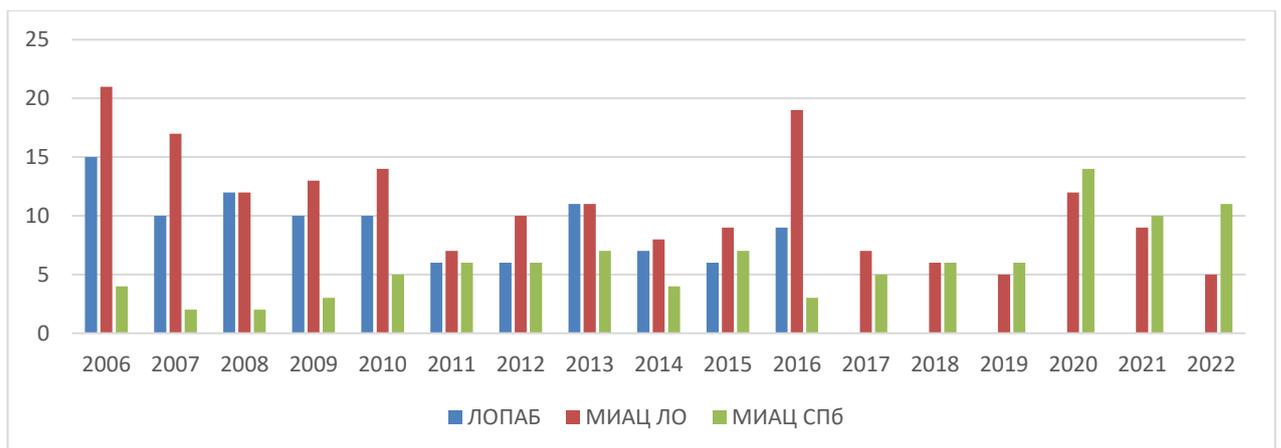


Рисунок 102 - Частота выявления (в%) РДС и ВЖК как причины перинатальной смерти плода в СПб и ЛО

ВЖК и РДС (Рисунок 102) являются ведущими причинами ранней неонатальной смерти недоношенных детей. Неожиданным оказался факт, что

динамика данных показателей за анализируемый период незначительно изменилась с введением в 2012 году критериев живорождения, рекомендованных ВОЗ, особенно в ЛО, где максимальный вклад ВЖК и РДС в перинатальную смертность был зафиксирован в 2006 и 2016 году (около 20%). В остальные годы частота встречаемости данной причины перинатальных потерь составляла от 5 до 17% без отчетливой динамики. В СПб частота РДС и ВЖК составила от 2 до 14% (максимально в 2020 году).

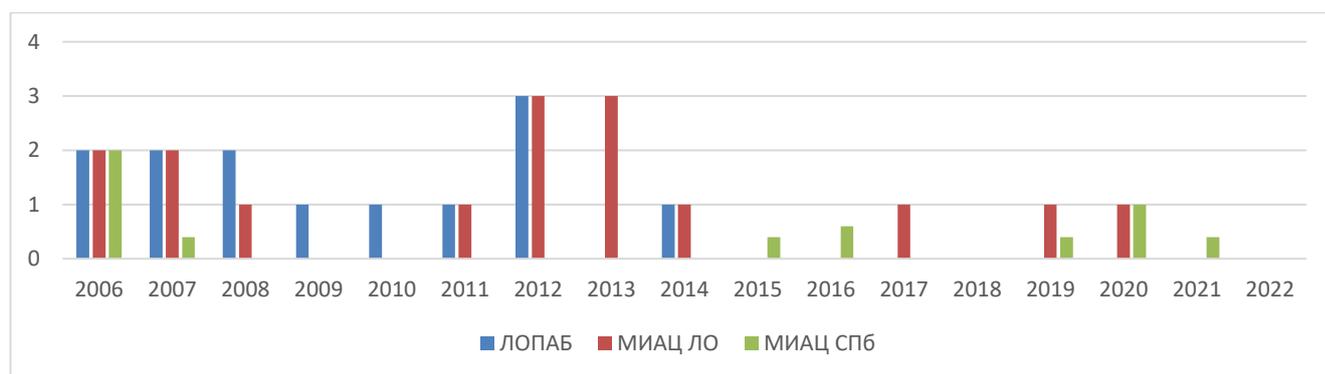


Рисунок 103 - Частота выявления гемолитической болезни плода и новорожденного (в %) в СПб и ЛО

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (P55-57) (Рисунок 103) не является ведущей причиной перинатальных потерь ни в ЛО, ни в СПб, кроме того, данная патология в настоящее время является предотвратимой. Разработана система профилактики резус-сенсibilизации, как основной причины развития гемолитической болезни плода и новорожденного: исключение переливания инорезусной крови, профилактика аборт, применение антирезусного иммуноглобулина. При этом следует отметить, что в ЛО пик встречаемости гемолитической болезни отмечен в 2013 и 2014 году (3%), а в СПб в 2006 году (2%). Это наблюдение является чрезвычайно важным, так как данную проблему можно устранить при грамотном проведении санитарно-просветительной работы среди населения и врачей. Данная работа также должна затрагивать проблему токсического воздействия на плод (употребления алкоголя, наркотических средств, курения), которое нечасто указывается как причина перинатальной смерти (менее 1%), но также является предотвратимым.

За анализируемый период частота определения «инфекционных болезней, специфичных для перинатального периода» (P35-39), как причины смерти, в СПб не имела отчетливой динамики, составляя в разные годы от 1 до 12% (Рисунок 104). В ЛО статистика по данной патологии претерпела значительные изменения: за 10 лет произошло переосмысление роли инфекции и ее выявление выросло примерно в 10 раз. Именно инфекционной патологией стали объяснять, как антенатальную, так и раннюю неонатальную смерть, что потребовало разработки и внедрения системы диагностики и лечения вирусной и бактериальной инфекции у пациенток из групп риска. Изменился подход к диагностике ряда состояний, появились такие диагнозы, как вирусный антральный миокардит, связанный с поражением водителя ритма в правом предсердии чаще всего при герпетической инфекции. Методология диагностики данных состояний была разработана в ЛОПАБ и широко внедрена в практику всех патологоанатомических отделений ЛО. За последние 2 года частота встречаемости инфекции, как причины ПС, снизилась в 3 раза. Данный факт можно объяснить введением в 2012-2020 годах в практику системы выявления и лечения инфекции у пациенток из групп риска, особенно госпитализированных в отделение патологии беременности Ленинградской Областной Клинической больницы. По инициативе врачей данного учреждения было предложено и внедрено сплошное обследование беременных женщин, госпитализированных в гинекологические стационары ЛО, на наличие антител к Human herpesvirus 1, 2 и определение индекса авидности, с дальнейшим (по показаниям) проведением противовирусного лечения (во II триместре беременности). После вступления в силу в 2020 году Приказа МЗ РФ №1130н и клинических рекомендаций по ведению нормальной беременности практика сплошного обследования беременных женщин в первом триместре была прекращена. В СПб данная методика диагностики, в частности прицельный осмотр области водителя ритма в правом предсердии, не внедрена, соответственно, диагностика инфекционных болезней, в частности атриального миокардита, встречается значительно реже (Рисунок 104).

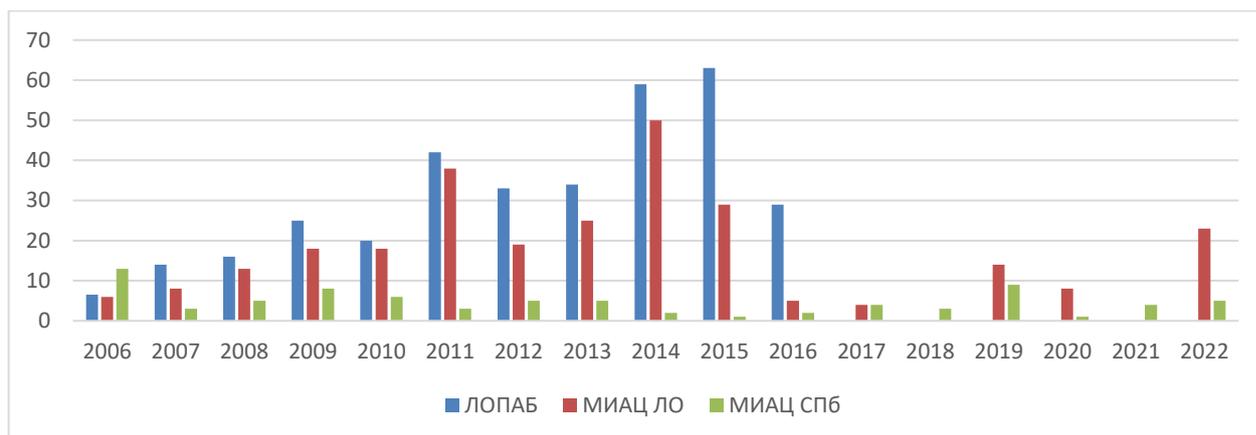


Рисунок 104 - Частота выявления инфекционных болезней, специфичных для перинатального периода в СПб и ЛО

При анализе причин перинатальной смерти сложно оценивать вклад как конкретного вируса, так и конкретной локализации поражения. Причина 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 проводится верификация микроорганизма, явившегося причиной смерти, тем чаще в отчете указывается «Внутриутробная инфекция неуточненная». Кроме того, внутриутробная пневмония – заболевание, в этиологии которого основную роль играет инфекционный фактор - по официальному отчету относится к группе «Респираторные нарушения», что приводит к недооценке важности инфекционного фактора. Соответственно, на основании полученных официальных отчетов невозможно делать вывод о роли какого-либо конкретного возбудителя в генезе перинатальных потерь, а также конкретной локализации патологического процесса у плодов и новорожденных. Эти данные нуждаются в отдельной оценке, что и было выполнено в работе и представлено в главе 2.1.4.

Частота врожденных АР (Q00-Q99), определенных как причина перинатальных потерь, за анализируемый период была примерно одинаковой и составляла около 10% (в ЛО 2-16%, в СПб 6-13%) (Рисунок 105). Наиболее часто диагностировались летальные АР ЦНС, ССС, почек, МАР, хромосомные аномалии, такие как синдром Патау и Эдвардса. Однако, в ряде случаев, АР, указанные как причина перинатальной смерти, на самом деле, таковой не является. Так, например, в 2016

году у плода, погибшего антенатально был установлен окончательный диагноз: дефект межжелудочковой перегородки (Q21.0), сопутствующий: генерализованная неуточненная вирусная инфекция. В данной ситуации, верификация АР – дефекта межжелудочковой перегородки малых размеров крайне сомнительна, однако именно она отмечена во всех статистических отчетах.

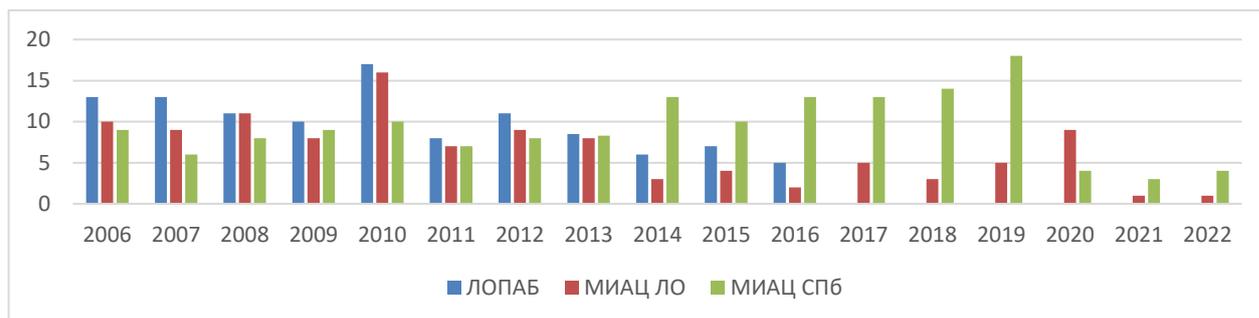


Рисунок 105 - Частота выявления врожденных аномалий развития (в%) как причины перинатальной смерти плода в СПб и ЛО

АР, с одной стороны, являются непредотвратимой причиной перинатальных потерь, с другой стороны, летальные и хромосомные аномалии должны быть диагностированы своевременно, а именно в I триместре беременности, когда она может быть прервана до сроков жизнеспособности плода. К сожалению, до сих пор встречаются случаи рождения ребенка массой более 1000 г с несовместимыми с жизнью АР - голоакрания с рахисхизом.

Резюме:

1. Основными причинами перинатальных потерь за 2006-2022 гг. в СПб и ЛО являлись: внутриутробная гипоксия плода и асфиксия при родах, инфекционные болезни, специфические для перинатального периода, синдром дыхательных расстройств (для недоношенных детей), аномалии развития.

2. В течение 2006-2022 гг. ведущими диагнозами в заключении о перинатальной смерти указывались внутриутробная гипоксия плода и асфиксия в родах, которые являются осложнением патологического процесса, при этом сам патологический процесс определен не был.

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 2006-2022 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 смерти, 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 смерти плодов и новорожденных.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА СИСТЕМЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОТЕРЬ

4.1 Анализ используемой в настоящее время системы прогнозирования беременности высокого риска

В течение многих лет в мире существует понятие «беременность высокого риска» [195, 240]. В Советском Союзе вопрос о возможном выделении беременных группы высокого риска встал около 40 лет назад [322]: социальный статус, анамнестические данные, течение беременности - все эти показатели вошли в таблицу «Факторы риска во время беременности и в родах» (Рисунок 106), которую в течении длительного времени использовали врачи акушеры-гинекологи ЖК, заполняя специальные бланки в обменной карте (ф.№113/У). Использование шкалы «Оценка пренатальных факторов риска в баллах» для количественной оценки факторов риска было впервые регламентировано Приказом Минздрава СССР №430 от 22.04.1981 года, в дальнейшем пренатальные факторы риска были перечислены и в Приказе Минздрава России №50 от 10.02.2002 года, а дальнейшем, правоустанавливающие документы, как Приказы Минздрава России, так и клинические рекомендации использование шкалы оценки пренатальных факторов риска не регламентировали. В ходе настоящего исследования была проанализирована возможность прогнозирования перинатальных потерь с использованием данной таблицы, с учетом того факта, что прогностическая система была разработана более 40 лет назад и в настоящее время, вероятно, нуждается в пересмотре. Анализ проводился с использованием данных пациенток I этапа исследования (основная группа - 307 пациенток с перинатальными потерями, контрольная группа - 357 пациенток без перинатальных потерь). Была проведена оценка в баллах всех показателей, приведенных в таблице.

За 40 лет, прошедших со времени разработки исходного варианта [322] проанализированной таблицы «Факторы риска во время беременности и в родах», в нее был внесен ряд изменений: в большинстве случаев балльная оценка риска в настоящее время представлена конкретной цифрой, а не интервалом. Например,

ранее профессиональная вредность у матери оценивалась в 1-4 балла, сейчас в 2 балла.

I. Социально-биологические факторы		III. Экстарегенитальные заболевания матери	
1. Возраст матери		1. Сердечно-сосудистые:	
моложе 20 лет	2	пороки сердца без нарушения кровообращения	3
30-34 года	2	пороки сердца с нарушением кровообращения	10
35-39 лет	3	гипертоническая болезнь I-II-III стадии	2-8-12
40 лет и старше	4	вегето-сосудистая дистония	2
2. Возраст отца:		2. Заболевания почек	
40 и более лет	2	до беременности	3
3. Профессиональные вредности у матери		обострение заболевания при беременности	
у матери	2	заболевания надпочечников	7
у отца	2	3. Эндокринопатии:	
4. Вредные привычки:		сахарный диабет	
у матери		сахарный диабет у родственников	
курение одной пачки сигарет в день	1	4. Анемия: (содержание гемоглобина 90-100-110 г/л)	
злоупотребление алкоголем	2		
у отца:		5. Нарушения свертываемости крови	
злоупотребление алкоголем	2		
5. Эмоциональные нагрузки у матери	2	6. Миопия и другие заболевания глаз	
		7. Хронические специфические инфекции (туберкулез, бруцеллез, токсоплазмоз и др.)	
6. Рост и масса тела матери:		8. Острые инфекции	
рост 150 см и менее	2	Сумма баллов	
масса тела на 25% выше нормы	2		
Сумма баллов		IV. Осложнение беременности	
II. Акушерско-гинекологический анамнез		1. Выраженный ранний токсикоз	
1. Паритет:		2. Поздний токсикоз беременных	
4-7	1	водянка	
8 и более	2	нефропатия беременных I-II-III степени	
2. Аборты перед родами у первородящих:			
один	2	преэклампсия	
два	3	эклампсия	
три и более	4		
3. Аборты в промежутках между родами:		3. Кровотечение в первой и второй половине беременности	
три и более	2		
4. Преждевременные роды:		4. Резус- и АВО-сенсибилизация	
одни	2	5. Многоводие	
двое и более	3	6. Маловодие	
5. Мертворождение		7. Тазовое предлежание плода,	
1	3	8. Многоплодие	
2 и более:	8	9. Переносная беременность	
6. Смерть детей в неонатальном периоде:		10. Неправильное положение плода (поперечное, косое)	
одного ребенка	2	Сумма баллов	
двух и более	7		
7. Аномалии развития у детей	3	V. Патологические состояния плода и некоторые показатели нарушения его жизнедеятельности	
8. Неврологические нарушения у детей	2	1. Гипотрофия плода	
9. Масса доношенных детей до 2500 г, 4000 г и более	2	2. Гипоксия плода	
10. Бесплодие:		3. Содержание эстриола в суточной моче	
• 2-4 года	2	менее 4,9 мг в 30 нед беременности	
• 5 лет и более	4	менее 12 мг в 40 нед беременности	
11. Рубец на матке после операции	3	4. Изменения околоплодных вод при амниокопии	
12. Опухоли матки и/или яичников	3		
13. Истинно-цервикальная недостаточность	2	Сумма баллов	
14. Пороки развития матки	3		
Сумма баллов		Сумма баллов	

Малая 1 степень риска..... от 2 до 4 баллов
 Средняя 2 степень риска..... от 5 до 10 баллов
 Высокая 3 степень риска..... свыше 10 баллов
 Если женщина по одному виду набирает 10 баллов, то она сразу входит в группу высокого риска

Оценку степени риска проводят в начале беременности и в 35-36 нед. для решения вопроса о сроках госпитализации. Беременных с высоким риском перинатальной патологии необходимо госпитализировать на роды в специализированный стационар.

Рисунок 106 – Таблица «Оценка пренатальных факторов риска в баллах»

Ряд показателей был исключен из таблицы: возраст матери 25-29 лет, возраст отца 20 лет, начальное и высшее образование у матери, семейное положение - одинокая в разделе «Социально-биологические факторы риска». Однако, и по сей день многие показатели нуждаются в дальнейшем пересмотре. Так, в перечень факторов риска не входит: употребление наркотических препаратов, в том числе в анамнезе (поэтому многие врачи указывают данный фактор риска в графе «алкоголизм»). С другой стороны, в настоящее время не используется понятие «вес на 25% больше нормы» (было определено дополнительно), используется показатель ИМТ, также, практически никто из врачей не пользуется таким фактором риска, как «эмоциональные нагрузки», что ставит под вопрос целесообразность его использования.

В работе была проведена оценка степени риска в баллах на основании показателей таблицы «Факторы риска во время беременности и в родах» по пяти предложенным группам. Результаты оценки представлены в Таблице 54.

Таблица 54. Беременные малой, средней и высокой степени риска

Признаки	Степень риска	Основная группа		Контрольная группа		Уровень значимости
		n=	%	n=	%	
Социально-биологические факторы	малая	288	93,8%	330	92,44%	$\chi^2 = 0,48;$ $p=0,49$
	средняя	19	6,2%	27	7,56%	
	высокая	0	0	0	0	
Акушерско-гинекологический анамнез	малая	255	76,1%	310	86,8%	$\chi^2 = 7,12;$ $p=0,03$
	средняя	44	14,3%	46	12,9%	
	высокая	8	2,6%	1	0,3%	
Экстрагенитальные заболевания	малая	210	68,4%	244	68,4%	$\chi^2 = 1,13;$ $p=0,57$
	средняя	76	24,86%	85	26,6%	
	высокая	21	6,8%	18	5,0%	

Осложнения беременности	малая	182	59,3%	181	50,7%	$\chi^2 = 4,95;$ $p=0,08$
	средняя	96	31,3%	137	38,4%	
	высокая	29	9,5%	39	10,9%	
Патологические состояния плода	малая	285	92,8%	318	89,1%	$\chi^2 = 2,79;$ $p=0,09$
	средняя	0	0	0	0	
	высокая	22	7,2%	39	10,9%	

В результате оценки социально-биологических факторов риска у беременных основной и контрольной групп не выявлено статистически значимых различий расчетного балла степени риска. Однако по ряду показателей, представленных в таблице «Факторы риска во время беременности и в родах», были получены статистически значимые различия (Таблица 55).

Таблица 55 - Статистически значимые социально-биологические факторы риска

Признаки	Градации	Основная группа (n=307)	Контрольная группа (n=357)	Уровень значимости
Возраст матери	20-30 лет	174 (57,1%)	158 (45,1%)	$\chi^2 = 17,44,$ $p<0,001$
	до 20 лет, 30-34 года	97 (31,8%)	113 (32,3%)	
	35-39 лет	26 (8,5%)	58 (16,6%)	
	40 лет и старше	8 (2,6%)	21 (6,0%)	
Возраст отца	до 40 лет	294 (96,4%)	321 (91,7%)	$\chi^2 = 6,22;$ $p=0,01$
	40 лет и более	11 (3,6%)	29 (8,3%)	
Курение матери	нет	223 (72,6%)	332 (93,0%)	$\chi^2 = 49,9;$ $p<0,001$
	да	84 (27,4%)	25 (7,0%)	

При оценке акушерско-гинекологического анамнеза статистически значимой разницы в частоте встречаемости малой и средней степени риска не было, но высокая степень риска статистически значимо чаще встречалась в основной

группе. Статистически значимыми факторами риска перинатальных потерь являлись преждевременные роды, мертворождения, рождение детей с АР в анамнезе (Таблица 56).

Таблица 56 - Статистически значимые показатели акушерско-гинекологического анамнеза высокого риска перинатальных потерь

Признаки	Градации	Основная группа (n=307)	Контрольная группа (n=357)	Уровень значимости
Преждевременные роды	не было	280 (91,2%)	347 (97,2%)	$\chi^2 = 13,4;$ $p < 0,001$
	одни	21 (6,8%)	10 (2,8%)	
	2 и более	6 (2,0%)	0 (0%)	
Мертворождения	не было	285 (92,8%)	351 (98,3%)	$\chi^2 = 12,7;$ $p < 0,001$
	были	22 (7,3%)	6 (1,7%)	
Аномалии развития	не было	293 (95,4%)	351 (98,3%)	$\chi^2 = 4,69;$ $p = 0,03$
	были	14 (4,6%)	6 (1,7%)	

В анализируемой таблице присутствует показатель «неврологические нарушения у детей», оценка которого затруднена. Что именно стоит отражать в данном пункте не вполне понятно для акушера-гинеколога: тяжелые неврологические нарушения, наследственные неврологические синдромы, детский церебральный паралич, (но они встречаются редко и не были отмечены пациентками исследованных групп) или перинатальную энцефалопатию (диагноз, который устанавливается практически всем детям). В результате подобных разночтений одни врачи заполняют этот пункт в крайних случаях, а другие - всем повторнородящим женщинам. Аномалии развития матки и ИЦН чаще приводят к невынашиванию беременности до сроков жизнеспособности (до 22 недель). В тех случаях, когда беременность заканчивается преждевременными родами, ребенок в большинстве случаев, благодаря высокому уровню оказания неонатальной помощи, переживает перинатальный период.

На третьем этапе оценки – анализе экстрагенитальной патологии - не было выявлено статистически значимых различий расчетного балла степени риска. Такая ситуация, возможно, формируется из-за «шумовых» факторов, которые не имеют статистически значимых различий (специфические инфекции, заболевания надпочечников), а также из-за факторов, которые чаще встречаются в контрольной группе (миопия и другие заболевания глаз, нарушения свертываемости крови). В результате этого те факторы, которые имеют реально высокий риск осложнений беременности (анемия, заболевания ССС, почек), нивелируются. Если говорить о патологии ССС, то при балльной оценке, рекомендованной в таблице, АР сердца без нарушения кровообращения (например, пролапс митрального клапана) имеют оценочный балл - 3, а ГБ 1 стадии (ГБ1) - оценочный балл 2, такой же, как и вегетососудистая дистония (ВСД) (диагноз сформулирован таким образом в таблице «Факторы риска во время беременности и в родах»). В результате подобной оценки ГБ 2 стадии (ГБ2), которая статистически значимо чаще встречалась в основной группе, уравнивалась вегетососудистой дистонией и ГБ1, которые статистически значимо чаще диагностировались в контрольной. Градации уровня гемоглобина соответствует балльной градации, представленной в таблице «Факторы риска во время беременности и в родах». В списке экстрагенитальных заболеваний отсутствуют гемоконтактные инфекции, некоторые акушеры указывают их в пункте «хронические специфические инфекции». В этом же пункте указан токсоплазмоз, однако в настоящее время при выявлении IgG в первой половине беременности диагностируется носительство токсоплазмоза, что не требует дальнейшего наблюдения и лечения [274]. В таблице «Факторы риска во время беременности и в родах» активный гепатит С и носительство IgG к *Toxoplasma gondii* имеют одинаковый балл риска перинатальных потерь. Показатели экстрагенитальной патологии, имеющие статистически значимые различия представлены в Таблице 57.

Таблица 57 - Статистически значимые показатели экстрагенитальной заболеваемости в группах сравнения

Признаки	Градации	Основная группа (n=307)	Контрольная группа (n=357)	Уровень значимости
Заболевания ССС	нет	251 (81,8%)	311 (87,1%)	$\chi^2 = 33,16;$ $p < 0,001$
	ГБ1 и ВСД	48 (15,6%)	28 (7,8%)	
	АР сердца без НК	2 (0,7%)	14 (3,9%)	
	ГБ2	6 (2,0%)	-	
	АР сердца с НК	-	4 (1,12%)	
Заболевания почек	нет	258 (84,0%)	286 (80,1%)	$\chi^2 = 22,52;$ $p < 0,001$
	без обострений	34 (11,1%)	70 (19,6%)	
	с обострением	15 (4,9%)	1 (0,3%)	
Миопия и другие заболевания глаз	нет	285 (92,8%)	284 (79,5%)	$\chi^2 = 28,60;$ $p < 0,001$
	есть	22 (7,2%)	73 (20,5%)	
Нарушения свертываемости крови	нет	298 (97,1%)	317 (88,8%)	$\chi^2 = 16,53;$ $p < 0,001$
	есть	9 (2,9%)	40 (11,2%)	
Уровень гемоглобина, г/л	110 и выше	171 (55,7%)	302 (84,6%)	$\chi^2 = 80,43;$ $p < 0,001$
	100-109	84 (27,4%)	50 (14,0%)	
	90-99	36 (11,7%)	4 (1,1%)	
	ниже 90	16 (5,2%)	1 (0,3%)	

На четвертом этапе оценки - анализе осложнений беременности - статистически значимых различий расчетного балла степени риска также выявлено не было. Возможно, это связано с рядом проблем, которые делают невозможным применение этого раздела врачом ЖК. Так, кровотечение в I половине беременности (угрожающий выкидыш), пролеченное, в том числе, в стационаре,

оценивалось акушером-гинекологом в III триместре беременности с точки зрения степени риска. Другое дело - кровотечение во второй половине беременности, которое статистически значимо увеличивало риск перинатальных потерь. Но врач акушер-гинеколог ЖК скорее всего оценить его не может, так как и при кровотечении из-за предлежания плаценты, и при ПОНРП оставшийся срок беременности пациентка, возможно проведет в стационаре до родоразрешения. В проведенном исследовании статистически значимо более высокая оценка в графе «кровотечение во II половине беременности» была связана с более высокой частотой именно ПОНРП, которая потребовала экстренного родоразрешения. Также, в основной группе статистически значимо чаще встречались роды в тазовом предлежании, что скорее всего, связано с более высокой частотой преждевременных родов и соответственно является интранатальным фактором риска, а не антенатальным. Также не понятно, как врач ЖК мог оценивать такой параметр как «переношенная беременность», если при тенденции к перенашиванию он был обязан направить беременную в родовспомогательное учреждение [6]. Осложнения беременности, имеющие статистически значимые различия в основной и контрольной группах, представлены в Таблице 58.

Таблица 58 – Осложнения беременности в основной и контрольной группах

Признаки	Градации	Основная группа (n=307)	Контрольная группа (n=357)	Уровень значимости
Отеки беременных	нет	225 (73,3%)	149 (41,7%)	$\chi^2 = 66,80;$ $p < 0,001$
	есть	82 (26,7%)	208 (58,32%)	
Маловодие и многоводие	нет	225 (85,6%)	337 (94,4%)	$\chi^2 = 17,83;$ $p < 0,001$
	мало-	18 (6,8%)	4 (1,1%)	
	много-	20 (7,6%)	16 (4,5%)	

Осложнения беременности, имевшие статистически значимые различия в группах: отеки беременных (чаще диагностированы в контрольной группе) и аномалии количества околоплодных вод (многоводие и маловодие), которые чаще отмечены в основной группе.

В оценочной группе V – «Патологические состояния плода и некоторые показатели нарушения его жизнедеятельности» статистически значимых различий в частоте встречаемости степеней риска выявлено не было.

Рациональность применения оцениваемых факторов была проанализирована методом дискриминантного анализа с созданием 2 поэтапных прогностических моделей (по количеству предложенных таблицей "Факторы риска во время беременности и в родах" сроков проведения оценки – в начале беременности и в 35-36 недель). Оба этапа модели обладают прогностической ценностью около 70% за счет высокой специфичности до 84-95% (возможность прогнозировать отсутствие перинатальных потерь), но низкой чувствительности 28-57% (возможность прогнозировать перинатальную потерю). Классификационные матрицы представлены в Таблице 59.

Таблица 59 – Классификационные матрицы

Исход лечения	%	Перинатальная смерть (прогнозируемая)	Благоприятный исход (прогнозируемый)
I этап (при взятии на учет по беременности)			
Перинатальная смерть (истинный)	57,38	176	129
Благоприятный исход беременности и родов (истинный)	83,71	55	295
Всего:	71,45	231	424
II этап (в 35-36 недель беременности)			

Перинатальная смерть (истинный)	27,95	71	183
Благоприятный исход беременности и родов (истинный)	95,13	17	332
Всего:	66,83	88	515

При анализе факторов, которые используются для прогнозирования перинатальных потерь в настоящее время, было установлено, что большинство из них не обладают прогностической ценностью и при прогнозировании их можно не оценивать - они играют роль «шумовых». Низкая прогностическая ценность всех этапов (не более 70%) обусловлена низкой (ниже 50%) чувствительностью моделей, несмотря на высокую (83-94%) специфичность.

Резюме: в настоящее время необходимо создание новой прогностической модели высокого риска перинатальных потерь с более высокой прогностической ценностью и чувствительностью, основанной на статистически значимых факторах.

4.2. Отбор данных, пригодных для разработки системы прогнозирования

При анализе течения беременности, родов, послеродового периода, состояния новорожденного ребенка, особенностей строения последа пациенток первого этапа исследования был выявлен ряд показателей, включенных в алгоритм прогнозирования перинатальных потерь. Основные факторы, влияющие на перинатальный прогноз, были разделены по целесообразности их оценки на одном из трех этапов в течении беременности (при постановке на учет в ЖК, во II и III триместре), а также после родоразрешения (IV этап). При постановке на учет по беременности статистически значимые различия у пациенток имеют показатели, которые в дальнейшем могут быть использованы для прогнозирования

перинатальных потерь (Таблица 60).

Таблица 60 - Сводная таблица показателей для прогнозирования перинатальных потерь при постановке на учет в ЖК

Показатели	Основная группа (n=606)	Контрольная группа (n= 470)	Статистическая значимость
Брак зарегистрирован	356 (58,8%)	359 (76,4%)	$\chi^2=35,99$; $p<0,000$
Официально трудоустроены	387 (63,8%)	369 (78,3%)	$\chi^2=25,13$; $p<0,000$
Образование			$\chi^2 = 297,00$; $p<0,000$
- начальное	109 (18,0%)	0	
- среднее	354 (58,5%)	113 (24,2%)	
- высшее	142 (23,5%)	357 (75,8%)	
Масса	67,67±16,06	61,20±12,35	$p<0,000$
Рост	163,23±12,45	166,02±5,47	$p<0,000$
ИМТ	25,12±7,32	22,57±5,53	$p<0,000$
Норма массы	310 (51,1%)	324 (69,0%)	$\chi^2=28,53$; $p<0,000$
Предожирение	177 (29,2%)	66 (16,8%)	$\chi^2 = 73,74$; $p<0,000$
Ожирение 1	59 (9,7%)	11 (2,4%)	
Ожирение 2	22 (3,7%)	4 (1,0%)	
Ожирение 3	9 (1,5%)	0%	
ГБ и АГ	71 (11,7%)	25 (5,3%)	$\chi^2=14,09$; $p<0,000$
Гемоконтактные инфекции	77 (12,8%)	20 (4,2%)	$\chi^2=25,52$; $p<0,000$
«Здоровы»	195 (32,2%)	73 (15,5%)	$\chi^2=54,54$; $p<0,000$
Курение	152 (25,0%)	32 (6,8%)	$\chi^2=55,54$; $p<0,000$
Употребление алкоголя	8 (1,4%)	1 (0,4%)	$\chi^2=25,75$; $p<0,000$
- наркотиков	21 (3,6%)	0	$\chi^2=37,42$; $p<0,000$
Возраст менархе	13,48±1,39	13,25±1,33	$p=0,009$

Возраст полового дебюта	17,34±2,38	18,42±2,04	p<0,000
Менархе в 14 лет и старше	299 (49,3%)	191 (40,7%)	$\chi^2=7,06$; p=0,008
Половой дебют до 17 лет	364 (60,1%)	146 (31,1%)	$\chi^2=73,78$; p<0,000
Возраст	28,42±5,95	30,77±5,19	p<0,000
Беременность по счету	3,01±2,38	2,39±1,73	p<0,000
- первая,	193 (32,1%)	181 (38,4%)	$\chi^2=6,07$; p=0,008
- вторая,	128 (21,1%)	121 (25,7%)	
- третья,	85 (14,0%),	82 (17,4%)	
- четвертая,	78 (12,8%)	37 (7,9%)	
- пятая,	49 (8,0%)	27 (5,7%)	
- шестая и более.	73 (12,0%)	22 (4,9%)	
VI и более беременность	78 (15,3%)	21 (5,9%)	$\chi^2=18,72$; p<0,000
Роды по счету	1,87±1,06	1,31±0,68	p<0,000
- первые,	278 (45,9%)	273 (58,2%)	$\chi^2=12,24$; p<0,000
- вторые,	199 (32,8%)	159 (33,8%)	
- третьи,	84 (13,8%)	34 (7,2%)	
- четвертые,	33 (5,5%)	3 (0,6%)	
- пятые и более	12 (2,0%)	1 (0,2%)	
IV и более по счету роды	45 (7,4%)	4 (0,8%)	$\chi^2=23,12$; p<0,000
2 и более аборт перед повторными родами	107 (17,7%)	40 (7,5%)	$\chi^2 = 19,66$; p<0,000
Преждевременные роды	54 (8,9%)	15 (3,2%)	$\chi^2=16,21$; p<0,000
Перинатальные потери	32 (5,3%)	9 (1,9%)	$\chi^2=4,73$; p<0,000

Проводит прогнозирование перинатальных потерь акушер-гинеколог, при первом визите пациентки для проведения прегравидарной подготовки или взятия беременной на диспансерный учет.

Во II триместре беременности для прогнозирования перинатальных потерь могут быть использованы следующие показатели, имеющие статистически

значимые различия у пациенток основной и контрольной групп (Таблица 61).

Таблица 61 - Сводная таблица показателей для прогнозирования перинатальных потерь во II триместре беременности

Показатели	Основная группа (n=606)	Контрольная группа (n=470)	Статистическая значимость
Срок постановки на учет по беременности, недель	11,381±6,216	10,417±4,042	p=0,005
Встали на учет до 12 недель беременности	364 (60,1%)	351 (74,5%)	$\chi^2=27,06$; p<0,000
Ранний токсикоз	50 (8,3%)	15 (3,2%)	$\chi^2=12,64$;p<0,000
Гемоконтактные инфекции	65 (10,7%)	9 (1,9%)	$\chi^2=41,49$;p<0,000
Сифилис: в анамнезе, - при настоящей беременности	16 (2,6%) 6 (1,0%)	2 (0,4%) 1 (0,2%)	$\chi^2=10,85$; p=0,005
Резус-отрицательная принадлежность крови: - без титра антител, - с наличием антител	57 (9,4%) 9 (1,5%)	16 (3,4%) 1 (0,2%)	$\chi^2=18,49$; p<0,000
Повышения уровня билирубина и «печеночных проб»	26 (4,3%)	9 (1,9%)	$\chi^2=32,42$; p<0,000
Нарушения обмена углеводов	58 (9,6%)	8 (1,7%)	$\chi^2=36,09$;p<0,000
Воспалительные генитальные заболевания	259 (42,7%)	88 (18,7%)	$\chi^2=69,83$; p<0,000
Лейкоцитоз неясной этиологии	10 (1,7%)	1 (0,2%)	$\chi^2=6,19$; p=0,013
Гипергомоцистеинемия	7 (1,2%)	-	$\chi^2=10,82$;p=0,004
Аномалии развития плода	64 (10,6%)	4 (0,9%)	$\chi^2=53,46$;p<0,000

ИЦН:	49 (8,1%)	13 (2,8%)	$\chi^2=18,24;$ $p=0,001$
- АРП,	9 (1,5%)	5 (1,1%)	
- циркулярный шов,	13 (2,2%)	3 (0,6%)	
- АРП+шов	6 (1,0%)	-	
МХА	28 (4,6%)	18 (3,8%)	$\chi^2=23,26;p<0,000$
Выявленные микроорганизмы:	1,23±0,354	1,12±0,278	$p=0,058$
- не выявлены	386 (63,7%)	368 (78,4%)	$\chi^2=40,92,$ $p<0,000$
- один,	133 (22,0%)	68 (14,4%)	
-два,	39 (6,4%)	25 (5,3%)	
- три и более.	48 (7,9%)	9 (1,9%)	
<i>Trichomonas vaginalis</i>	18 (4,2%)	0	$\chi^2=28,79;p<0,000$
<i>Toxoplasma gondii</i>	17 (3,9%)	2 (0,4%)	$\chi^2=14,03;p<0,000$
УПМО	85(19,6%)	26 (5,5%)	$\chi^2=51,61;p<0,000$

Основными факторами риска перинатальных потерь во II триместре беременности являются: поздняя постановка на учет по беременности (в 13 недель и позже); перенесенный ранний токсикоз; гемоконтактные инфекции и сифилис (как существовавшие ранее, так и выявленные при беременности); резус-отрицательная принадлежность крови (как с титром антител, так и без титра антител); воспалительные заболевания половой системы; лейкоцитоз неясной этиологии, изменения в биохимическом анализе крови (нарушение толерантности к глюкозе, гипергомоцистеинемия, повышение уровня билирубина и «печеночных проб»); ИЦН (в том числе при проведении лечения); МХА и АР плода, диагностированные при УЗИ; выявленные при беременности 2 и более возбудителя инфекционных заболеваний, трихомонадная, токсоплазменная и бактериальная инфекции.

Для прогнозирования перинатальных потерь в доношенном сроке беременности можно использовать следующие показатели, имеющие

статистически значимые различия у пациенток основной и контрольной групп (Таблица 62).

Таблица 62 - Сводная таблица показателей для прогнозирования перинатальных потерь в доношенном сроке беременности

Показатели	Основная группа (n=606)	Контрольная группа (n=470)	Статистическая значимость
Количество явок	8,94±4,83	13,33±0,31	p<0,000
Количество явок 8 и менее	78 (12,9%)	31 (6,6%)	$\chi^2=8,66$; p=0,004
Угроза прерывания беременности	332 (54,8%)	195 (22,3%)	$\chi^2=132,21$; p<0,000
ГБ и АГ	196 (32,3%)	118 (25,1%)	$\chi^2=7,54$; p=0,006
Гипертензивные расстройства			$\chi^2=89,95$; p<0,000
- отсутствуют	413 (79,5%)	300 (63,9%)	
- гестационная АГ	88 (14,5%)	166 (35,3%)	
- умеренная преэклампсия,	20 (3,3%)	4 (0,8%)	
- тяжелая преэклампсия	16 (2,6%)	-	
Минимальный уровень гемоглобина (г/л)	111,30±13,03	118,0± 10,76	p<0,000
Анемия отсутствует	359 (59,2%)	299 (83,5%)	$\chi^2=95,73$; p<0,000
- легкой степени	216 (35,7%)	76 (16,1%)	
- средней степени	22 (3,6%)	2 (0,4%)	
- тяжелой степени	9 (1,5%)	-	
Токсические поражения	22 (3,6%)	-	$\chi^2=5,82$; p<0,000
Острые инфекции	190 (31,4%)	54 (11,5%)	$\chi^2=66,76$; p<0,000
Обострения хронических инфекций	49 (8,1%)	16 (3,4%)	$\chi^2=10,04$; p=0,002
ЗРП	61 (10,1%)	24 (5,1%)	$\chi^2=9,24$; p=0,003

Многоводие	56 (9,2%)	17 (3,6%)	$\chi^2=46,74;$ $p<0,000$
Маловодие	45 (7,4%)	4 (0,8%)	
Поперечносуженый таз	67 (11,1%)	23 (4,9%)	$\chi^2=12,59;p=0,006$

Прогнозирование перинатальных потерь в 37 недель беременности проводится акушером-гинекологом, осуществляющим диспансерное наблюдение. При этом можно использовать ряд показателей, определяемых и во II триместре (воспалительные заболевания половой системы, изменения в биохимическом анализе крови; АР, диагностированные во время УЗИ; отрицательная резус-принадлежность крови беременной женщины). Кроме вышперечисленных показателей неблагоприятными факторами, определяемыми в III триместре беременности и повышающими вероятность перинатальных потерь являются: нерегулярное наблюдение в ЖК (количество явок 8 и менее); перенесенная угроза прерывания беременности; АГ и ГБ, умеренная и тяжелая преэклампсия; анемия беременных; токсические поражения плода; перенесенные острые инфекции и обострения хронических; аномалии количества околоплодных вод и ЗРП, выявленные при УЗИ, поперечносуженый таз.

Данный анализ можно проводить и при поступлении роженицы в родовспомогательное учреждение в тех случаях, когда данная оценка не была проведена в условиях ЖК и/или факторы, повышающие риск перинатальных потерь, появились уже после проведения анализа в третьем триместре (например, перенесенные острые инфекции и обострения хронических, гипертензивные расстройства и т.д.). Прогнозирование ранних неонатальных потерь у родильниц на третьи сутки после родов можно проводить с использованием признаков, имеющих статистически значимые различия у пациенток основной и контрольной групп (Таблица 63). Прогнозирование ранних неонатальных потерь, которые происходят до третьих суток осуществляется с использованием первых трех этапов прогнозирования.

Таблица 63 - Сводная таблица показателей, возможных для прогнозирования ранних неонатальных потерь у родильниц

Показатели	Основная группа (n=606)	Контрольная группа (n= 470)	Статистическая значимость
Срок беременности менее 37 недель	356 (58,8%)	15 (3,2%)	$\chi^2=432,71$; $p<0,000$
Тазовое предлежание плода	72 (11,9%)	32 (6,8%)	$\chi^2=46,73$; $p<0,000$
ЗРП	79 (13,1%)	12 (2,6%)	$\chi^2=43,22$; $p<0,000$
Безводный промежуток			
нет	130(21,5%)	128 (27,2%)	$\chi^2=7,35$; $p=0,007$
30 минут и менее	73 (12,0%)	23 (4,9%)	$\chi^2=7,72$; $p=0,005$
более 12 часов	70 (11,6%)	45 (9,8%)	$\chi^2=11,06$; $p=0,001$
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте	2,11±2,74	7,82±0,58	$p<0,000$
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте	4,52±3,21	8,85±0,45	$p<0,000$
Ручное/инструментальное обследование полости матки	62 (10,2%)	16 (3,4%)	$\chi^2=19,95$; $p<0,000$
Гемотрансфузия	19 (3,1%)	-	$\chi^2=22,12$; $p<0,000$
ППК доношенных новорожденных 0,18 и более	43 (17,1%)	26 (5,7%)	$\chi^2=22,93$; $p=0,001$
ЛМП	0,87±0,58	0,71±0,02	$p=0,002$
ЛМП более 1,0	198 (32,7%)	64 (13,6%)	$\chi^2=29,42$; $p<0,000$
Гемоглобин, г/л	108,5±19,43	113,52±16,42	$p<0,000$
Гемоглобин 100 г/л и менее у родильницы	164 (27,1%)	88 (18,7%)	$\chi^2=8,95$; $p=0,003$
Лейкоциты, *10 ⁹ в литре	12,64±7,26	10,69±3,33	$p<0,000$

Лейкоциты $14 \cdot 10^9$ в литре и более у роженицы	190 (31,3%)	70 (12,7%)	$\chi^2=45,60$; $p<0,000$
Лейкоциты $13 \cdot 10^9$ в литре и более у роженицы	222 (36,6%)	88 (18,7%)	$\chi^2=36,68$; $p<0,000$
Тромбоциты, $\cdot 10^9$ в литре	$238,9 \pm 89,92$	$253,96 \pm 57,27$	$p=0,004$
Тромбоциты $150 \cdot 10^9$ в литре и менее у роженицы	76 (12,5%)	7 (1,5%)	$\chi^2=44,69$; $p<0,000$
Тромбоциты $200 \cdot 10^9$ в литре и менее у роженицы	210 (34,6%)	80 (17,5%)	$\chi^2=32,39$; $p<0,000$
Гемоглобин, г/л	$154,4 \pm 48,95$	$184,10 \pm 27,09$	$p<0,000$
Гемоглобин менее 150 г/л у новорожденного	96 (43,6%) (n=220)	37 (8,1%)	$\chi^2=87,32$; $p<0,000$
Эритроциты, $\cdot 10^{12}$ в литре	$4,424 \pm 3,23$	$5,35 \pm 0,73$	$p<0,000$
Эритроциты до $4,5 \cdot 10^{12}$ в литре у новорожденного	128 (58,1%) (n=220)	73 (15,5%)	$\chi^2=98,78$; $p<0,000$
Лейкоциты, $\cdot 10^9$ в литре	$22,54 \pm 16,75$	$17,58 \pm 7,54$	$p<0,000$
Лейкоциты $20 \cdot 10^9$ в литре и более у новорожденного	96 (43,5%) (n=220)	138 (29,4%)	$\chi^2=8,86$; $p=0,003$
Тромбоциты, $\cdot 10^9$ в литре	$179,4 \pm 104,3$	$265,88 \pm 86,13$	$p<0,000$
Тромбоциты до $200 \cdot 10^9$ в литре у новорожденного	136 (61,8%) (n=220)	90 (19,1%)	$\chi^2=79,23$; $p<0,000$
Глюкоза, ммоль/л	$8,34 \pm 8,06$	$3,80 \pm 1,09$	$p<0,000$
Глюкоза более 8 ммоль/л у новорожденного	67 (30,5%) (n=220)	16 (3,4%)	$\chi^2=33,88$; $p<0,000$
Восходящее инфицирование	295 (48,7%)	77 (16,4%)	$\chi^2=139,64$; $p<0,00$
- первой стадии	65 (10,7%)	30 (6,4%)	$\chi^2=157,35$;
- второй стадии	91 (15,0%)	35 (7,4%)	$p<0,000$
- третьей стадии	139 (22,9%)	12 (2,6%)	

Гематогенное инфицирование	329 (54,3%)	73 (15,5%)	$\chi^2=181,61$; $p<0,00$
Вирусно-бактериальное инфицирование	143 (23,6%)	10 (2,1%)	$\chi^2=121,25$; $p<0,000$
ХПН, всего	319 (52,6%)	138 (29,3%)	$\chi^2=60,14$; $p<0,000$
- субкомпенсированная	104 (17,2%)	43 (9,1%)	$\chi^2=15,02$; $p<0,000$
- декомпенсированная	136 (22,4%)	3 (0,6%)	$\chi^2=112,1$; $p<0,000$
Острая плацентарная недостаточность	100 (16,5%)	3 (0,6%)	$\chi^2=83,21$; $p<0,000$

На II сутки жизни новорожденного после проведения клинико-лабораторных, гистологических и других исследований проводилось прогнозирование ранней неонатальной смерти, для чего использовались следующие показатели: недоношенная беременность/преждевременные роды; роды в тазовом предлежании; патология прикрепления плаценты/ручное обследование полости матки (отделение плаценты, выделение последа, удаление задержавшейся доли плаценты); рождение ребенка с ЗРП; оценка по шкале Апгар на первой минуте менее 7 баллов, на пятой минуте менее 8 баллов; любые состояния матери, потребовавшие гемотрансфузии; ППК доношенных новорожденных более 0,18, ЛМП более 1 г/см; изменения в анализе крови родильницы: уровень лейкоцитов более $13 \cdot 10^9$ в литре, уровень тромбоцитов менее $200 \cdot 10^9$ в литре; изменения в анализе крови новорожденного: снижение уровня гемоглобина, количества эритроцитов и тромбоцитов, лейкоцитоз, уровень глюкозы более 8 ммоль/литр; острая плацентарная недостаточность, гематогенное и восходящее инфицирование по данным гистологического исследования последа.

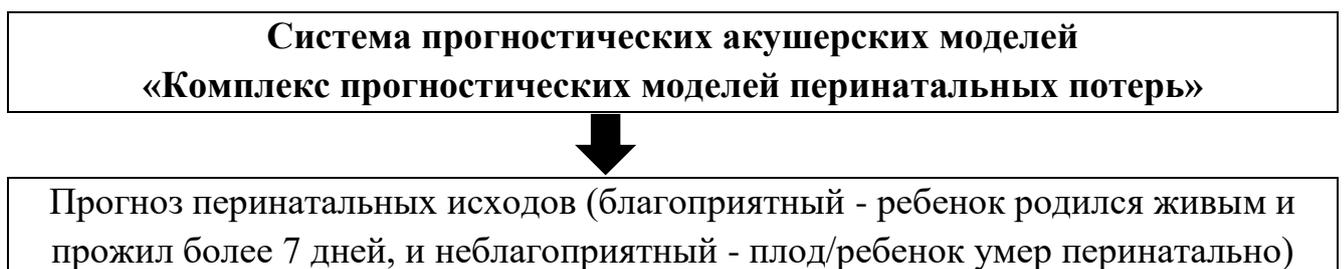
Резюме: на первом этапе подготовки к разработке модели прогнозирования перинатальных потерь у пациенток основной и контрольной групп отобраны признаки со статистически значимыми различиями.

4.3. Методические основы моделирования

Одной из задач исследования являлась разработка системы прогностических акушерских моделей для прогнозирования перинатальных потерь: антенатальной, интранатальной смерти плода и ранней неонатальной смерти новорожденного. 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, включаемых в модель как независимые факторы-причины, определена совокупность клинических признаков, статистически значимо связанных с исходами и определяемых у беременных (в различные сроки беременности), рожениц и родильниц. Ряд данных признаков можно оценить уже при постановке на учет по беременности. С увеличением срока беременности появляются новые показатели за счет данных, полученных при клинико-лабораторных и инструментальных исследованиях, осложнений, развившихся в ходе беременности и родов, данных гистологического исследования последов. Исходя из порядка обследования беременных женщин, объема клинико-лабораторного обследования беременных, рожениц, родильниц и новорожденных, было выделено 4 этапа прогнозирования. Структура математической прогностической акушерской модели «Комплекс прогностических моделей перинатальных потерь» представлена в Таблице 64.

Таблица 64 - Структура системы прогностических моделей



- 1 этап - по данным первичного осмотра пациентки,
- 2 этап - по данным лабораторного и инструментального обследования во II триместре беременности,
- 3 этап - по данным лабораторного и инструментального обследования, анализа течения беременности в доношенном сроке беременности,
- 4 этап - в первые двое суток после родов на основании анализа течения родов, послеродового периода, состояния и данных обследования родильницы, новорожденного и гистологического исследования последа.

Работа по созданию системы прогностических акушерских моделей проводилась в последовательности, представленной в Таблице 65.

Таблица 65 - Алгоритм разработки комплекса прогностических моделей



Электронный вариант матрицы обучающей информации включал данные о всех 606 случаях перинатальных потерь плода и 470 беременностях, закончившихся родами с благоприятным исходом (дети прожили более 7 дней). Первоначально в качестве факторов-причин определено 243 показателя, выявляемых у беременных женщин, рожениц, родильниц и новорожденных, каждый из которых был отнесен к одному из 4 прогностических этапов. Показатели определялись во время диспансерного наблюдения по беременности и в родах с помощью доступных в условиях ЖК и акушерского стационара методов обследования: объективных, лабораторных, инструментальных, лучевых, которые имели статистически значимую связь с признаками-откликами. Факторы-причины, указанные в обменных картах, историях родов и историях развития новорожденных, были объединены в несколько логических групп - прогностических этапов.

1. Факторы-причины, регистрируемые в ЖК при первом обращении женщины, в том числе при взятии на учет по беременности, отражающие данные социального статуса, анамнеза и первичного осмотра без использования инструментальных и лабораторных методов и положенные в основу разработки математической модели прогноза перинатальной смертности на I этапе.

2. Факторы-причины, полученные в ходе стандартного обследования во время беременности, регламентированного действующими на момент наблюдения правоустанавливающими документами. Для получения значений этих признаков использовались лабораторные и инструментальные методы исследований, консультации врачей смежных специальностей. Такие признаки расширяют информационное поле объектов исследования и при их включении в модель должны увеличить ее прогностическую способность.

3. В процессе беременности возникает ряд осложнений, поэтому возможно изменение ранее полученных показателей, с помощью которых можно с большей вероятностью прогнозировать исход беременности и родов.

4. Ко вторым суткам жизни новорожденного уже имеются данные о течении

родового акта, послеродового периода у матери, появляются данные гистологического исследования последа, клинико-лабораторного обследования родильницы и новорожденного, что обеспечивают высокую степень информативности разрабатываемых математических моделей по прогнозу альтернативного исхода выжил-умер, а также возможность создания высокоинформативной модели прогнозирования ранней неонатальной смерти.

После формирования электронной матрицы обучающей информации, которая создавалась на основе логической модели, использовались методы параметрического анализа Пирсона и рангового корреляционного анализа Спирмена для первичного сжатия информации, при этом из дальнейшей обработки факторов-причин были исключены те, связь которых с признаками-откликами была либо слабой, либо статистически незначимой. Дальнейшему анализу подверглись факторы-причины, связь которых с признаками-откликами была умеренной ($0,3 < r < 0,7$) или сильной ($r > 0,7$) и статистически значимой ($p < 0,05$). Факторы-причины, сила связи которых с признаком-откликом была слабее, из дальнейшей обработки были исключены. В результате такого сжатия информации в матрице исходных данных остались только факторы-причины с высокой информационной способностью.

Для построения математических моделей был избран статистический аппарат дискриминантного анализа, являющийся методом, наиболее адекватно соответствующим поставленной задаче прогнозирования перинатальных потерь в зависимости от совокупности предиктных факторов, имеющих в распоряжении врача ЖК и родовспомогательного учреждения. Полученные с помощью дискриминантного анализа классификационные линейные дискриминантные функции (ЛДФ), позволяют разделить весь массив беременных женщин, рожениц и родильниц на 2 заранее определенных класса: с высоким риском перинатальной потери и с низким риском перинатальной потери. Основными условиями выполнения дискриминантного анализа являются:

- признак-отклик может принимать одно из двух заранее известных значений: высокий риск перинатальных потерь, низкий риск перинатальных потерь;
- факторы-причины могут оцениваться как по интервальной (количественные признаки), так и по порядковой (качественные признаки) шкале;

В результате прогнозирования для каждой группы определялась ЛДФ, которая обобщала все включенные в модель признаки. Количество таких функций определяется числом прогнозируемых групп, в настоящем 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. С целью отбора наиболее прогностически способных, статистически значимых и простых в применении математических моделей, проведено их исследование по таким характеристикам как: чувствительность $100 \cdot a/a+b$; специфичность $100 \cdot d/c+d$; безошибочность $100 \cdot (a+b)/(a+b+c+d)$, ложноотрицательный ответ (ошибка первого рода) $100 \cdot b/a+b$, ложноположительный ответ (ошибка второго рода) $100 \cdot c/c+d$.

Данные для расчета перечисленных показателей берутся из таблицы – классификационной матрицы. Макет классификационной матрицы представлен в Таблице 66.

Таблица 66 - Макет классификационной матрицы для двух прогнозируемых групп

Группы объектов обучающей выборки	Результаты классификации по математической модели		Всего объектов
	отнесены к группе 1	отнесены ко группе 2	
Первая	a	b	a + b
Вторая	c	d	c + d
Всего	a + c	b + d	a+b+c+d

Полученные в ходе исследования математические модели оформлены с помощью специально разработанной компьютерной программы в виде «Комплекса прогностических моделей перинатальных потерь», к которой подготовлены детальные и удобные в использовании методические материалы. Комплекс может эксплуатироваться на ПЭВМ класса Pentium II и выше, в среде операционной системы Windows 95, Windows NT и выше. В ответ на ввод данных о степени выраженности определенных симптомов, комплекс предлагает вариант решения об отнесении конкретной беременной, роженицы, родильницы и новорожденного к определенному классу по степени риска перинатальных потерь.

4.4. Изучение связи показателей, полученных при обследовании с перинатальными исходами. Первичное сжатие информации

В целях изучения связи между показателями, полученными во время диспансерного наблюдения по беременности, в родах и послеродовом периоде и перинатальными исходами с последующим отбором наиболее информативных признаков для построения математических моделей прогноза перинатальных исходов, были использованы методы параметрического корреляционного анализа Пирсона и рангового анализа Спирмена. В исходной матрице содержатся данные о 606 женщинах с перинатальными потерями и 470 пациентках, чьи дети пережили 7 дней внеутробного существования, охарактеризованных по 243 показателям каждая. Связь оценивалась по трем характеристикам: силе, направлению и статистической значимости связи. Критериями оценки являлись коэффициенты корреляции r Пирсона и R Спирмена и уровень их значимости p .

По силе связь оценивалась как слабая если коэффициент корреляции принимал значение менее 0,3, умеренная при значении коэффициента корреляции в пределах от 0,3 до 0,7 и сильной, когда коэффициент корреляции принимал значение 0,7 и более. При этом знак при коэффициенте во внимание не принимался. По направлению связь между показателями и исходом оценивалась как прямая - с

увеличением показателя вероятность исхода имеет тенденцию к увеличению, и обратная - с увеличением показателя вероятность исхода имеет тенденцию к уменьшению. О направлении связи судили по знаку при коэффициенте корреляции. Положительный знак является свидетельством прямой связи, отрицательный - свидетельством обратной связи.

Уровень значимости коэффициента корреляции оценивался по значению p , рассчитываемому по дополнительному запросу в статистических пакетах прикладных программ. Связь признавалась статистически значимой при значении $p < 0,05$. Изучение связей между признаками-откликами (перинатальный исход: выжил-погиб) и факторами-причинами осуществлялся по группам с привязкой к этапам обследования.

В первую очередь исследовались связи перинатальных исходов с показателями, определяемыми врачом ЖК при первом визите пациентки. После логического отбора из матрицы исходных данных к анализу с помощью математических методов было выделено 31 показатель. Результаты расчетов коэффициентов корреляции и уровни их значимости приведены в Таблице 67.

Таблица 67 - Оценка связи перинатальных исходов с показателями, регистрируемыми при взятии на учет по беременности в ЖК

Наименование фактора-причины	Перинатальная смерть:	
	выжил-умер	
	Критерий Пирсона	
	r	p-level
Юные первородящие	-0,25	0,023
Регистрация брака	-0,29	0,000
Официальное место работы	0,62	0,000
Курение	-0,79	0,000
Употребление алкоголя	-0,62	0,000

Употребление наркотических препаратов	-0,82	0,000
Избыток массы	-0,45	0,011
Предожирение	-0,54	0,000
Ожирение 1	-0,56	0,000
Ожирение 2	-0,48	0,007
Ожирение 3	-0,53	0,000
Наличие ожирения различной степени	-0,56	0,000
Менархе в возрасте старше 14 лет	-0,51	0,003
Половой дебют ранее 17 лет	0,72	0,000
Хронический аднексит	-0,04	0,010
ЭШМ	0,14	0,000
Инфекционная генитальная патология	0,42	0,002
2 и более аборт до повторных родов	-0,77	0,000
Преждевременные роды	-0,64	0,000
Перинатальная смерть в анамнезе	-0,25	0,003
ГБ и симптоматическая АГ	-0,37	0,000
Гемоконтактные инфекции	-0,21	0,000
"Здоровы"	0,18	0,000
	Критерий Спирмена	
	R	p-level
Уровень образования	0,64	0,000
Масса до беременности	-0,36	0,000
ИМТ до беременности	-0,63	0,000
Возраст менархе	-0,67	0,000
Возраст полового дебюта	0,55	0,000
Порядковый номер беременности	-0,84	0,000
Порядковый номер родов	-0,51	0,000
Генитальные инфекции (количество)	0,82	0,000

Все показатели, с которыми выявлена статистически значимая ($p < 0,05$) связь отобраны для дальнейшего построения математических моделей прогноза перинатальной смертности.

На втором этапе прогнозирования в систему были включены показатели, полученные во время диспансерного обследования беременной женщины в течение первых 22 недель беременности. После логического отбора из матрицы исходных данных к анализу с помощью математических методов было привлечено 22 показателя (Таблица 68).

Таблица 68 - Оценка связи перинатальных исходов с показателями, регистрируемыми в 22 недели беременности в ЖК

Наименование фактора-причины	Перинатальная смерть:	
	выжил-умер	
	Критерий Пирсона	
	г	p-level
Встали на учет до 12 недель беременности	0,55	0,000
ГБ и АГ	-0,68	0,000
Ранний токсикоз	-0,58	0,000
Гемоконтактные инфекции	-0,65	0,000
Сифилис	-0,74	0,000
Резус-отрицательная принадлежность крови	-0,33	0,001
Воспалительные заболевания полового тракта	-0,65	0,000
Повышения уровня билирубина и «печеночных проб»	-0,05	0,035
Нарушения обмена углеводов	-0,64	0,000
ИЦН	-0,72	0,000
АРП	-0,19	0,010
Циркулярный шов на шейке матки	-0,01	0,794
АРП и циркулярный шов на шейке матки	-0,07	0,069

Гипергомоцистеинемия	-0,07	0,035
Патологические значения биохимического скрининга	-0,03	0,004
Аномалии развития плода	-0,78	0,000
<i>Trichomonas vaginalis</i>	-0,59	0,000
Cytomegalovirus	-0,45	0,000
<i>Chlamydia trachomatis</i>	-0,58	0,007
<i>Toxoplasma gondii</i>	-0,69	0,000
УПМО	-0,76	0,000
	Критерий Спирмена	
	R	p-level
Срок постановки на учет по беременности	0,67	0,000

В доношенном сроке беременности оценка риска перинатальных потерь проводилась после проведения клинико-лабораторного и инструментального обследования, а также консультаций врачей-специалистов и терапевта, проведенных согласно действующим нормативным актам. После проведенного обследования у ряда беременных была впервые диагностирована соматическая патология, в том числе гемоконтактные инфекции, повышение уровня билирубина и т.д. Все показатели, с которыми выявлена статистически значимая ($p < 0,05$) связь отобраны для построения математических моделей прогноза перинатальной смертности на этапе диспансерного учета по беременности в 22 недели в ЖК.

Третий этап прогнозирования проводился в сроке беременности 37 недель в ЖК по месту диспансерного наблюдения или в родовспомогательном учреждении при поступлении на родоразрешение в любом сроке.

После проведения корреляционного анализа из 33 показателей из матрицы исходных данных (глава 2.1.3) к анализу с помощью математических методов было привлечено 17 (Таблица 69).

Таблица 69 - Оценка связи перинатальных исходов с показателями, регистрируемыми в III триместре беременности в ЖК и родовспомогательном учреждении

Наименование фактора-причины	Перинатальная смерть: выжил-умер	
	Критерий Пирсона	
	R	p-level
Состояли на учете по беременности	0,76	0,000
Встали на учет до 12 недель беременности	0,62	0,002
Поперечносуженный таз	-0,39	0,006
Угроза прерывания беременности	-0,52	0,000
ГБ и АГ	-0,61	0,005
Преэклампсия	-0,64	0,000
Анемия беременных	-0,73	0,000
Токсические поражения	-0,84	0,000
Острые инфекции	-0,63	0,000
Обострение хронических инфекций	-0,42	0,000
Маловодие/многоводие	-0,72	0,000
ЗРП	-0,65	0,003
	Критерий Спирмена	
	R	p-level
Срок постановки на учет по беременности	0,45	0,000
Количество посещений ЖК	0,88	0,000
Минимальный уровень гемоглобина за время беременности	0,72	0,000
Уровень систолического АД	0,65	0,000
Уровень диастолического АД	0,59	0,000

Все показатели, с которыми выявлена статистически значимая связь отобраны

для построения математических моделей прогноза перинатальной смертности на этапе диспансерного учета по беременности в 37 недель беременности в ЖК и при поступлении на роды в родовспомогательное учреждение.

Четвертый этап прогнозирования проводился в родовспомогательном учреждении на II сутки жизни новорожденного, когда были проведены необходимые исследования, в том числе экстренное гистологическое исследование последа. После проведения корреляционного анализа для дальнейшего использования было отобрано 27 (Таблица 70).

Таблица 70 - Оценка связи перинатальных исходов с показателями, регистрируемыми после родов

Наименование фактора-причины	Ранняя неонатальная смерть: выжил-умер	
	Критерий Пирсона	
	r	p-level
Преждевременные роды	0,88	0,000
Тазовое предлежание	-0,62	0,000
ЗРП	-0,84	0,000
Обследование полости матки	-0,43	0,001
Гемотрансфузия	-0,72	0,000
Восходящее инфицирование	-0,82	0,000
Гематогенное инфицирование	-0,73	0,000
ХПН	-0,54	0,000
ХПН, субкомпенсированная	-0,40	0,002
ХПН, декомпенсированная	-0,38	0,003
Изолированная ХПН	0,14	0,000
Острая плацентарная недостаточность	-0,59	0,000
	Критерий Спирмена	

	R	p-level
Срок беременности в неделях	0,58	0,000
Масса доношенных новорожденных	0,87	0,000
Рост доношенных новорожденных	0,57	0,000
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте	0,83	0,000
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте	0,74	0,000
Масса плаценты	0,17	0,007
Масса плаценты доношенных новорожденных	0,47	0,000
ППК	-0,14	0,000
ЛМП	-0,83	0,000
Лейкоциты родильницы, *10 ⁹ в литре	-0,58	0,000
Тромбоциты родильницы, *10 ⁹ в литре	0,83	0,000
Гемоглобин у ребенка менее 150 г/л	0,87	0,000
Эритроциты у ребенка, *10 ¹² в литре	0,25	0,000
Тромбоциты у ребенка, *10 ⁹ в литре	0,63	0,000
Глюкоза в венозной крови у ребенка, ммоль/л	-0,75	0,000

Все признаки, с которыми выявлена статистически значимая ($p < 0,05$) связь отобраны для построения математических моделей прогноза ранней неонатальной смерти на этапе третьих суток жизни новорожденного.

Резюме: анализ связей перинатальных потерь с набором факторов-причин (о наличии причинно-следственных связей говорить не всегда корректно) наглядно демонстрирует высокие возможности анализа данных анамнеза, течения беременности и родов, клинико-лабораторного обследования беременной, роженицы, родильницы и новорожденного по созданию информационно способных математических моделей прогноза перинатальных потерь на разных этапах наблюдения по беременности и родам. Определены объективные данные, выявленные при диспансерном наблюдении беременной в различные сроки

беременности и при оказании акушерской помощи роженице, родильнице и новорожденному в родовспомогательном учреждении, имевшие умеренную и сильную статистически значимую связь с перинатальными потерями.

4.5. Прогнозирование перинатальных потерь по вариантам выжил - умер

На основании проведенной работы методом дискриминантного анализа была создана модель прогнозирования перинатальных потерь. При создании модели были выделены 4 этапа:

1. Прогноз перинатальных потерь на этапе взятия на диспансерный учет по беременности в ЖК,
2. Прогноз перинатальных потерь в 22 недели беременности,
3. Прогноз перинатальных потерь в доношенном сроке беременности в ЖК или при поступлении в родовспомогательное учреждение для родоразрешения,
4. Прогноз ранней неонатальной смерти новорожденного на вторые сутки внеутробной жизни.

4.5.1. Прогноз перинатальных потерь на этапе взятия на диспансерный учет по беременности в ЖК

Прогноз перинатальных потерь при постановке на диспансерный учет по беременности в ЖК является экспресс-прогнозом, так как строится на основании минимального числа простых и всегда определяемых у каждой беременной, обратившейся к акушеру-гинекологу, данных анамнеза и первичного осмотра, которые заносятся в обменную карту.

Из 95 показателей, определяемых всем беременным при первом обращении в ЖК, в обучающую матрицу был внесен 31, имевших статистически значимые различия в группах сравнения. После логического анализа и анализа связей исходных данных с помощью корреляционного анализа для дальнейшего

исследования было отобрано 9, которые имели умеренную и сильную ($r < 0,37$) статистически значимую ($p < 0,01$) корреляционную связь с перинатальными потерями (таблицы 71 и 72). После пошагового дискриминантного анализа с помощью модуля Discriminant Analysis ППП Statistica for Windows они были включены в полученную математическую модель.

Несмотря на то, что модель построена на основе 9 простейших клинических признаков, выявляемых у всех беременных женщин при первой явке в ЖК в любом сроке беременности, а при необходимости и при первой встрече акушера-гинеколога с роженицей/родильницей, без использования клинико-лабораторных и инструментальных исследований, она является статистически значимой ($p < 0,000$) и обладает высокой прогностической способностью (85,8%) (Таблица 71). В контрольной группе женщин, родивших новорожденных, переживших ранний неонатальный период, предлагаемая модель обеспечивает совпадение прогнозируемого исхода с реальным результатом в 82,3% (специфичность прогноза); в группе беременных с перинатальными потерями (основная группа) - совпадение прогнозируемого исхода с реальными результатами составило 90,5% (чувствительность прогноза). 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 71 - Классификационная матрица I этапа

Исход беременности	%	Перинатальная смерть (прогнозируемая)	Благоприятный исход (прогнозируемый)
Перинатальная смерть (истинный)	90,45	203	29
Благоприятный исход (истинный)	82,33	87	322
Всего:	85,79	290	351

Признаки, включенные в линейную дискриминантную модель прогнозирования перинатальных потерь на этапе взятия беременной на диспансерный учет в ЖК (этап I) представлены в Таблице 72.

Таблица 72 - Признаки, включенные в линейную дискриминантную модель (I этап)

Признаки, включенные в модель	Градации, единицы измерения	Код	Значение коэфф. ЛДФ 1	Значение коэфф. ЛДФ 2	Статист. значим.
Образование	начальное-1, среднее-2, высшее -3	X1	5,383	3,162	0,000
ГБ и АГ	Нет - 0, есть - 1	X2	-8,849	-7,009	0,000
Брак	Нет - 0, есть - 1	X3	0,582	-0,286	0,000
Половой дебют до 17 лет	Нет - 0, есть - 1	X4	-0,851	0,281	0,000
Масса тела	В кг	X5	-0,482	-0,435	0,005
Официальное трудоустройство	Нет - 0, есть - 1	X6	-5,196	-5,093	0,002
Роды	По счету	X7	-5,425	-4,444	0,004
Курение	Не курит - 0, курит - 1	X8	2,212	1,157	0,002
Менархе в 14 лет и старше	Нет - 0, есть - 1	X9	-0,477	0,163	0,007
Constant			-427,144	-408,249	

Пояснения к таблице 72:

X1 - на время постановки на диспансерный учет отмечается законченное образование, так студентки ВУЗа имеет среднее образование, ученица 11 класса - начальное.

X2 - ГБ и/или АГ в анамнезе,

X3 - только официально зарегистрированный в органах ЗАГС брак,

X6 - наличие официального трудоустройства,

X7 - настоящие роды по счету,

X8 - систематическое курение в любом количестве.

Результатом проведенного дискриминантного анализа является оценка полученных при анализе коэффициентов математической модели - линейной дискриминантной функции (ЛДФ). Здесь и далее ЛДФ - это линейный многочлен 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:

$$\text{ЛДФ1} = 5,383 * X_1 - 8,849 * X_2 + 0,582 * X_3 - 0,851 * X_4 - 0,482 * X_5 + 5,169 * X_6 - 5,425 * X_7 - 2,212 * X_8 - 0,477 * X_9 - 427,144$$

$$\text{ЛДФ2} = 3,162 * X_1 - 7,009 * X_2 - 0,286 * X_3 + 0,281 * X_4 - 0,435 * X_5 + 5,093 * X_6 - 4,44 * X_7 - 1,157 * X_8 + 0,163 * X_9 - 408,249$$

Расчет риска здесь и далее: сравнение показателей ЛДФ1 и ЛДФ2. При расчетных значениях $\text{ЛДФ1} > \text{ЛДФ2}$ - случай относится к прогнозируемой перинатальной потери, при расчетных значениях $\text{ЛДФ2} > \text{ЛДФ1}$ - к прогнозируемому положительному исходу беременности и родов (отсутствию перинатальной потери).

Таким образом, дискриминантная модель прогноза перинатальных исходов по данным первичного осмотра при взятии на диспансерный учет по беременности в ЖК, основанная на 9 простейших анамнестических и клинических признаках, является статистически значимой ($p < 0,000$) и обладает высокой информационной способностью (85,8%).

4.5.2. Прогноз перинатальных потерь на этапе диспансерного учета в женской консультации в сроке 22 недели беременности

Прогноз перинатальных потерь в 22 недели беременности проводится акушером-гинекологом ЖК по месту диспансерного наблюдения и строится на основании результатов проведенного к данному сроку обследования, 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.

Из 75 показателей, определяемых к сроку 22 недель беременности, в обучающую матрицу были включены 22, имевших статистически значимые различия в группах сравнения. После логического анализа и анализа связей исходных данных с помощью корреляционного анализа для дальнейшего исследования осталось 20, которые имели сильную и умеренную ($r < 0,33$) статистически значимую ($p < 0,01$) корреляционную связь с перинатальными потерями. После пошагового дискриминантного анализа они были включены в полученную математическую модель (Таблица 73). Данная модель построена на основе 8 клинико-лабораторных признаках и результатах инструментального обследования, проводимых в течение первой половины беременности. Модель является статистически значимой ($p < 0,000$) и обладает высокой прогностической способностью (80,6%). Специфичность предлагаемой модели высокая, она составляет 88,9%; чувствительность модели – 78,1%.

Таблица 73 - Классификационная матрица (II этап)

Исход лечения	%	Перинатальная смерть (прогнозируемая)	Благоприятный исход (прогнозируемый)
Перинатальная смерть (истинная)	78,13	368	103
Благоприятный исход (истинный)	88,87	157	396
Всего:	80,62	525	499

Признаки, включенные в линейную дискриминантную модель прогнозирования перинатальных потерь на этапе диспансерного учета в ЖК в 22 недели беременности (II этап) представлены в Таблице 74.

Таблица 74 - Признаки, включенные в линейную дискриминантную модель (II этап)

Признаки, включенные в модель	Градации, единицы измерения	Код	Значение коэфф. ЛДФ 1	Значение коэфф. ЛДФ 2	Уровень значим коэфф
Инфекционная патология полового тракта	Нет-0, есть - 1	X1	0,922	2,003	0,000
Гемоконтактные инфекции	Количество	X2	0,543	1,980	0,000
Нарушения углеводного обмена	Нет-0, есть - 1	X3	0,120	1,036	0,00
Отрицательный резус-фактор	Нет-0, есть - 1	X4	0,487	1,509	0,000
Трихомониаз	Нет-0, есть - 1	X5	-0,033	1,961	0,000
УПМО	Нет-0, есть - 1	X6	-0,251	0,404	0,000
Аномалии развития плода	Нет-0, есть - 1	X7	0,258	0,696	0,000
Ранний токсикоз	Нет-0, есть - 1	X8	0,411	1,165	0,000
Constant			-1,165	-2,308	

Пояснения к таблице 74:

X1 - наличие инфекционной патологии полового тракта (вагинит, вульвовагинит, эндоцервицит, бактериальный вагиноз, любое специфическое воспаление вышеперечисленных локализаций);

X2 - количество выявленных на момент наблюдения гемоконтактных инфекций;

X3 - любое нарушение углеводного обмена.

X4 - отрицательный резус-фактор у беременной вне зависимости от резус-фактора супруга/отца ребенка, вне зависимости от наличия/отсутствия антител, профилактической вакцинации и т.д.;

X6 - УПМО и патогенная микрофлора по данным бактериоскопического, вирусологического и бактериологического исследования отделяемого влагалища и ЦК;

X7 – AP по данным УЗИ в I и/или II триместре беременности, данным других неинвазивных/инвазивных исследований.

ЛДФ для двух групп (основной и контрольной) на втором этапе прогнозирования рассчитываются по формулам:

$$\text{ЛДФ1} = 0,922 * X1 + 0,543 * X2 + 0,12 * X3 + 0,487 * X4 - 0,33 * X5 - \\ 0,251 * X6 + 0,258 * X7 + 0,411 * X8 - 1,165$$

$$\text{ЛДФ2} = 2,003 * X1 + 1,98 * X2 + 1,036 * X3 + 1,509 * X4 + 1,961 * X5 + 0,404 * X6 + 0,696 * X7 \\ + 1,165 * X8 - 2,308$$

Расчет риска проводится аналогично первому этапу.

Дискриминантная модель прогноза перинатальных исходов по данным диспансерного наблюдения по беременности в первой половине (до 22 недель), основанная на 8 признаках, является статистически значимой ($p < 0,000$) и обладает достаточно высокой информационной способностью (80,6%).

4.5.3. Прогноз перинатальных потерь при доношенной беременности в ЖК или при поступлении в родовспомогательное учреждение для родоразрешения

Прогноз перинатальных потерь при доношенной беременности в ЖК или в любом сроке беременности более 22 недель при поступлении в родовспомогательное учреждение для родоразрешения, 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.

Из 85 показателей, определение которых целесообразно в доношенном сроке беременности (глава 2.1.3) в обучающую матрицу были включены 17 которые имели сильную и умеренную ($0,39 < r < 0,88$) статистически значимую ($p < 0,01$) корреляционную связь с перинатальными потерями. После пошагового дискриминантного анализа они были включены в полученную математическую модель. Модель построена на основе 8 показателей является статистически значимой ($p < 0,001$) и обладает высокой прогностической способностью (86,3%), высокой специфичностью (85%) и чувствительностью (90%). Классификационная матрица III этапа прогнозирования представлена в Таблице 75.

Таблица 75 - Классификационная матрица (III этап)

Исход	%	Перинатальная смерть (прогнозируемая)	Благоприятный исход (прогнозируемый)
Перинатальная смерть (истинная)	89,83	403	60
Благоприятный исход (истинный)	84,97	92	314
Всего:	86,30	495	374

Признаки, включенные в линейную дискриминантную модель прогнозирования перинатальных потерь на третьем этапе представлены в Таблице 76.

Таблица 76 - Признаки, включенные в линейную дискриминантную модель (III этап)

Признаки, включенные в модель	Градации, единицы измерения	Код	Значение коэфф. ЛДФ 1	Значение коэфф. ЛДФ 2	Статистическая значимость
Минимальный уровень гемоглобина	в г/л	X1	2,670	1,024	0,000
Изменение количества околоплодных вод	Многоводие – 1, маловодие 2	X2	3,875	4,621	0,000
Угроза прерывания беременности	0 – не было, 1 – единичная, 2 – 2-3 раза, 3 – 4 и более раз	X3	2,282	1,625	0,000
Острые инфекции	Нет – 0, да – 1	X4	7,409	7,166	0,000
ЗРП	Нет – 0, да – 1	X5	5,858	4,909	0,000
Систолическое артериальное давление	В мм рт.ст.	X6	0,134	-0,772	0,000
Постановка на учет по беременности до 12 недель	Нет – 0, да – 1	X7	0,930	1,473	0,000
Выполнено посещений	Раз	X8	1,668	1,359	0,000
Constant			-101,560	-110,807	

Пояснения к таблице 76:

X1 – минимальный уровень гемоглобина в г/л за весь период наблюдения по беременности;

X2 – нарушение количества околоплодных вод по данным УЗИ. При преждевременном излитии околоплодных вод диагноз «маловодие» не устанавливается.

X3 - диагноз «угроза прерывания беременности» по результатам анализа обменной карты и другой документации, вне зависимости от проводимого лечения и необходимости в

госпитализации;

X4 – перенесенные за период беременности острые инфекции любой локализации вне зависимости от тяжести течения, проводимого лечения, необходимости госпитализации и др.;

X5 – наличие установленного диагноза «задержка развития плода» по фетометрии;

X6 – максимально систолическое АД за время наблюдения;

X8 – выполнено всего визитов к акушеру-гинекологу по месту диспансерного наблюдения беременной женщины.

ЛДФ для двух групп (основной и контрольной) на третьем этапе рассчитываются по формулам:

$$\text{ЛДФ1} = 2,67 * X1 + 3,875 * X2 + 2,282 * X3 + 7,409 * X4 + 5,858 * X5 + 0,134 * X6 + 0,93 * X7 + 1,668 * X8 - 101,560$$

$$\text{ЛДФ2} = 1,024 * X1 + 4,621 * X2 + 1,625 * X3 + 7,166 * X4 + 4,909 * X5 - 0,772 * X6 + 1,473 * X7 + 1,359 * X8 - 110,807$$

Расчет риска: проводится аналогично предыдущим этапам. При этом следует отметить, что сравнение проводится именно натуральных чисел, а не их модулей, то есть получаемое число, к примеру "-25" больше числа "-30".

Дискриминантная модель прогноза перинатальных исходов по данным анализа течения беременности в сроке беременности 37 недель и более в ЖК или в родовспомогательном учреждении при поступлении на родоразрешение, основанная на 8 признаках, является статистически значимой ($p < 0,000$) и обладает высокой информационной способностью (86,3%).

4.5.4. Прогноз ранней неонатальной смерти на 2 сутки жизни новорожденного

Прогноз ранней неонатальной смерти на 2 сутки жизни новорожденного строится на основании проведенного углубленного исследования последа и минимального клинического обследования родильницы и новорожденного, которые определяются по показаниям. Показания формулируются на основании

высокого риска перинатальных потерь хотя бы на одном из этапов прогнозирования.

Из 33 показателей, определяемых родильницам и новорожденных (по показаниям) в родовспомогательном учреждении (глава 2.1.4), в обучающую матрицу включены 27, имевших статистически значимые различия в группах сравнения. После логического анализа и анализа связей исходных данных с помощью корреляционного анализа для дальнейшего исследования отобраны 10, которые имели сильную и умеренную ($0,38 < r, R < 0,88$), статистически значимую ($p < 0,000$) корреляционную связь с перинатальными потерями. После пошагового дискриминантного анализа они были включены в полученную математическую модель. Модель, построенная на основе 5 признаков, является статистически значимой ($p < 0,000$) и обладает высокой прогностической способностью (94,6%). Классификационная матрица представлена в Таблице 77: прогностическая модель обладает высокой специфичностью - 99,72% и чувствительностью - 71,67%.

Таблица 77 - Классификационная матрица IV этапа

Исход	%	Ранняя неонатальная смерть (прогнозируемая)	Благоприятный исход (прогнозируемый)
Ранняя неонатальная смерть (истинный)	71,67	12	34
Благоприятный исход (истинный)	99,72	86	331
Всего:	94,55	98	365

Признаки, включенные в линейную дискриминантную модель прогнозирования ранней неонатальной смерти на II сутки жизни, представлены в Таблице 78.

Таблица 78 - Признаки, включенные в линейную дискриминантную модель (IV этап)

Признаки, включенные в модель	Градации, единицы измерения	Код	Значение коэфф. ЛДФ 1	Значение коэфф. ЛДФ 2	Статист значим
Срок беременности	В неделях	X1	119,92	122,0	0,000
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте	В баллах	X2	-2,17	-5,25	0,000
Уровень гемоглобина у новорожденного менее 150 г/л	Нет – 0, да – 1	X3	-16,27	-11,87	0,000
ЗРП	Нет – 0, да – 1	X4	28,29	32,59	0,000
Тазовое предлежание	Нет – 0, да – 1	X5	92,09	98,17	0,000
Constant			-2339,2	-2407,37	

Пояснения к таблице 78:

X1 – оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни ребенка;

X2 – срок беременности в полных неделях,

X4 – наличие патологически маленького новорожденного, у которого отмечается снижение массы плода и/или окружности живота <10-го перцентиля;

X5 - роды в тазовом предлежании вне зависимости от метода родоразрешения;

ЛДФ для двух групп (основной и контрольной) на четвертом этапе рассчитываются по формулам:

$$\text{ЛДФ1} = 119,92 * X1 - 2,17 * X2 - 16,27 * X3 + 28,92 * X4 + 92,09 * X5 - 2339,2$$

$$\text{ЛДФ2} = 122 * X1 - 5,25 * X2 - 11,87 * X3 + 32,59 * X4 + 98,17 * X5 - 2407,37$$

Расчет риска проводится аналогично предыдущим этапам.

Дискриминантная модель прогноза ранней неонатальной смерти основанная на 5 параметрах, является статистически значимой ($p < 0,000$) и обладает высокой информационной способностью (94,6%).

Дискриминантная модель прогнозирования перинатальных потерь 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 (80,6–94,6%) и являются статистически значимыми ($p < 0,000$). Работа с моделью осуществляется с помощью программы Microsoft Office Excel. Использование модели возможно в ЖК по месту диспансерного наблюдения беременной и в родовспомогательном учреждении, куда беременная/роженица поступает для родоразрешения.

Резюме: прогнозирование перинатальных потерь при одноплодной беременности проводится за время наблюдения по беременности и родам 4 раза: при постановке на диспансерный учет по беременности (возможно применение до беременности - при первичном обращении с целью прегравидарной подготовки), в 22 недели, в доношенном сроке беременности (или при поступлении на родоразрешение вне зависимости от срока), на третьи сутки жизни новорожденного. На всех этапах модели основаны на небольшом (от 5 до 9) количестве признаков, которые легко получить при анализе жалоб, анамнеза, течения беременности и стандартных методов диагностики, при этом все модели обладают достаточно высокой информационной способностью (80,6–94,6%), и являются статистически значимыми ($p < 0,000$).

Модели используются в ЖК при проведении прегравидарной подготовки, по месту диспансерного наблюдения беременной и в родовспомогательном учреждении, куда беременная/роженица поступает для родоразрешения. У беременной, не состоявшей на учете в ЖК и поступающей в родовспомогательное учреждение для лечения и/или родоразрешения, целесообразно одновременно оценивать как этап III, так и этапы I и II, что позволит получить больше информации для прогнозирования риска перинатальных потерь.

ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОГО КОМПЛЕКСА МЕР ПО СНИЖЕНИЮ РАННЕЙ НЕОНАТАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ

5.1. Разработка системы прогнозирования преждевременных родов и обоснование комплекса дополнительных профилактических мероприятий

Из Главы 2.2.1. следует, что основным фактором риска, приводящим к рождению ребенка с низкой оценкой по шкале Апгар, являются преждевременные роды. В настоящее время в Санкт-Петербурге рутинно проводится скрининговый компьютерный расчет риска спонтанных родов до 34 недель беременности в системе ASTRAYA. При прогнозировании учитывается длина цервикального канала, измеренного во время проведения скринингового УЗИ в I триместре (11 недель – 13 недель 6 дней), при этом высокий риск преждевременных родов рассчитывается при длине цервикального канала (ЦК) 30 мм и менее. Система ASTRAYA прогнозирует только спонтанное развитие родовой деятельности, не учитывая риски, связанные с индуцированными преждевременными родами. Также остаются без возможности прогнозирования преждевременные роды в сроке 34 недели - 36 недель 6 дней. По клиническим рекомендациям Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Истмико-цервикальная недостаточность» от 2021 года [16], патологией является укорочение ЦК до 25 мм и менее ранее 37 недель беременности. По вышеуказанным клиническим рекомендациям длина ЦК в первом триместре не расценивается как фактор риска, к группе высокого риска позднего выкидыша и преждевременных родов относятся пациентки с указанием на наличие поздних выкидышей или преждевременных родов в анамнезе [16]. Таким образом, в настоящее время существуют две методики выявления группы пациенток высокого риска досрочного прерывания беременности: по наличию отягощенного анамнеза по невынашиванию [16] и по укорочению длины ЦК в 11 недель – 13 недель 6 дней до 30 мм и менее.

На третьем этапе работы было проведено определение ценности системы прогнозирования преждевременных родов, для чего была проведена оценка двух показателей, используемых в настоящее время: длины цервикального канала и отягощенного анамнеза у пациенток основной (37 пациенток, родивших доношенных детей) и контрольной (437 пациенток, родивших доношенных детей) (Таблица 79).

Таблица 79 - Длина ЦК и отягощенный анамнез в исследуемых группах

Показатели	Основная группа (n=37)	Контрольная группа (n=437)	Статистическая значимость
Длина цервикального канала, мм	41,29±6,53 (27-58)	39,64±6,05 (28-60)	p=0,077
Длина цервикального канала 30 мм и менее	1 (2,7%)	9 (2,1%)	$\chi^2 = 0,25$ p=0,646
Поздние выкидыши/ преждевременные роды в анамнезе	3 (8,1%)	7 (1,6%)	$\chi^2 = 6,99$ p=0,008

Длина ЦК в I триместре беременности не имеет статистически значимых отличий у пациенток с преждевременным и своевременным завершением беременности. Укорочение ЦК до 30 мм и менее, также не имеет в исследуемых группах статистически значимых различий. Самопроизвольные поздние выкидыши и преждевременные роды в анамнезе в основной группе встречались статистически значимо чаще.

Далее была проведена оценка диагностической ценности вышеуказанных двух методик выявления групп высокого риска невынашивания беременности, а также оценка модели прогнозирования спонтанных преждевременных родов, построенной на основании данных параметров, как при их использовании по отдельности, так и при совместном использовании (Таблицы 80-82).

Таблица 80 - Классификационная матрица методики прогнозирования рождения недоношенного ребенка на основании длины ЦК ($p=0,077$)

Исход	%	Доношенный (прогнозируемый)	Недоношенный (прогнозируемый)
Доношенный (истинный)	100	434	0
Недоношенный ребенок (истинный)	0	37	0
Всего:	92,1	471	0

Модель прогнозирования преждевременных родов, основанная на длине ЦК в первом триместре, не являясь статистически значимой ($p=0,077$), имеет высокую прогностическую ценность (92%), что объясняется высокой специфичностью (100%), то есть все прогнозируемые доношенные беременности явились истинными доношенными беременностями. Низкая чувствительность (0%) нивелируется за счет низкой частоты встречаемости данного осложнения (в анализируемой группе – 7,6%, что примерно соответствует популяционной частоте преждевременных родов – 6% [12]).

Таблица 81 - Классификационная матрица методики прогнозирования рождения недоношенного ребенка на основании отягощенного анамнеза ($p=0,008$)

Исход	%	Доношенный (прогнозируемый)	Недоношенный (прогнозируемый)
Доношенный (истинный)	98,4	430	7
Недоношенный ребенок (истинный)	8,1	34	3
Всего:	91,4	464	10

При использовании единственного анамнестического фактора – преждевременных родов/самопроизвольного выкидыша в анамнезе, построенная прогностическая система является статистически значимой ($p=0,008$), имеет высокую прогностическую ценность (более 90%). Однако, результат, как и у

вышеуказанной модели объясняется высокой специфичностью (98%), при более высокой, но недостаточной чувствительности (8%) (Таблица 81).

При использовании обоих показателей: данных анамнеза и длины ЦК, прогностическая ценность системы не меняется, по сравнению с использованием только отягощенного анамнеза. То есть, использование длины ЦК, как прогностического маркера невынашивания беременности является лишним «шумовым» показателем (Таблица 82).

Таблица 82 - Классификационная матрица методики прогнозирования рождения недоношенного ребенка на основании отягощенного анамнеза и длины ЦК ($p=0,008$).

Исход	%	Доношенный (прогнозируемый)	Недоношенный (прогнозируемый)
Доношенный (истинный)	98,4	427	7
Недоношенный ребенок (истинный)	8,1	34	3
Всего:	91,3	461	10

Таким образом, в настоящее время отсутствует надежный механизм прогнозирования преждевременных родов, что делает необходимым создание новой модели прогнозирования преждевременных родов.

Для определения возможности прогнозирования преждевременных родов пациентки 2 этапа исследования были сгруппированы следующим образом: в основную группу вошли пациентки, родившие детей от недоношенной беременности ($n=680$), в контрольную группу - пациентки, родившие детей от доношенной беременности ($n= 11662$) (Таблица 83). Было проведено сравнение тех параметров, которые могут быть оценены в I триместре беременности, а также осложнения беременности, коррекция которых может способствовать пролонгированию беременности и предотвращению рождения недоношенного ребенка. Статистически значимую корреляцию с наличием досрочного прерывания

настоящей беременности имели следующие показатели: возраст пациенток, в том числе, возраст пациенток на момент постановки на учет более 35 лет, порядковый номер беременности и родов, число беременностей, не закончившихся родами (в основной группе статистически значимо выше), VI и более по счету беременность, IV и более по счету роды, ОАА, наступление беременностей у результате применения ЭКО и ИКСИ, ГБ, ожирение, рост пациенток ниже 160 см, ИЦН, умеренная и тяжелая преэклампсия, ПОНРП, ХПН, НК, восходящее бактериальное, герпетическое, хламидийное и микоплазменное инфицирование последа.

Таблица 83 – Статистическая значимость параметров, способствующих рождению недоношенного ребенка

Показатели	Основная группа (n=680)	Контрольная группа (n=11662)	Статистическая значимость
Возраст пациенток на момент постановки на учет	32,033±5,59 (16-58 лет)	31,237±6,28 (12-54 лет)	p=0,008
Возраст более 35 лет	226 (33,2%)	2811 (24,1%)	$\chi^2=26,54$; p<0,000
Возраст более 40 лет	62 (9,1%)	560 (4,8%)	$\chi^2=22,93$; p<0,000
Порядковый номер беременности	2,57±1,67 (1-11)	2,11±1,32 (1-12)	p<0,000
VI и более по счету беременность	41 (6,0%)	277 (2,4%)	$\chi^2=33,79$; p<0,000
Порядковый номер родов	1,69±0,82 (1-7)	1,57±0,73 (1-8)	p<0,000
IV и более по счету роды	18 (2,6%)	175 (1,5%)	$\chi^2=5,46$; p=0,02
Число беременностей, не закончившихся родами	0,89±1,33 (0-9)	0,54±0,95 (0-10)	p<0,000
ОАА	147 (21,6%)	1399(12,0%)	$\chi^2=54,09$; p<0,000
Курение	71 (10,5%)	1283(11,0%)	$\chi^2=0,01$; p=0,923
ЭКО	52 (7,7%)	595 (5,1%)	$\chi^2=4,80$; p=0,033
ИКСИ	29 (4,2%)	280 (2,4%)	$\chi^2=5,01$; p=0,024

ГБ и АГ	26 (3,0%)	245 (2,5%)	$\chi^2=3,98$; $p=0,038$
Ожирение	25 (3,7%)	248 (2,1%)	$\chi^2=4,19$; $p=0,035$
Масса пациенток до беременности, кг	71,50±14,223 (43,7-130,4)	71,87±15,123 (41,7-160,0)	$p=0,706$
Рост пациенток, см	163,78±6,39 (135-182)	165,63±6,12 (141-184)	$p<0,000$
ИМТ	26,61±4,968 (16,22-51,58)	26,163±5,094 (15,43-52,25)	$p=0,175$
Рост ниже 155 см	60 (8,8%)	327 (2,8%)	$\chi^2=20,94$; $p<0,000$
Рост ниже 160 см	164 (24,1%)	1714 (14,7%)	$\chi^2=14,93$; $p<0,000$
ИЦН	12 (1,7%)	35 (0,3%)	$\chi^2=19,53$; $p<0,000$
Гестационная АГ: - нет	605 (89,0%)	9831 (84,3%)	$\chi^2=66,77$; $p<0,000$
- АГ,	38 (5,5%)	1668 (14,3%)	
- умеренная преэклампсия,	15 (2,2%)	105 (0,9%)	
- тяжелая преэклампсия	22 (3,3%)	58 (0,5%)	
ХПН	34 (5,0%)	280 (2,4%)	$\chi^2=10,25$; $p=0,001$
НК	18 (2,7%)	50 (0,4%)	$\chi^2=49,50$; $p<0,000$
ПОНРП	15 (2,2%)	88 (0,8%)	$\chi^2=11,94$; $p=0,002$
Микоплазменный ХД	4 (34,5%)	24 (28,8%)	$\chi^2=10,11$; $p=0,002$
Хламидийный ХД	5 (7,8%)	14 (5,6%)	$\chi^2=5,57$; $p=0,02$
Герпетический ХД	350 (51,4%)	5311 (45,5%)	$\chi^2=9,33$; $p=0,002$
Восходящее инфицирование последа	323 (47,0%)	4432 (38,0%)	$\chi^2=22,42$; $p<0,000$
Суб-и декомпенсированная ХПН	232 (34,1%)	1376 (11,8%)	$\chi^2=226,06$; $p<0,000$

В Таблице 83, наряду с факторами риска преждевременных родов, представлены статистически значимо чаще встречающиеся патологические состояния последа: восходящее инфицирование, микоплазменный, хламидийный и герпетический ХД, суб- и декомпенсированная ХПН. Своевременное выявление и

лечение вышеуказанных инфекционных поражений могут являться резервом снижения частоты досрочного прерывания беременности.

Показатели, представленные в Таблице 83, были внесены в обучающую матрицу. После логического анализа и анализа связей исходных данных с помощью корреляционного анализа для дальнейшего исследования было отобрано 12, которые имели умеренную и сильную ($r < 0,35$) статистически значимую ($p < 0,05$) корреляционную связь с досрочным прерыванием беременности. После пошагового дискриминантного анализа они были включены в полученную математическую модель.

Классификационная матрица, с результатами классификации беременных женщин по данным обучающей информации и соотношение этой классификации со сроком родоразрешения, представлены в Таблице 84. В группе женщин, родивших доношенных новорожденных (контрольная группа), предлагаемая модель обеспечивает совпадение прогнозируемого исхода с реальным результатом в 95,9% (специфичность прогноза); в группе беременных, родивших преждевременно (основная группа) - совпадение прогнозируемого исхода с реальными результатами составило 40,1% (чувствительность прогноза). Несмотря на то, что модель построена на основе 7 клинических признаков, выявляемых у всех беременных женщин в I триместре беременности (срок оценки риска досрочного родоразрешения), она является статистически значимой ($p = 0,001$) и обладает высокой прогностической способностью (83,4%) (Таблица 84).

Таблица 84 - Классификационная матрица прогнозирования преждевременных родов ($p = 0,001$)

Исход	%	Преждевременные роды (прогнозируемые)	Срочные роды (прогнозируемые)
Преждевременные роды (истинные)	95,9	441	19
Срочные роды (истинные)	40,1	155	39
Всего:	83,4	596	58

Признаки, включенные в линейную дискриминантную модель прогнозирования преждевременных родов, представлены в Таблице 85.

Таблица 85 - Признаки, включенные в линейную дискриминантную модель прогнозирования преждевременных родов

Признаки, включенные в модель	Градации, единицы измерения	Код	Значение коэфф. ЛДФ 1	Значение коэфф. ЛДФ 2	Статист. значим.
Рост беременной	В см	X1	4,946	4,894	0,001
Возраст более 40 лет	Нет - 0, да - 1	X2	-2,248	-1,040	0,006
Порядковый номер беременности	Номер по порядку	X3	0,410	0,580	0,006
АГ	Нет - 0, да - 1	X4	9,742	12,308	0,007
ЭКО	Нет - 0, да - 1	X5	1,666	3,020	0,015
ОАА	Нет - 0, да - 1	X6	-2,688	-2,087	0,013
4 и более по счету роды	Нет - 0, да - 1	X7	86,585	88,569	0,023
Constant			-410,500	-403,614	

Пояснения к Таблице 85:

X2 – возраст беременной в момент постановки на учет по беременности;

X3 - настоящая беременность по счету, вне зависимости от исхода предыдущих беременностей;

X4 – повышение АД вне беременности/в I триместре беременности, выявленное к моменту постановки на учет по беременности, вне зависимости от причины, наличия терапии и т.д.,

X6 – ОАА: один и более аборт(ов) у первородящей, два и более аборт(ов) у повторнородящей, самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, внематочная беременность, пузырный занос в анамнезе;

X7 – настоящие роды по счету, вне зависимости от исходов и сроков предыдущих родоразрешений.

ЛДФ для двух групп (основной и контрольной) рассчитываются по формулам:

$$\text{ЛДФ1} = 4,946 * X1 - 2,248 * X2 + 0,411 * X3 + 9,742 * X4 + 1,666 * X5 -$$

$$2,688 * X_6 + 86,585 * X_7 - 410,5$$

$$\text{ЛДФ2} = 4,894 * X_1 - 1,04 * X_2 + 0,58 * X_3 + 12,3089 * X_4 + 3,02 * X_5 -$$

$$2,087 * X_6 + 88,569 * X_7 - 403,614$$

Расчет риска проводится по стандартной методике сравнения ЛДФ1 и ЛДФ2.

Таким образом, дискриминантная модель прогноза преждевременных родов при взятии на диспансерный учет по беременности в ЖК, основанная на 7 признаках, является статистически значимой ($p < 0,001$) и обладает высокой информационной способностью (83,4%).

Резюме: в настоящее время регламентирующими документами [8, 12, 16] уделяется особое внимание прогнозированию преждевременных родов, в том числе своевременной диагностике и лечению ИЦН. В проведенном исследовании были выявлены дополнительные факторы, предрасполагающие к досрочному прерыванию беременности и, на их основании, разработана система прогнозирования преждевременных родов. Женщины, имеющие высокий риск преждевременных родов по результатам применения прогностической модели, должны быть приравнены к пациенткам, имеющим подобный риск по данным комплексного УЗ и компьютерного скрининга в I триместре беременности.

Всем женщинам, имеющим высокий риск досрочного прерывания беременности, необходимо проводить дополнительное обследование для выявления *Mycoplasma genitalium*/*Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, Human herpesvirus 1, 2, а также посев из ЦК на флору и чувствительность к антибактериальным препаратам для определения УПМО и патогенной микрофлоры.

5.2 Разработка системы прогнозирования доношенного ребенка в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени и обоснование комплекса дополнительных профилактических мероприятий

Для определения возможности прогнозирования рождения ребенка в состоянии

асфиксии средней и тяжелой степени пациентки 2 этапа, родившие доношенных детей (n=11662), были сгруппированы следующим образом: в основную группу вошли пациентки, родившие доношенных детей в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени (n=70), в контрольную группу - пациентки, родившие детей без асфиксии (n=11592). В Таблице 86 представлены показатели, имеющие статистически значимую корреляцию с рождением доношенного ребенка в состоянии асфиксии и факторы, воздействие на которые может предотвратить рождение ребенка в состоянии асфиксии (восходящее инфицирование последа второй и третьей стадии).

Таблица 86 – Параметры, имеющие статистически значимые различия при рождении доношенного ребенка в состоянии асфиксии

Показатели	Основная группа (n=70)	Контрольная группа (n=11592)	Статистическая значимость
Возраст пациенток	28,79±7,06	31,29±7,06	p=0,004
АГ и ГБ	5 (7,1%)	239 (2,1%)	$\chi^2=12,45; p<0,000$
IV и более по счету роды	3 (4,3%)	172 (1,5%)	$\chi^2=3,71; p=0,045$
Многоводие	3 (4,2%)	255 (2,2%)	$\chi^2=5,68; p=0,019$
Масса плода, г	3214,41±690,07	3443,76±797,63	p=0,027
ЗРП	31 (4,2%)	151 (1,3%)	$\chi^2=5,16; p=0,017$
ПОНРП	8 (11,5%)	77 (0,7%)	$\chi^2=81,48; p<0,000$
ПИОВ	45 (64,3%)	6601 (56,9%)	$\chi^2=8,34; p=0,008$
Мекониальная окраска околоплодных вод	11 (15,7%)	822 (7,1%)	$\chi^2=7,78; p=0,005$
Восходящее инфицирование последа II и III стадии	20 (28,5%)	1577 (13,6%)	$\chi^2=16,87; p=0,001$

Классификационная матрица, с результатами классификации беременных женщин по данным обучающей информации и соотношению этой классификации с рождением доношенного ребенка в состоянии асфиксии, представлены в Таблице 87. В группе женщин, родивших доношенных детей без асфиксии (контрольная группа), предлагаемая модель обеспечивает совпадение прогнозируемого исхода с реальным результатом в 98,9% (специфичность прогноза); в группе беременных, родивших доношенных детей в состоянии асфиксии (основная группа) - совпадение прогнозируемого исхода с реальными результатами составило 78,6% (чувствительность прогноза). Таким образом, модель, построенная на основе 5 клинических признаков, выявляемых у беременных женщин в доношенном сроке беременности, является статистически значимой ($p < 0,000$) и обладает высокой прогностической способностью (97,1%).

Таблица 87 - Классификационная матрица прогнозирования рождения доношенных детей в состоянии асфиксии

Исход беременности	%	Доношенный ребенок без асфиксии (прогнозируемая)	Доношенный ребенок в состоянии асфиксии (прогнозируемый)
Доношенный ребенок без асфиксии (истинный)	98,9	5787	128
Доношенный ребенок в состоянии асфиксии (истинный)	78,6	15	55
Всего:	97,1	5802	183

Признаки, включенные в линейную дискриминантную модель прогнозирования рождения доношенного ребенка в состоянии асфиксии, представлены в Таблице 88.

Таблица 88 - Признаки, включенные в линейную дискриминантную модель прогнозирования рождения доношенного ребенка в состоянии асфиксии

Признаки, включенные в модель	Градации, единицы измерения	Код	Значение коэфф. ЛДФ 1	Значение коэфф. ЛДФ 2	Статист. значим. (p=)
Возраст пациентки	В годах	X1	2,020	1,000	0,001
АГ и ГБ	Нет - 0, да - 1	X2	0,816	7,112	0,001
ЗРП	Нет - 0, да - 1	X3	0,939	4,431	0,008
Многоводие	Нет - 0, да - 1	X4	1,138	-0,033	0,013
IV и более по счету роды	Нет - 0, да - 1	X5	0,612	-2,546	0,027
Constant			-0,095	-5,961	

Пояснения к Таблице 90:

X1 – возраст беременной в годах на момент постановки на учет по беременности;

X2 – повышение АД вне беременности/во время беременности, в том числе гестационная АГ, вне зависимости от причин повышения АД, наличия терапии и т.д.;

X3 – наличие в 37 недель и более патологически маленького плода, у которого отмечается замедление показателей прироста предполагаемой массы плода и/или окружности живота <10-го перцентиля в сочетании с патологическим кровотоком по данным УЗ-доплерографии или значения предполагаемой массы плода и/или окружности живота <3-го перцентиля;

X4 – многоводие по данным УЗИ в 37 недель и более;

X5 – настоящие роды по счету, вне зависимости от исходов и сроков предыдущих родоразрешений,

ЛДФ для двух групп (основной и контрольной) рассчитываются по формулам:

$$\text{ЛДФ1} = 2,02 * X1 + 0,816 * X2 + 0,939 * X3 + 1,138 * X4 + 0,612 * X5 - 0,095$$

$$\text{ЛДФ2} = X1 + 7,112 * X2 + 4,431 * X3 - 0,033 * X4 - 2,546 * X5 - 5,961$$

Расчет риска: сравнение показателей ЛДФ1 и ЛДФ2 проводится по вышеописанной методике.

Дискриминантная модель прогноза рождения доношенного ребенка в

состоянии асфиксии при сроке беременности 37 недель и более в родовспомогательном учреждении, основанная на 5 признаках, является статистически значимой ($p < 0,001$) и обладает высокой информационной способностью (97,1%), то есть с высокой чувствительностью и специфичностью предсказывают рождение доношенного ребенка в состоянии асфиксии.

Резюме: Проведенный анализ позволил выявить беременных группы риска по рождению доношенного ребенка в состоянии асфиксии. Женщинам, вошедшим в группу риска необходимо в 37 недель беременности провести дополнительное обследование: посев из цервикального канала на флору и чувствительность к антибактериальным препаратам для выявления патогенной и условно-патогенной микрофлоры, роды вести под обязательным постоянным мониторингом.

5.3 Определение значимости мекониальной окраски околоплодных вод и длительности безводного промежутка для прогнозирования рождения ребенка в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени и обоснование комплекса дополнительных профилактических мероприятий

Для определения значимости мекониальной окраски околоплодных вод и длительности БП для прогнозирования рождения ребенка в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени и обоснование комплекса дополнительных профилактических мероприятий было проведено сравнение частоты мекониальной окраски околоплодных вод при наличии асфиксии у доношенных новорожденных и низкой оценки по шкале Апгар у доношенных и недоношенных плодов, рожденных в ПЦ СПбГПМУ. В Таблице 89 представлена частота мекониальной окраски околоплодных вод у недоношенных новорожденных.

Таблица 89 - Мекониальная окраска околоплодных вод у недоношенных новорожденных (n=680)

Показатели	Мекониальная окраска околоплодных вод (n=30)	Околоплодные воды светлые (n=650)	Статистическая значимость
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте 1-6 баллов	10 (33,3%)	190 (29,2%)	$\chi^2=1,05$; $p=0,375$
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте 1-3 балла	5 (16,6%)	62 (9,5%)	$\chi^2=1,98$; $p=0,215$

При недоношенной беременности ребенок рождается с низкой оценкой по шкале Апгар вне зависимости от наличия или отсутствия выхода мекония в околоплодные воды. Соответственно, дальнейший анализ причин мекониальной окраски околоплодных вод у недоношенных детей не проводился.

У доношенных новорожденных диагноз асфиксии устанавливался при наличии оценки по шкале Апгар на первой и/или пятой минуте 6 баллов и менее [15], диагноз асфиксии тяжелой степени устанавливался при наличии оценки по шкале Апгар на первой и/или пятой минуте 3 балла и менее [15]. Частота мекониальной окраски околоплодных вод у доношенных новорожденных в зависимости от состояния при рождении представлена в Таблице 90.

Таблица 90 - Мекониальная окраска околоплодных вод у доношенных новорожденных (n=11662)

Показатели	Мекониальная окраска околоплодных вод (n=833)	Околоплодные воды светлые (n=10829)	Статистическая значимость
Асфиксия новорожденного	11 (1,3%)	65 (0,6%)	$\chi^2=7,77$; $p=0,005$
Тяжелая асфиксия новорожденного	4 (0,5%)	11 (0,1%)	$\chi^2=9,68$; $p=0,002$

Мекониальная окраска околоплодных вод при доношенной беременности статистически значимо чаще встречается при асфиксии новорожденного, как среднетяжелой, так и тяжелой степени. То есть, при доношенной беременности, мекониальная окраска околоплодных вод может расцениваться как прогностический маркер асфиксии новорожденного.

Были определены особенности строения последа в зависимости наличия и отсутствия выхода мекония в околоплодные воды у доношенных детей (Таблица 91).

Таблица 91 – Строение последа у доношенных новорожденных при наличии и отсутствии мекониальной окраски околоплодных вод у (n=11662)

Показатели	Мекониальная окраска околоплодных вод (n=833)	Околоплодные воды светлые (n=10829)	Статистическая значимость
Восходящее инфицирование	437 (52,5%)	3992 (36,9%)	$\chi^2=79,92; p<0,000$
Восходящее инфицирование			$\chi^2=173,28; p<0,000$
- первой стадии,	218 (26,2%)	2614 (24,1%)	
- второй стадии,	98 (11,8%)	844 (7,8%)	
- третьей стадии	121 (14,5%)	535 (4,9%)	
Хламидийный ХД	49 (5,9%)	604 (5,6%)	$\chi^2=0,14; p=0,711$
Микоплазменный ХД	221 (26,5%)	3140 (29,0%)	$\chi^2=2,29; p=0,130$
Уреаплазменный ХД	65 (7,8%)	1189 (11,0%)	$\chi^2=8,82; p=0,003$
РНК-вирусный ХД	190 (22,8%)	2707 (25,0%)	$\chi^2=1,98; p=0,159$
ДНК-вирусный ХД	1 (0,1%)	33 (0,3%)	$\chi^2=0,91; p=0,340$
Герпетический ХД	408 (49,0%)	4877 (45,0%)	$\chi^2=4,84; p=0,023$
ХПН:			$\chi^2=4,12; p=0,042$
- компенсированная	105 (12,6%)	1647 (15,2%)	

- суб- и декомпенсированная	54 (6,5%)	701 (6,5%)	$\chi^2=0,00$; $p=0,991$
Сочетанное инфицирование:			$\chi^2=16,23$; $p=0,002$
-нет	331 (39,7%)	5024 (46,4%)	
- два возбудителя,	375 (45,1%)	4453 (41,2%)	
- три возбудителя,	120 (14,4%)	1283 (11,9%)	
- четыре возбудителя и более	7 (08%)	54 (0,5%)	
Бактериальный + герпетический ХД	237 (28,5%)	2203 (20,3%)	$\chi^2=30,72$; $p<0,000$
Бактериальный + РНК- вирусный ХД	96 (11,5%)	919 (8,5%)	$\chi^2=8,97$; $p=0,002$
Бактериальный +микоплазменный ХД	89 (10,7%)	919 (8,5%)	$\chi^2=4,72$; $p=0,003$
Бактериальный +уреаплазменный ХД	36 (4,3%)	298 (2,8%)	$\chi^2=6,91$; $p=0,013$
Бактериальный +хламидийный ХД	17 (2,0%)	180 (1,7%)	$\chi^2=0,66$; $p=0,418$

У доношенных новорожденных с мекониальной окраской околоплодных вод статистически значимо чаще встречаются: восходящее инфицирование всех степеней, герпетический и уреаплазменный ХД, а также сочетания гематогенного и восходящего бактериального инфицирования последа. То есть, при излитии околоплодных вод, окрашенных меконием, при доношенной беременности/срочных родах, для профилактики рождения ребенка в состоянии асфиксии, целесообразно пересмотреть тактику назначения антибактериальной терапии, и, при наличии показаний – начать применение антибактериальных препаратов с момента диагностики данного состояния.

В главе 2.2.3 представлено разделение пациенток 2 этапа, в зависимости от рождения доношенных детей в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени

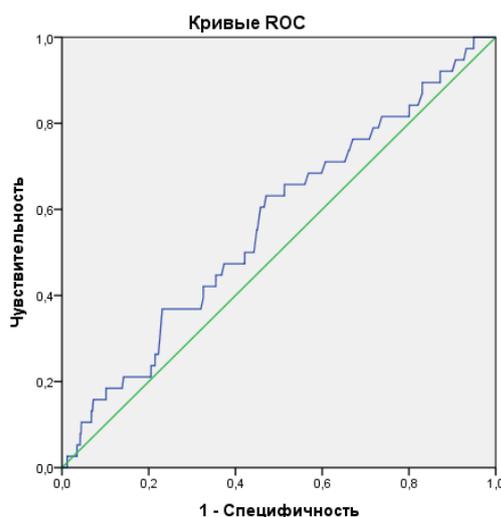
(n=11662, основная группа - пациентки, родившие детей с асфиксией средней и тяжелой степени (n=70), контрольная группа - пациентки, родившие детей без асфиксии (n=11592)). Частота ПИОВ и длительность БП у доношенных детей представлены в Таблице 92.

Таблица 92 – ПИОВ и длительность БП у доношенных детей (n=11662)

Показатели	Основная группа (n=70)	Контрольная группа (n= 11592)	Статистическая значимость
ПИОВ	45 (64,3%)	6601 (56,9%)	$\chi^2=15,32;p=0,003$
Длительность БП (мин)	237,9±303,1	284,8±198,0	p=0,215

ПИОВ встречалось при рождении доношенного ребенка в состоянии асфиксии статистически значимо чаще, хотя длительность БП статистически значимых различий в группах не имела.

Для определения возможности использования показателя длительности БП в прогнозировании рождения доношенного ребенка в состоянии асфиксии был проведен ROC-анализ (Рисунок 107 и Таблица 93).



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рисунок 107 – ROC-кривая длительности БП у доношенных детей, родившихся в состоянии асфиксии/без асфиксии

Таблица 93 – Площадь под ROC-кривой длительности БП у доношенных детей, родившихся в состоянии асфиксии/без асфиксии

Площадь	Стд. ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% Доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,567	0,046	0,155	0,476	0,658

Проведенный ROC-анализ наглядно показывает невозможность использования показателя длительности БП для прогнозирования рождения доношенного ребенка в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени: прогностическая модель, построенная с использованием показателя длительности БП, обладает неудовлетворительным качеством (площадь под кривой 0,5-0,6).

Для дальнейшего анализа было проведено следующее разделение пациенток 2 этапа, в зависимости от рождения недоношенных детей с низкой оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни (n=680): в основную группу вошли пациентки, родившие недоношенных детей с оценкой по шкале Апгар 1-6 баллов (n=202), в контрольную группу - пациентки, родившие детей с оценкой по шкале Апгар 7-10 баллов (n=478). ПИОВ при рождении недоношенного ребенка статистически значимых различий в группах не имели, однако длительность БП была статистически значимо больше у пациенток, родивших недоношенных детей с низкой оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте жизни (Таблица 94).

Таблица 94 – ПИОВ и длительность БП у недоношенных детей (n=680)

Показатели	Основная группа (n=202)	Контрольная группа (n= 478)	Статистическая значимость
ПИОВ	172 (85,0%)	413,5 (86,5%)	$\chi^2=0,54$; p=0,418
Длительность БП (мин)	224,0±367,65	102,83±168,04	p=0,087

Для определения возможности использования показателя длительности БП в

прогнозировании рождения недоношенного ребенка с низкой оценкой по шкале Апгар был проведен ROC-анализ (Рисунок 108 и Таблица 95).

Таблица 95 – Площадь под ROC-кривой длительности БП у недоношенных детей, родившихся с низкой оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте жизни

Площадь	Стд. ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% Доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,502	0,040	0,005	0,524	0,680

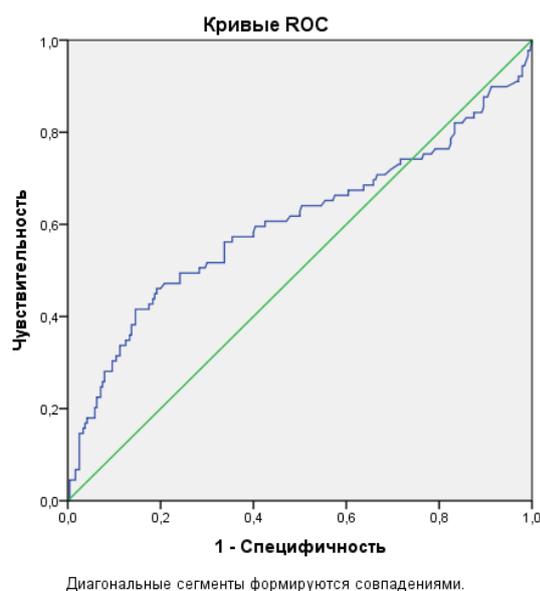


Рисунок 108 – ROC-кривая длительности БП у недоношенных детей, с низкой оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте жизни

Проведенный ROC-анализ наглядно показывает невысокую информативность показателя длительности БП для прогнозирования рождения недоношенного ребенка с низкой оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте жизни: прогностическая модель, построенная с использованием показателя длительности БП, обладает неудовлетворительным качеством модели (площадь под кривой 0,5-0,6).

Длительный БП считается фактором риска восходящего инфицирования последа и новорожденного. Длительность БП при наличии восходящего инфицирования последа у родильниц после преждевременных и срочных родов представлены в Таблицах 96 и 97. В первом варианте группировки, в основную группу вошли родильницы с восходящим инфицированием последа, в контрольную – без восходящего бактериального инфицирования, во втором варианте, в основную группу вошли пациентки с восходящим инфицированием последа третьей (плодовой) стадии, в контрольную – без восходящего инфицирования и с восходящим инфицированием первой и второй стадии.

Таблица 96 – Длительность БП у родильниц с восходящим инфицирование последа после срочных родов

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	Статистическая значимость
Восходящее инфицирование последа	n=4427	n=7235	
Длительность БП (в минутах)	358,76±345,36	238,93±249,62	p=0,001
Восходящее инфицирование последа III стадии	n=655	n=11007	
Длительность БП (в минутах)	438,16±446,53	238,96±249,97	p=0,005

Таблица 97 – Длительность БП у родильниц с восходящим инфицирование последа после преждевременных родов

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	Статистическая значимость
Восходящее инфицирование последа	n=321	n=359	
Длительность БП (в минутах)	1926,80±7860,71	780,89±5076,71	p=0,004

Восходящее инфицирование последа III стадии	n=52	n=628	
Длительность БП (в минутах)	1532,53±4673,43	778,69±5069,74	p=0,094

Для определения возможности использования показателя длительности БП в прогнозировании рождения доношенного ребенка с инфицированием последа третьей стадии был проведен ROC-анализ (Рисунок 109 и Таблица 98).

Таблица 98 – Площадь под ROC-кривой длительности БП у родильниц после срочных родов с восходящим инфицированием последа III стадии

Площадь	Стд. ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% Доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,536	0,011	0,000	0,613	0,658

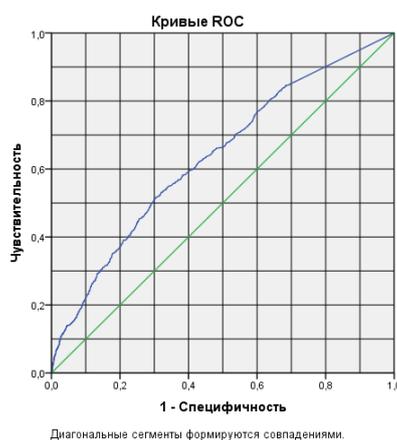


Рисунок 109 – ROC-кривая длительности БП у родильниц после срочных родов с восходящим инфицированием последа III стадии

Проведенный ROC-анализ наглядно показывает невысокую информативность показателя длительности БП для прогнозирования рождения доношенного ребенка

восходящим инфицирование последа третьей (плодовой) стадии: прогностическая модель, построенная с использованием показателя длительности БП, обладает неудовлетворительным качеством модели (площадь под кривой 0,5-0,6).

Для определения возможности использования показателя длительности БП в прогнозировании рождения недоношенного ребенка с инфицированием последа III стадии также был проведен ROC-анализ (Рисунок 110 и Таблица 99).

Таблица 99 – Площадь под ROC-кривой длительности БП у родильниц после преждевременных родов с восходящим инфицированием последа III стадии

Площадь	Стд. ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% Доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,671	0,043	0,000	0,587	0,755

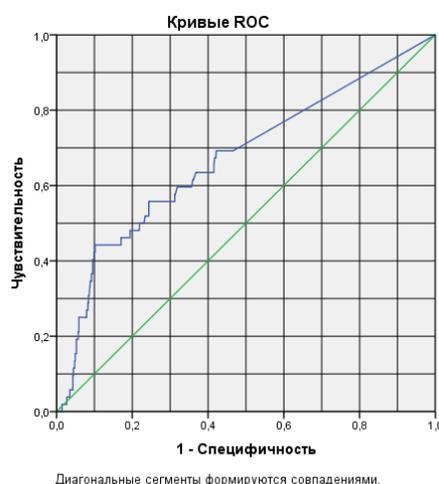


Рисунок 110 – ROC-кривая длительности БП у родильниц с наличием и отсутствием восходящего инфицирования последа III стадии после преждевременных родов.

Проведенный ROC-анализ наглядно показывает умеренную информативность показателя длительности БП для прогнозирования восходящего инфицирования

последа третьей стадии: прогностическая модель, построенная с использованием показателя длительности БП, обладает средним качеством модели (площадь под кривой 0,6-0,7).

Соответственно, была поставлена цель определить оптимальный порог отсечения (optimal cut-off value), который нужен для того, чтобы относить определенное числовое значение длительности БП к одному из двух классов: высокому или низкому риску восходящего инфицирования последа III (плодовой) стадии, что свидетельствует об инфицировании плода, при преждевременных родах. Таблица координат ROC-кривой (позволяет более точно избрать сочетание чувствительности – 0,692 (69,2%) и 1-специфичности – 0,42 (специфичность 0,58 или 57,8%), которые определяют точку отсечения – 53 минуты. В Таблице 100 представлена часть таблицы координат ROC-кривой.

Таблица 100 – Часть таблицы координат ROC-кривой для определения «точки отсечения»

Положительное если больше или равно	Чувствительность	1 - Специфичность
-1,0000	1,000	1,000
.	.	.
44,5000	,692	,424
53,0000	,692	,422
54,5000	,673	,420
.	.	.
109487,0000	,000	,000

То есть, при анализе риска восходящего инфицирования последа третьей (плодовой) стадии при недоношенной беременности классификация, разработанная с применением ROC-кривой наглядно показывает, что высокий риск инфицирования плода возникает при длительности БП более 53 минут, что, учитывая среднее качество модели, делает целесообразным назначение

антибактериальных препаратов при недоношенной беременности в момент диагностики ПИОВ.

Резюме:

1. При недоношенной беременности ребенок с низкой оценкой по шкале Апгар на вне зависимости от наличия или отсутствия выхода мекония в околоплодные воды. То есть, мекониальная окраска околоплодных вод при недоношенной беременности не является прогностически значимым показателем для рождения ребенка с низкой оценкой по шкале Апгар.

2. На основании дискриминантного анализа построена модель прогнозирования риска преждевременных родов. Риск досрочного прерывания беременности повышают низкий рост беременной женщины, возраст более 40 лет, IV и более по счету роды, ОАА. Женщины, имеющие данные факторы должны быть отнесены к высокому риску преждевременных родов и приравнены к пациенткам, имеющим подобный риск по данным комбинированного скрининга в I триместре беременности.

4. Всем женщинам, имеющим высокий риск преждевременных родов, необходимо проводить дополнительное обследование для выявления *Mycoplasma genitalium*/*Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, Human herpesvirus 1, 2, а также посев из ЦК на флору и чувствительность к антибактериальным препаратам для определения патогенной и условно-патогенной микрофлоры.

5. Проведенный дискриминантный анализ позволил выявить беременных группы риска по рождению доношенного ребенка в состоянии асфиксии: многорожавшая женщина (с предстоящими 4 и более родами), с АГ или ГБ, ЗРП и маловодием по данным УЗИ. Женщинам, вошедшим в группу риска необходимо в 37 недель беременности провести дополнительное обследование: посев из ЦК на флору и чувствительность к антибактериальным препаратам для выявления патогенной и условно-патогенной микрофлоры.

6. Риск восходящего инфицирования новорожденного при преждевременных родах повышается при длительности БП более 53 минут, что делает

целесообразным назначением антибактериальных препаратов при ПИОВ при недоношенной беременности в момент диагностики данного состояния вне зависимости от планируемой акушерской тактики.

5.4. Возможности ранней диагностики патологии последа в родовспомогательном учреждении

В настоящее время в практике послеродового патологоанатомического исследования последов существуют 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 [117]. Однако на практике оказывается, что проведение части исследований невозможно тогда, когда в них появилась необходимость, например, иммуногистохимические исследования не могут быть проведены, если уже прошла фиксация препаратов формалином.

Однако, даже при сплошном исследовании последов, результаты проведенного анализа поступают к лечащему врачу спустя несколько дней, а иногда и после выписки родильницы с новорожденным. При этом вне поля зрения акушера-гинеколога, неонатолога и участкового педиатра 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) [371].

Опыт совместной научно-практической работы кафедры акушерства и гинекологии ВМедА имени С.М.Кирова и ЛОПАБ позволяет предложить метод

двухэтапного исследования последов новорожденных. 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. Исследование проводит врач акушер-гинеколог. Достоинствами двухэтапного метода исследования последа является возможность срочной послеродовой оценки его состояния на основании методологических стандартов, органометрических ориентиров и макро-диагностических критериев. Это позволяет обнаружить выраженные признаки воспалительных изменений плодных оболочек и пуповины, а также получить объективные данные о степени компенсаторно-приспособительных реакций плаценты и проявлениях ХПН. Метод не требует специального оборудования, кроме обычных измерительных (электронные весы, линейка) и анатомических (скальпель, пинцет, ножницы) инструментов и может быть использован в родильных домах любого уровня.

Важнейшим условием полноценной макроскопической оценки является раздельное исследование частей последа – плодных оболочек, пуповины и плаценты. При их тщательном внешнем осмотре могут быть выявлены следующие разновидности структурной патологии [117, 256]:

- в плаценте – аномалии развития, инфаркты, анатомические дефекты, избыточное обызвествление, поверхностные гематомы, тромбоз магистральных сосудов хориальной пластины, опухолевые образования;

- в пуповине – аномалии развития, истинные и ложные узлы, аневризмы сосудов, отек, кровоизлияния, гематомы;

- в плодных оболочках - амниальный отек, кровоизлияния.

По окончании внешнего осмотра проводится круговое отсечение плодных оболочек по краю их прикрепления к плацентарному диску и пуповины у места ее прикрепления к хориальной пластине. После этого производятся раздельные органометрические исследования последа: определение массы плаценты, оболочек

и пуповины (с точностью ± 1 г). измерение длины пуповины (с точностью ± 1 см). На основании полученных данных с учетом ранее проведенного взвешивания новорожденного (с точностью не менее ± 5 г) вычисляются комплексные массометрические показатели (Таблица 2).

ППК служит объективным морфометрическим индикатором циркуляторно-метаболического равновесия фето-плацентарной системы и, в условиях нормально протекающей беременности, колеблется в пределах 0,11-0,15. Превышение этого показателя свидетельствует о компенсаторной гиперплазии плацентарной ткани, что характерно для компенсированной стадии ХПН. Снижение ППК говорит о высокой вероятности наличия декомпенсированной ХПН с высоким риском ЗРП и внутриутробной смерти плода.

МПК является интегральным показателем дренажной функции последа и характеризует состояние плодных оболочек, в значительной мере корректирующих объем и состав околоплодной жидкости. В связи с этим нормальный уровень МПК, который колеблется в пределах 0,10-0,13, возрастает по мере нарушения фильтрационных свойств плодных оболочек, достигая максимальных показателей (0,18-0,22) при выраженных формах восходящего бактериального инфицирования последа, протекающего с явлениями экссудативного ХД [116].

ЛМП позволяет производить сравнительную оценку гидрофильных свойств Вартонова студня. В норме ЛМП не превышает 1,0 и значительно возрастает (до 2,0 и более) в условиях острой правожелудочковой недостаточности сердечной деятельности плода (циркуляторный отек пуповины) и при экссудативном фуникулите, обусловленным восходящим бактериальным инфицированием околоплодной среды (воспалительный отек пуповины) [118].

Гематогенное инфицирование плаценты, как правило, не имеет видимых проявлений.

Особую роль двухэтапное исследование последа приобретает у необследованных родильниц, у которых имеется более высокий риск перинатальных потерь. В этом случае исследование последа может быть ранней, и

при этом единственной возможностью диагностики ХПН, инфекционной патологии, а также, проведения дифференциальной диагностики этих состояний (Таблица 101).

Таблица 101- Макроскопические особенности последа при восходящем бактериальном инфицировании и ХПН

Компоненты последа	Вид патологии	
	Восходящее инфицирование	ХПН
Плацента	Нормальные размеры плаценты (ППК 0,11-0,14).	Плацента больше (ППК>0,15) и меньше (ППК<0,11) нормы
Плодные оболочки	Утолщены, отежные мутные (МПК 0,14-0,20)	Умеренный отек, тонкие, блестящие (МПК=0,10-0,14)
Пуповина	Выраженный отек (ЛМП 0,11-0,20)	Умеренный отек (ЛМП< 0,11)

В главе 2.1.4 был представлен анализ антропометрических данных детей основной и контрольной групп (Таблица 20) и массометрические данные исследования последов (Таблица 22). Объединенные данные представлены в Таблице 102.

Таблица 102 - Показатели массы доношенных новорожденных детей и плацент в различных группах

Группа	Основная группа (n=99)	Контрольная группа (n= 357)	Статистическая значимость
Масса новорожденного, г	3174,3±694,4	3424,9±50	p<0,05
Масса плаценты, г	406,2±22,6	452,4±10,57	p<0,05
ППК	0,17±0,009	0,14±0,002	p<0,05
ЛМП	0,84±0,07	0,72±0,03	p<0,001

У пациенток основной группы масса доношенных новорожденных детей и масса плацент статистически значимо ниже, чем в контрольной. ППК в основной группе статистически значимо выше, чем в контрольной, однако распределение ППК в основной и контрольной группах разное: в контрольной группе – стандартное распределение, с максимальной частотой ППК 0,12 и 0,13. В основной группе ППК 0,12 и 0,13 встречаются, наоборот, реже, а ППК 0,1 и менее и 0,16 и более чаще (Рисунок 111).

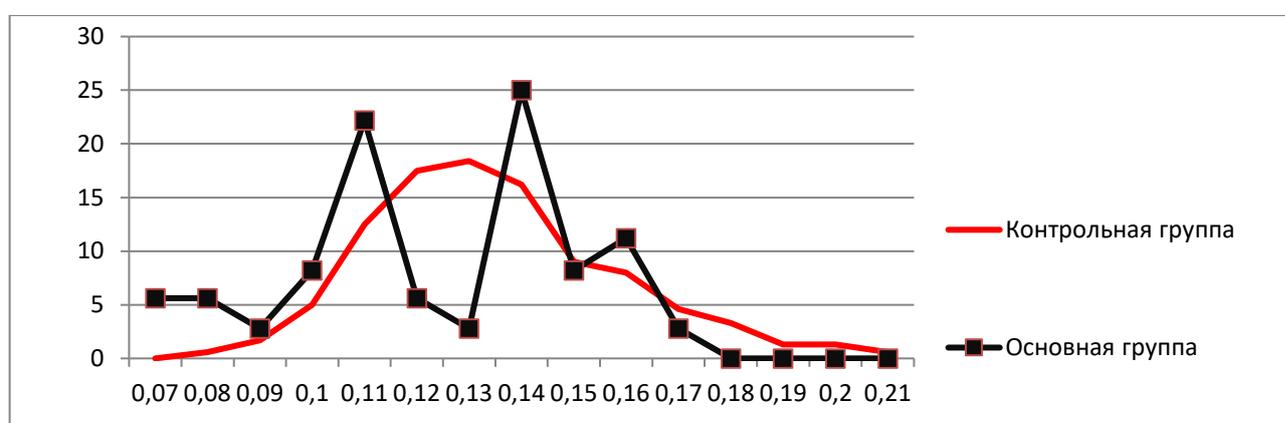


Рисунок 111 – Распределение ППК у пациенток основной и контрольной групп

На основании полученных данных был рассчитан нормативный показатель для доношенных новорожденных: ППК 0,11-0,15.

При анализе массометрических показателей плодово-плацентарного комплекса с целью выявления группы риска перинатальных потерь и формирования группы для проведения экстренного патологоанатомического исследования последа установлено:

1. Большинство детей контрольной группы имеют нормальный вес (97,4%) и нормальный ППК (75,5%).
2. Примерно четверть новорожденных контрольной группы имеют высокий ППК, что статистически значимо не отличается от аналогичных показателей у детей, погибших перинатально. Высокая частота встречаемости в обеих группах

позволяет сделать вывод о том, что высокий ППК является результатом реализации компенсаторно-приспособительных реакций плодово-плацентарного комплекса.

3. Низкий ППК статистически значимо чаще встречается в основной группе и является фактором риска перинатальных потерь, что, вероятно, связано с исходным отсутствием компенсаторных возможностей.

4. Высокий ЛМП, который является признаком восходящего инфицирования последа и застойной кардиопатии, статистически значимо чаще отмечается в основной группе и также является фактором риска перинатальных потерь.

Резюме: выявление при исследовании плаценты в родильном доме низкого ППК и высокого ЛМП необходимо расценивать, как высокую вероятность наличия суб- и декомпенсированной ХПН, а также восходящего инфицирования последа, что резко повышает риск ранней неонатальной смерти. Фиксация данных отклонений служит показанием для проведения срочного гистологического исследования последа и наблюдения за состоянием новорожденного в условиях стационара. Ранняя выписка новорожденного противопоказана до получения результатов гистологического исследования последа и верификации состояния новорожденного.

ГЛАВА 6. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА И РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСА МЕР ПО СНИЖЕНИЮ НЕОНАТАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ, ПРООПЕРИРОВАННЫХ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

В последние годы стремительно развивается такое направление хирургии, как коррекция АР в первые сутки жизни новорожденного. Совершенствуются методики, материалы, фармакологическое обеспечение, предоперационная подготовка и послеоперационное ведение [124, 226, 349, 430]. Однако смертность новорожденных детей в послеоперационном периоде остается высокой, составляя 20% и более [175].

Для разработки комплекса мер по снижению ранней неонатальной и неонатальной смертности было проведено определение факторов риска смерти детей в периоде новорожденности, после оперативных вмешательств проведенных в раннем неонатальном периоде.

В Главе 2.3 был проведен анализ факторов риска неонатальной смерти после операций, проведенных в раннем неонатальном периоде. Факторы риска ранней неонатальной смерти представлены в сводной Таблице 103. Ими являются: АР ССС, МАР, отсутствие пренатально диагностированной АР, большее количество операций, проведенных в неонатальном периоде, отягощенный соматический анамнез у матери (хроническая никотиновая интоксикация, ГБ и АГ, гемоконтактные инфекции, патология мочевыделительной системы и щитовидной железы), ОАА (ЭШМ, хроническое воспаление органов репродуктивной системы, хроническая урогенитальная инфекция, 2 и более аборт у повторнородящей, ХПН при предыдущей беременности, предшествующее родоразрешение путем операции кесарева сечения), особенности течения настоящей беременности (ранний токсикоз, воспалительные заболевания нижнего отдела полового тракта, диагностированные во время беременности Cytomegalovirus и Human herpesvirus 1, 2, Mycoplasma/Ureaplasma, УПМО; угроза прерывания беременности, как

однократная, так и многократная, ОРВИ во время беременности, обострения хронических инфекций, бессимптомная бактериурия, гестационная анемия), особенности УЗ картины (ХПН, ЗРП, многоводие и маловодие, НК по данным доплерометрии); особенности родов и родоразрешения (мекониальная окраска околоплодных вод и роды в тазовом предлежании, более низкая оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте); особенности строения последа (восходящее инфицирование последа II и III стадии, хламидийный ХД, субкомпенсированная и декомпенсированная ХПН).

Таблица 103 – Факторы риска неонатальной смерти после операций, проведенных в раннем неонатальном периоде.

Показатели	Основная группа (n=77)	Контрольная группа (n=287)	Статистическая значимость
Хроническая никотиновая интоксикация	9 (11,7%)	7 (2,4%)	$\chi^2=6,25$; p=0,016
ГБ и АГ	13 (16,9%)	19 (6,6%)	$\chi^2=4,52$; p=0,033
Гемоконтактные инфекции	7 (9,1%)	7 (0,7%)	$\chi^2=7,04$; p=0,010
Патология МВС	14 (18,2%)	2 (0,7%)	$\chi^2=5,85$; p=0,016
Патология щитовидной железы	16 (20,8%)	21 (7,7%)	$\chi^2=7,59$; p=0,007
Хроническое воспаление органов репродуктивной системы	8 (10,4%)	4 (1,4%)	$\chi^2=8,22$; p=0,005
ЭШМ	8 (10,4%)	2 (0,7%)	$\chi^2=10,48$; p=0,001
Уреаплазмоз	5 (6,5%)	-	$\chi^2=8,87$; p=0,005
Хламидиоз	3 (3,9%)	-	$\chi^2=4,39$; p=0,036
2 и более аборт(ов) у повторнородящей	14 (18,2%)	18 (6,3%)	$\chi^2=8,37$; p=0,004
ХПН при предыдущей беременности	2 (2,6%)	-	$\chi^2=7,91$; p=0,005

Предшествующее кесарево сечение	6 (7,8%)	5 (1,7%)	$\chi^2=5,62$; $p=0,017$
Ранний токсикоз	4 (5,2%)	-	$\chi^2=6,76$; $p=0,005$
Воспалительные заболевания нижнего отдела полового тракта при беременности	16 (20,8%)	5 (1,8%)	$\chi^2=18,51$; $p<0,000$
Cytomegalovirus	7 (9,1%)	-	$\chi^2=12,04$; $p=0,001$
Human herpesvirus 1, 2	3 (3,9%)	-	$\chi^2=5,94$; $p=0,014$
Mycoplasma/Ureaplasma	3 (3,9%)	-	$\chi^2=5,94$; $p=0,014$
УПМО	3 (3,9%)	-	$\chi^2=5,94$; $p=0,014$
Угроза прерывания беременности			
- однократная	12 (15,6%)	4 (1,4%)	$\chi^2= 5,87$; $p<0,000$
- двукратная	6 (7,8%)	2 (0,7%)	$\chi^2=20,50$; $p<0,000$
- многократная	8 (10,4%)	-	$\chi^2=8,87$; $p<0,000$
ОРВИ во время беременности	16 (20,8%)	3 (1,1%)	$\chi^2=25,39$; $p<0,000$
Обострения хронических инфекций	7 (9,1%)	2 (0,7%)	$\chi^2=7,19$; $p=0,007$
Бессимптомная бактериурия	4 (5,2%)	-	$\chi^2=7,95$; $p=0,005$
Гестационная анемия			
- легкой степени	17 (22,1%)	11 (3,8%)	$\chi^2=28,42$; $p<0,000$
- средней степени	1 (1,3%)	0	$\chi^2=3,12$; $p=0,078$
ХПН	11 (14,3%)	-	$\chi^2=33,71$; $p<0,000$
НК	7 (9,1%)	2 (0,7%)	$\chi^2=18,06$; $p=0,002$
ЗРП	9 (11,7%)	2 (0,7%)	$\chi^2=0,86$; $p<0,000$
Многоводие	11 (14,3%)	17 (5,9%)	$\chi^2=4,55$; $p=0,033$
Маловодие	5 (6,5%)	4 (1,4%)	$\chi^2=4,29$; $p=0,038$

Мекониальная окраска околоплодных вод	6 (7,8%)	11 (3,8%)	$\chi^2=6,19$; $p=0,013$
Газовое предлежание	5 (6,5%)	3 (1,1%)	$\chi^2=6,56$; $p=0,010$
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте	5,471±2,452 (1-8)	6,515±2,092 (2-9)	$p<0,000$
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте	6,618±2,130 (1-8)	7,695±1,848 (2-9)	$p<0,000$
Восходящее инфицирование			
- второй стадии,	11 (14,3%)	21 (7,3%)	$\chi^2=2,85$; $p=0,267$
- третьей стадии	12 (15,6%)	16 (5,7%)	$\chi^2=6,71$; $p=0,010$
Хламидийный ХД	12 (15,6%)	11 (3,8%)	$\chi^2=11,47$; $p=0,001$
ХПН			
- субкомпенсированная	32 (41,6%)	75 (26,1%)	$\chi^2=4,54$; $p=0,033$
- декомпенсированная	1 (1,3%)	1 (0,4%)	$\chi^2=1,35$; $p=0,246$
Аномалии развития, диагностированные пренатально	40 (65,6%)	215 (90,3%)	$\chi^2=24,75$; $p<0,000$
Аномалии развития ССС	36 (59,0%)	40 (16,8%)	$\chi^2=6,22$; $p<0,000$
МАР	20 (32,8%)	6 (2,5%)	$\chi^2=56,53$; $p<0,000$
Количество операций	2,065±1,681 (1-11)	1,692±1,144 (1-7)	$p=0,024$

Вышеперечисленные показатели, имеющие статистически значимую корреляцию с исходом операций, проведенных в раннем неонатальном периоде, были внесены в обучающую матрицу. После пошагового дискриминантного анализа они были включены в полученную математическую модель. Несмотря на то, что модель построена на основе 5 клинических признаков, выявляемых в течение беременности, она является статистически значимой ($p<0,000$) и обладает высокой прогностической способностью (87,4%). Классификационная матрица, с

результатами классификации новорожденных детей, нуждающихся в оперативном лечении в раннем неонатальном периоде по данным обучающей информации и соотношение этой классификации неонатальной смертностью, представлены в Таблице 104. Специфичность прогноза составила 69,7%, чувствительность - 96,40%.

Таблица 104 - Классификационная матрица.

Исход лечения	%	Смерть новорожденного (прогнозируемая)	Благоприятный исход (прогнозируемый)
% соответственно базе данных		21,2	78,8
Смерть новорожденного (реальная)	96,4	75	2
Благоприятный исход (истинный)	69,7	87	200
Всего:	87,4	162	202

Признаки, включенные в линейную дискриминантную модель прогнозирования послеоперационных потерь, представлены в Таблице 105.

Таблица 105 - Признаки, включенные в линейную дискриминантную модель прогнозирования послеоперационных потерь

Признаки, включенные в модель	Градации, единицы измерения	Код	Значение коэфф. ЛДФ 1	Значение коэфф. ЛДФ 2	Уровень значим коэфф
Воспалительные заболевания полового тракта	Нет – 0, да – 1	X1	0,716	6,537	0,0000
Восходящее инфицирование последа III стадии	Нет – 0, да – 1	X2	1,099	7,006	0,0000
АГ и ГБ	Нет – 0, да – 1	X3	1,028	4,590	0,0016

Хламидийный ХД	Нет – 0, да – 1	X4	0,179	4,459	0,0384
АР выявлены пренатально	Да – 0, нет – 1	X5	0,549	4,02	0,0345
Constant			-0,409	-4,681	-0,4090

Пояснения к таблице 105:

X1 – воспалительные заболевания полового тракта, диагностированные во время беременности (вагинит любой этиологии, бактериальный вагиноз, цервицит),

X3 – АГ, ГБ, диагностированные в анамнезе до беременности, во время беременности, в родах и послеродовом периоде,

X5 – АР верифицированы пренатально, проведен пренатальный консилиум, определена тактика госпитализации и лечения.

Линейные дискриминантные функции для двух групп (основной и контрольной) рассчитываются по формулам:

$$\text{ЛДФ1} = 0,716 * X1 + 1,099 * X2 + 1,028 * X3 + 0,179 * X4 + 0,549 * X5 - 0,409$$

$$\text{ЛДФ2} = 6,537 * X1 + 7,006 * X2 + 4,59 * X3 + 4,459 * X4 + 4,02 * X5 - 4,681$$

Расчет риска: сравнение показателей ЛДФ1 и ЛДФ2 проводится по вышеописанной методике.

Резюме: Дискриминантная модель прогноза послеоперационных исходов у новорожденных, прооперированных в перинатальном периоде основана на 5 параметрах: особенности соматического статуса матерей (АГ и ГБ), пренатальной диагностики врожденного порока развития, особенностях течения беременности (воспалительные заболевания полового тракта) и данных патологоанатомического исследования последов новорожденных (восходящее инфицирование III стадии, хламидийный ХД). Модель обладает достаточно высокой информационной способностью (87,4%) и является статистически значимой ($p < 0,001$).

У всех новорожденных, погибших в периоде новорожденности после операции, выполненной в раннем неонатальном периоде (основная группа четвертого этапа исследования), был проведен анализ причин смерти. Стандартно, при определении

причины смерти указывается один основной диагноз, остальные заболевания являются осложнениями, фоновыми или сопутствующими. При выяснении причины смерти у новорожденных в ряде случаев были диагностированы два конкурирующих диагноза, например: АР или хромосомная аномалия и внутриутробная инфекция. Например, один из вариантов окончательного диагноза звучал следующим образом:

Основное заболевание: Q23.4 Врожденный порок сердца: функционально единый желудочек, гипоплазия левого желудочка, гипоплазия дуги аорты, коарктация аорты, дефект межжелудочковой перегородки.

Сочетанное заболевание: Генерализованная вирусно-бактериальная инфекция с преимущественным поражением печени, головного мозга, легких, желудочно-кишечного тракта и сердца (бактериологически: *Staphylococcus haemolyticus*, иммуногистохимически и вирусологически: Human herpesvirus 1).

Осложнения основного заболевания: ДВС-синдром: ВЖК с прорывом в ткань головного мозга, множественные кровоизлияния во внутренних органах, дистрофические изменения и некроз нефротелия извитых канальцев почки.

Сопутствующие заболевания: экстремально низкая масса тела при рождении. Ателектазы и дистелектазы легких.

В Таблице 106 представлена частота встречаемости основных причин смерти у детей основной группы четвертого этапа исследования. В случае конкурирующего диагноза указаны оба заболевания.

Таблица 106 - Причина смерти новорожденных, прооперированных в перинатальном периоде (n=77)

Диагноз	Количество новорожденных (%)
Аномалии развития	58 (75,3%)
Респираторный дистресс-синдром	6 (7,8%)
Инфекционные причины	46 (59,7%)

Из них:	
Вирусная инфекция	18 (23,4%)
Бактериальная инфекция	3 (3,9%)
Вирусно-бактериальная инфекция	25 (32,5%)

Таким образом, около 60% новорожденных, прооперированных в раннем неонатальном периоде, погибли от инфекционных процессов (вирусного, бактериального, вирусно-бактериального). Инфекционный процесс утяжеляет течение послеоперационного периода и увеличивает количество осложнений основного заболевания и в результате приводит к смерти ребенка в периоде новорожденности. У всех новорожденных, погибших в послеоперационном периоде, был проведен анализ постмортального обнаружения в крови IgG, инфекционного поражения последа, органов и тканей, установленных при патоморфологическом исследовании (Таблица 107).

Таблица 107 - IgG в крови погибших новорожденных (n=77), инфекционный процесс, диагностированный у новорожденных, у матерей во время беременности и инфицирование последа

Показатели	IgG крови новорожденных	Инфекционный процесс		
		При беременности	У новорожденных	В последе
Human herpesvirus 1,2	68 (88,3%)	3 (3,9%)	49 (63,7%)	27 (35,1%)
Cytomegalovirus	61 (79,2%)	6 (7,8%)	15 (19,5%)	-
Toxoplasma gondii	26 (33,8%)	2 (2,6%)	3 (3,9%)	-
Chlamidia trachomatis	10 (13,0%)	1 (1,3%)	7 (9,1%)	8 (10,4%)

IgG к *Chlamidia trachomatis* были выявлены у 13% новорожденных, погибших после проведенного в раннем неонатальном периоде оперативного лечения. При этом, во время беременности данный возбудитель был выявлен только у 1 пациентки. Хламидиоз у нее был пролечен, и далее, ни поражения последа, ни инфицирования плода, ни выявления IgG в крови новорожденного не отмечено. Все признаки, как острого, так и перенесенного инфекционного процесса у плода и новорожденного были верифицированы только у тех детей, у матерей которых во время беременности данная инфекция диагностирована не была. При этом следует отметить, что перенесенная инфекция (IgG в крови новорожденных детей) в 80% случаев вызывает поражение последа (хламидийный ХД), и, далее, в 70% случаев, хламидийное поражение органов и тканей ребенка (пневмония, менингит, энцефалит). Таким образом, полученные данные еще раз подтверждают необходимость обследования беременных женщин на *Chlamidia trachomatis* с учетом высокой частоты поражения последа и плода при наличии инфицирования матери, а также высокой эффективности терапии.

Toxoplasma gondii была выявлена при беременности у 2 (2,6%) пациенток. IgG к *Toxoplasma gondii* определены у 34% новорожденных, что говорит о том, что истинная распространенность токсоплазмоза в популяции беременных женщин гораздо выше, чем выявляется в настоящее время. Однако, следует отметить, что поражение последа не было выявлено ни в одном из проанализированных случаев, а инфекционный процесс у новорожденных – в 4% случаев (не совпадали со случаями выявления токсоплазмоза у беременных женщин). При этом в одном из этих случаев ребенок погиб от генерализованной герпес-токсоплазменной инфекции преимущественным поражением головного мозга, легких, печени, сердца. То есть, при достаточно высоком распространении латентного токсоплазмоза в популяции поражение плода встречается редко, но при этом не исключено заболевание с летальным исходом, что делает целесообразным обследование на *Toxoplasma gondii* только пациенток из групп риска, в том числе тех, новорожденным детям которых предстоит оперативное лечение.

Cytomegalovirus был выявлен при беременности у 8% пациенток. IgG к Cytomegalovirus определены почти у 80% новорожденных, что также говорит о том, что истинная частота инфицирования беременных женщин ЦМВ гораздо выше, чем выявляемая. Цитомегаловирусного поражения последа в исследуемой группе не зафиксировано, тогда как Cytomegalovirus был выявлен в органах и тканях новорожденных детей в 20% случаев. ЦМВ инфекция была установлена как одна из причин смерти у 10 (13%) детей (ВИЧ-ассоциированная инфекция с проявлением других вирусных инфекций (Human herpesvirus, Cytomegalovirus), ЦМВ инфекция с поражением головного мозга, легких, печени, ЖКТ, почек, сердца, слюнных желез). У этих новорожденных смерть наступала от сочетания АР и инфекционных осложнений. Таким образом, необходимо проводить обследование на наличие Cytomegalovirus у беременных женщин, у плодов которых пренатально диагностированы АР, а также новорожденных детей, нуждающихся в оперативном лечении в перинатальном периоде для своевременного решения вопроса о проведении противовирусной терапии.

Human herpesvirus 1 и 2 типа был пренатально выявлен у 4% женщин, что связано с отсутствием рутинного обследования беременных женщин. При этом у 88% новорожденных были выявлены IgG к Human herpesvirus, что косвенно свидетельствует об истинном распространении возбудителя в популяции. Герпетический ХД отмечен в 35%, поражение органов и тканей новорожденных в 64%. Human herpesvirus 1,2 явился причиной смерти у 35 детей (45,5%), единственной причиной смерти – у 10 (13% детей). Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения обследования на Human herpesvirus 1,2 беременных женщин с пренатально диагностированными АР у плода и у новорожденных, нуждающихся в проведении оперативного лечения в перинатальном периоде.

Частота выявления АР у детей при наличии IgG к различным возбудителям представлены в Таблицах 108-111.

Таблица 108 - Частота выявления АР у детей при наличии/ отсутствии IgG к Human herpesvirus 1, 2

Ig класса G	IgG есть (n=68)	IgG нет (n=9)	Статистическая значимость
ССС	37 (54,4%)	3 (33,3%)	$\chi^2=0,82$; p=0,364
Диафрагмальная грыжа	2 (2,9%)	1 (11,1%)	$\chi^2=1,72$; p=0,273
Почек и нарушения обмена веществ	2 (2,9%)	1 (11,1%)	$\chi^2=1,72$; p=0,273
МАР и генетические синдромы	12 (17,6%)	2 (22,2%)	$\chi^2=0,26$; p=0,624

Таблица 109 - Частота выявления АР у детей при наличии и отсутствии IgG к Cytomegalovirus

Ig класса G	IgG есть (n=61)	IgG нет (n=16)	Статистическая значимость
ССС	33 (54,1%)	7 (43,8%)	$\chi^2=0,61$; p=0,267
Диафрагмальная грыжа	2 (3,3%)	1 (6,3%)	$\chi^2=3,29$; p=0,070
Почек и нарушения обмена веществ	2 (3,3%)	1 (6,3%)	$\chi^2=3,29$; p=0,070
МАР и генетические синдромы	11 (18,0%)	3 (18,8%)	$\chi^2=0,03$, p=0,861

Таблица 110 - Частота выявления АР у детей при наличии и отсутствии IgG к Chlamidia trachomatis

Ig класса G	IgG есть (n=10)	IgG нет (n=67)	Статистическая значимость
ССС	7 (70,0%)	33(49,3%)	$\chi^2=1,43$; p=0,234
Диафрагмальная грыжа	-	3 (4,5%)	$\chi^2=0,87$; p=0,391
Почек и нарушения обмена веществ	-	3 (4,5%)	$\chi^2=0,87$; p=0,391
МАР и генетические синдромы	2 (20,0%)	12(17,9%)	$\chi^2=0,02$; p=0,891

Таблица 111- Частота выявления АР у детей при наличии и отсутствии IgG к *Toxoplasma gondii*

Ig класса G	IgG есть (n=26)	IgG нет (n=51)	Статистическая значимость
ССС	17(65,4%)	23(45,1%)	$\chi^2=2,61$; p=0,106
Диафрагмальная грыжа	1 (3,8%)	2 (3,9%)	$\chi^2=0,00$; p=0,974
Почек и нарушения обмена веществ	1 (3,8%)	2 (3,9%)	$\chi^2=0,00$; p=0,974
МАР и генетические синдромы	4 (15,4%)	10 (19,6%)	$\chi^2=0,25$; p=0,622

Статистически значимых различий в частоте выявления АР определенной локализации в зависимости от инфекционного процесса, перенесенного во время беременности, не обнаружено.

Бактериальная флора, полученная в посевах, представлена на Рисунке 112.

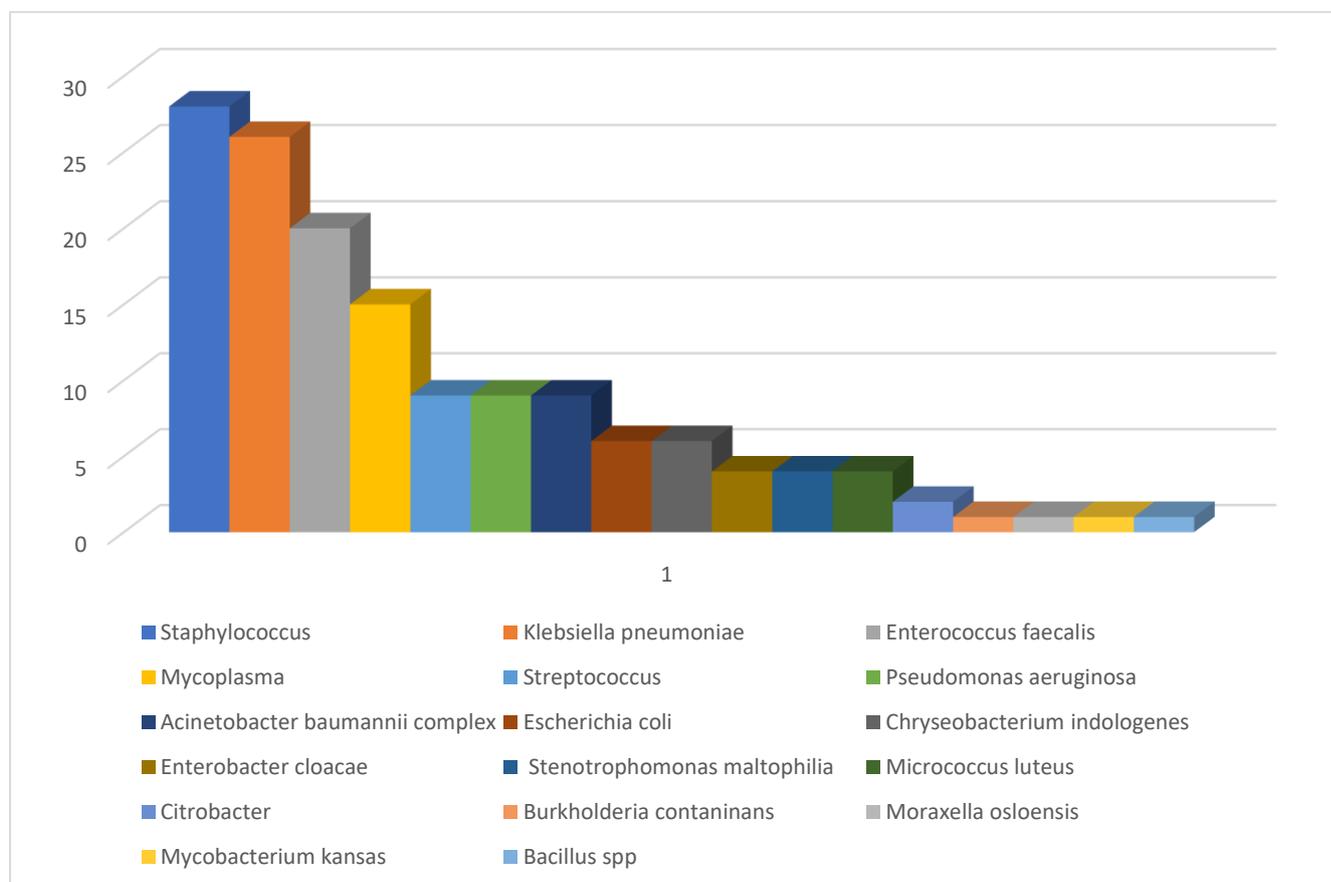


Рисунок 112 – Бактериальная флора, полученная при патологоанатомическом исследовании новорожденных (количество случаев)

Во время патоморфологического исследования новорожденных были выполнены посевы на стерильность крови, а также отпечатков поверхности и из полостей органов (печени, селезенки, бронхов, легких, сердца, головного мозга, кишечника). Семейство Staphylococcaceae было представлено: *Staphylococcus epidermidis*, *aureus*, *warneri*. Семейство Streptococcaceae представлено: *Streptococcus viridans* и *haemolyticus*. Род *Pseudomonas* представлен: *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка) и *putida*. Семейство Mycoplasmataceae представлено: *Mycoplasma pneumoniae* и *genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* и *parvum*.

Наиболее часто при патоморфологическом исследовании новорожденных выявляли инфицирование микроорганизмами семейства Staphylococcaceae, рода *Mycoplasma*, а также *Klebsiella pneumoniae* и *Enterococcus faecalis*. При этом следует отметить, что именно они являлись причиной смерти новорожденных в послеоперационном периоде (Рисунок 113).

Наиболее частой причиной смерти новорожденных в послеоперационном периоде являлись микроорганизмы семейства Staphylococcaceae, рода *Mycoplasma*, а также *Klebsiella pneumoniae* и *Enterococcus faecalis*.

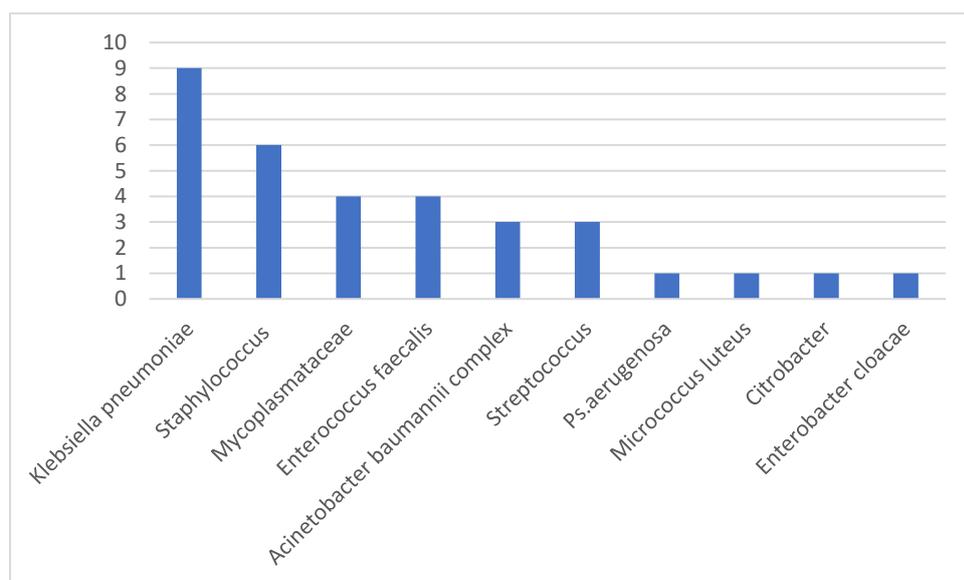


Рисунок 113 – Бактериальная флора – причина смерти новорожденных (количество случаев)

Резюме: Дискриминантная модель прогноза послеоперационных исходов у новорожденных, прооперированных в перинатальном периоде, основанная на 5 параметрах, обладает высокой информационной способностью (87,4%) и является статистически значимой ($p < 0,001$).

Данные, полученные при патологоанатомическом исследовании новорожденных, еще раз подтверждают необходимость обследования беременных женщин на *Chlamidia trachomatis* с учетом высокой частоты поражения последа и плода при наличии инфицирования матери, а также высокой эффективности терапии. При достаточно высоком недиагностированном распространении токсоплазменной и ЦМВ инфекции в популяции, поражение плода встречается редко, но при этом не исключено заболевание с летальным исходом, что делает целесообразным обследование на *Toxoplasma gondii* и *Cytomegalovirus* пациенток из групп риска, в том числе тех, новорожденным детям которых предстоит оперативное лечение. Высокая частота распространенности в популяции, инфицирования последа, тканей и органов плода, а также высокая роль в генезе смерти у новорожденных детей говорят о необходимости проведения обследования на *Human herpesvirus 1* и *2* у беременных женщин из группы риска по перинатальным потерям, а также с пренатально диагностированными АР и у новорожденных, нуждающихся в проведении оперативного лечения в раннем неонатальном периоде.

Наиболее часто у новорожденных, умерших после операций, проведенных в раннем неонатальном периоде, выявлялись микроорганизмы семейства *Staphylococcaceae*, рода *Mycoplasma*, а также *Klebsiella pneumoniae* и *Enterococcus faecalis*, что важно учитывать при проведении антибактериальной терапии в послеоперационном периоде.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

За проанализированный период 2006-2022 гг. в СПб ПС была максимальной в 2012 году (8,6‰), в дальнейшем происходило медленное, но неуклонное ее снижение до 6,49‰ в 2018 году [159]. В ЛО максимальная ПС отмечена в 2014 году - 9,15‰, снижение показателя началось только в 2015 году, в 2017 году ПС составила 6,69‰, с подъемом до 8,1‰ в 2018 году [158]. При анализе структуры ПС следует отметить, что, показатели ранней неонатальной смертности неуклонно уменьшаются, тогда как показатели мертворождений не имеют отчетливой тенденции к снижению: в ЛО вклад мертворождаемости в перинатальную смертность постоянно увеличивался, в начале анализируемого периода составляя около 70%, к 2016 году составив уже около 80% [158]. Данная ситуация аналогична таковой в РФ в целом [135, 355, 357]. Таким образом, по данным и настоящего, и многих других исследований [207, 271, 420], основной резерв снижения ПС - воздействие на количество мертворождений. Одновременно, интересным представляется тот факт, что по данным ВОЗ [562], в развитых странах доля мертворожденных в ПС составляет 45,8%, в развивающихся — 56,1%.

Основную часть мертворожденных в течение всего периода наблюдения составляют новорожденные с массой 2500 г и более: антенатально погибшие доношенные новорожденные без ЗРП (32-61% от всех мертворожденных детей в ЛО и 24-55% в СПб). Подобная ситуация многократно отмечена в литературе [118, 270]. То есть, основной резерв снижения ПС среди мертворожденных находится именно в группе доношенных детей без ЗРП. Это делает необходимым выполнение комплекса мероприятий, направленных на своевременную диагностику страдания плода, в частности, выявления гипоксии в III триместре беременности [21], хотя ряд авторов [270], в том числе эксперты Европейской ассоциации гинекологов и акушеров [489], считают проведение КТГ малоинформативным и рекомендуют использовать в рутинной практике различные шкалы риска перинатальных потерь.

При анализе массы новорожденных детей, погибших в первые 7 суток

внеутробного существования, отмечено, что в структуре ранней неонатальной смертности группа детей с массой 1500-2499 г практически в течение всего периода исследования была либо сопоставима, либо преобладает над группой 1000-1499 г: до 2012 в ЛО 18-42% и 6-27%, в СПб 21-47% и 15-24% соответственно; начиная с 2012 года: в ЛО 3-21% и 6-24%, в СПб 5-26% и 5-13% соответственно. То есть, дети с ожидаемой высокой жизнеспособностью при весе более 1500 г по какой-то причине составляют высокий процент среди ранних неонатальных потерь (по данным отчета ВОЗ 2014 г. [353], шансы на выживание в странах с низким и средним уровнем дохода имеют только 50% детей, рожденных в 34-37 недель) [553]. То есть, наряду с успехами неонатологов по выхаживанию детей с экстремально низкой массой тела, остается проблема смерти потенциально жизнеспособных детей, родившихся с массой более 1500 г. Данный факт противоречит данным ряда авторов о более низкой заболеваемости и смертности детей с массой 1500-2499 г [215, 234, 328, 387, 466], но совпадает с данными исследования других авторов [137] о более высокой смертности именно в группе новорожденных с весом более 1500 г, и требует анализа причин ранних неонатальных потерь в группе новорожденных с массой 1500-2499 г и разработки комплекса профилактических мер.

При сравнении статистических отчетов ЛОПАБ, где многие годы проводился анализ большинства случаев перинатальных потерь в ЛО на основании проведенных патоморфологических, вирусологических, бактериологических, генетических исследований с официальными государственными статистическими документами (статистическая Форма №32, представляемая статистическими службами МИАЦ СПб и ЛО) были получены неоднозначные результаты. Возможно, дело в формальном подходе к статистической отчетности в учреждениях государственной статистики. В соответствии с требованиями к заполнению отчета, причиной смерти может быть только одно (основное) заболевание, также могут указываться осложнения и сопутствующие заболевания, однако они не являются причиной смерти [2]. Примером является

декомпенсированная ХПН, которая по данным ЛОПАБ в течение нескольких лет анализируемого периода являлась ведущей причиной перинатальных потерь. По отчетам МИАЦ ЛО и СПб диагноз «Поражения плода и новорожденного, обусловленные осложнениями со стороны плаценты, пуповины и плодных оболочек» (P02) не устанавливался вообще. Причина такой редкой диагностики в преимущественной верификации основного диагноза, как внутриутробной гипоксии, асфиксии при родах (P20, P21), то есть симптоматических состояний. Эти причины за весь период наблюдения составляли самую значительную группу в структуре перинатальных потерь. К сожалению, проводить анализ и делать выводы на основании подобных отчетов практически невозможно, так как причиной внутриутробной гипоксии и асфиксии при родах могут быть самые разные заболевания: ХПН, инфекционное поражение плода и плаценты, ПОНРП вследствие тяжелой преэклампсии и т.д. [37, 343]. То, что гипоксия и асфиксия, являются симптомом различных заболеваний, а не самим заболеванием отмечают многие авторы [72, 220, 271]. Подобные особенности ведения государственной отчетной документации значительно затрудняют анализ перинатальных потерь и проведение комплекса профилактических мер, в том числе на государственном уровне. К примеру, по данным МИАЦ СПб за 2016-2018 годы, частота симптоматического диагноза «Внутриутробная гипоксия» P20 и «Асфиксия в родах» P21 и случаев, где причина смерти не указана составили почти 90%. Показатели «необъясненных» антенатальных потерь достаточно высоки не только в СПб, ЛО и Российской Федерации, но и во всем мире [317, 532]. Так, если диагноз основан только на клинических данных, причина смерти не указывается в 42%, после проведения аутопсии - в 17%-50%, при этом авторы сходятся в том, что 2/3 клинически неясных потерь плода находят объяснение при проведении вскрытия и исследования плаценты [72, 470, 486, 538]. Zanconato, G. [486] отмечает, что, при дальнейшем совместном анализе полученных результатов акушерами и морфологами, причину смерти можно идентифицировать в подавляющем большинстве случаев. Именно такой подход применялся при составлении отчетов

ЛОПАБ.

При анализе динамики причин смерти в СПб и ЛО за 2006-2018 годы получены следующие результаты: в СПб гипоксия плода и асфиксия новорожденного является причиной более, чем половины перинатальных потерь, с тенденцией к снижению частоты данной патологии в последние годы. Очень заманчиво связать подобную тенденцию с повышением качества медицинской помощи при выявлении гипоксии плода после издания соответствующих руководящих документов [21], тщательностью анализа каждого случая смерти и проведением дополнительных исследований с установлением истинной этиологии перинатальной смерти. Однако, к огромному сожалению, тенденцией к снижению частоты фиксации диагнозов «внутриутробная гипоксия» и «асфиксия при родах» (P20 и P21) связана с увеличением числа случаев, в которых причина перинатальной потери не указана вовсе.

В официальных отчетах МИАЦ СПб и ЛО в течение всего проанализированного периода количество случаев с указанной причиной смерти всегда меньше случаев перинатальной смерти (мертворождений и ранней неонатальной смерти). В результате, в подавляющем большинстве научных трудов из года в год проводится анализ неполной информации, указывается на высокую частоту неуточненных причин перинатальной смерти [72, 207, 260, 271]. Данная проблема уже поднималась рядом авторов, которые указывали на несовершенство статистических отчетов, невозможность использовать их для анализа причин смертности и разработки профилактических мер, а также на необходимость применения комплексного подхода в определении причины смерти, в частности использование данных патологоанатомического, бактериологического, иммуногистохимического и других исследований, с дальнейшим проведением систематического анализа [72, 308, 424, 549, 561].

В отчетной Форме №32 имеется пункт «респираторные нарушения у новорожденных, возникшие в перинатальном периоде» (P22-P28). К сожалению, сюда входят не только респираторный дистресс-синдром (P22) и неонатальные

аспирационные синдромы, но и врожденная пневмония (P23), которую более логично рассматривать в разделе инфекционных болезней, в случае выявления вирусной или бактериальной этиологии, или как проявление внутриутробной гипоксии/асфиксии в родах, при наличии аспирации мекония.

Таким образом, для обеспечения возможности проведения анализа перинатальных потерь необходимо изменить структуру статистических отчетов, обязав организации во всех случаях указывать причину перинатальной смерти, по возможности исключив диагноз внутриутробной гипоксии, асфиксии в родах, отдавая предпочтение этиологическому диагнозу, объясняющему патогенез возникновения гипоксии/асфиксии. Параллельно, необходимо проводить мероприятия по профилактике, своевременной диагностике и лечению хронической и острой внутриутробной гипоксии плода. Своевременной диагностике способствуют КТГ и доплерометрические исследования, которые, в зависимости от акушерской ситуации необходимо проводить в третьем триместре беременности 1 раз в 2 недели и чаще [21].

Необходимо, чтобы в отчетной документации как причина смерти указывалась этиологическая патология, в частности инфекционные заболевания, плацентарные нарушения, АР и т.д. Эти причины являлись самыми частыми по данным отчетов ЛОПАБ и редкими по отчетам МИАЦ СПб и ЛО: плацентарные нарушения встречались по данным ЛОПАБ примерно в 30% (11-44%), по данным МИАЦ СПб и ЛО не более, чем в 1-2%. Подобная разница в частоте установления данного заболевания в качестве причины смерти лежит в методологии постановки диагноза. Во время патологоанатомического исследования диагноз хронической плацентарной недостаточности как причины смерти, устанавливается или подтверждается при выявлении гипоксической кардиопатии (гетерогенной группы заболеваний миокарда, не связанных с ишемической болезнью сердца, системной или легочной гипертензией, а также с врожденными или приобретенными пороками сердца) [262]. Данная патология развивается при длительно существующей гипоксии при ХПН, а при декомпенсации служит причиной смерти

плода и новорожденного [49, 114, 184, 310, 332, 333, 366, 447, 463]. При этом, наличие изменений только в плаценте (сосудистая недостаточность плаценты с увеличением числа синцитиальных узлов, геморрагический эндovasкулит, патологическая незрелость ворсинчатого дерева, облитерирующая ангиопатия стволых ворсин, инфаркты плаценты и т.д.), для патологоанатомов не служат обоснованием ХПН как причины смерти, так как патологические изменения плаценты, характерные для ХПН, описанные в разные годы разными авторами, впоследствии были расценены другими авторами, как компенсаторно-приспособительные изменения и поставлены под сомнение, как причины летального исхода [72, 107, 500]. То есть, для того чтобы установить диагноз P02.2 «Поражения плода и новорожденного, обусловленные неуточненными и другими морфологическими и функциональными аномалиями плаценты» недостаточно выявить патоморфологические признаки ХПН, необходимо определить признаки страдания плода: ЗРП и изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Именно гипоксическая кардиопатия, как результат ХПН, и будет непосредственной причиной смерти. Акушеры устанавливают диагноз ХПН внутриутробно или сразу после родов на основании ЗРП, а также признаков гипоксии, пассажа мекония и маловодия [38, 324]. При этом, даже в национальном руководстве по акушерству [37, 38] есть определенные несоответствия: с одной стороны, диагноз ХПН устанавливается на основании ЗРП, с другой стороны – ЗРП осложняет ХПН только в 50-60% случаев; с одной стороны, перинатальная смертность у женщин с ХПН при недоношенной беременности достигает 50%, с другой стороны встречается при невынашивании до 77%. То есть, исходя из национального руководства, «включающего в себя всю основную информацию, необходимую врачу для непрерывного последилового образования» [37, 38], в течение ряда лет имеет место недооценка вклада ХПН в перинатальные (в основном, антенатальные) потери, которые, что крайне важно, являются предотвратимыми [433]. Возможно, мнение о высокой частоте ХПН основано на гипердиагностике данного состояния врачом-акушером, который, зачастую, диагностирует декомпенсированную ХПН

(чаще как сопутствующую) всем плодам, погибшим антенатально, на основании данных, приведенных в главе «Плацентарная недостаточность» Национального руководства по акушерству [37, 38]. В результате, с одной стороны, имеет место крайне важная и часто встречающаяся патология последа, как предотвратимая причина перинатальных потерь [96, 357, 451], с другой стороны - немаловажная проблема гипердиагностики [289, 324, 389].

За анализируемый период частота определения инфекционных болезней, специфичных для перинатального периода, как причины смерти в СПб практически не изменилась, составляя в разные годы от 1 до 12%. В ЛО данная патология претерпела значительные изменения: за первые 10 лет наблюдения произошло переосмысление роли инфекций, их выявление выросло примерно в 10 раз, став установленной причиной как антенатальной, так и ранней неонатальной смерти. Согласно мировой тенденции, изменился подход к трактовке и диагностике ряда состояний у плода (аритмии, сердечной недостаточности, АР сердца), появился посмертный диагноз «вирусный антральный миокардит», объясняющий поражение водителя ритма в правом предсердии различными вирусами: Human herpesvirus 1, 2, Cytomegalovirus, Primate erythroparvovirus 1, Enterovirus [18, 19, 211, 359, 487]. Методология диагностики внутриутробных миокардитов [18] была широко внедрена в практику всех патологоанатомических отделений ЛО. Дальнейшее снижение в 3 раза частоты встречаемости внутриутробных инфекций, как причины перинатальной потери в ЛО объясняется внедрением системы выявления (обследование беременных женщин на наличие антител к Human herpesvirus 1, 2 и Cytomegalovirus, с определением индекса avidности) и проведения противовирусной терапии во втором триместре беременности [20, 169, 172, 319, 360]. В СПб методика диагностики миокардитов, в частности вирусных, не внедрена, соответственно диагностика данной патологии встречается значительно реже, что препятствует принятию организационных мер по снижению предотвратимых перинатальных потерь инфекционного генеза [98, 210, 259, 354].

По данным отчетов МИАЦ оценить вклад конкретного вируса и конкретной

локализации поражения в генез перинатальных потерь невозможно. Отчет основан на шифре нозологической формы по МКБ-Х, соответственно есть возможность указать либо этиологию (один микроорганизм), либо локализацию (один орган). При наличии установленной локализации и верифицированного одного или нескольких возбудителей нет возможности отражать эти данные в отчете. Соответственно, чем лучше поставлена диагностика проблем, связанных с внутриутробным инфицированием, тем чаще в отчетах фиксируется «Внутриутробная инфекция неуточненная», хотя многие авторы подчеркивают важность диагностики именно сочетанного вирусно-бактериального поражения, как фактора, ухудшающего прогноз [61, 109, 232, 442]. Кроме того, внутриутробная пневмония – заболевание, чаще всего имеющее инфекционный генез, по официальному отчету относится к группе «Респираторные нарушения», что приводит к недооценке важности инфекционного фактора. Соответственно, вклад инфекционных процессов различной этиологии и локализации нуждается в оценке и пересмотре, что и было выполнено в работе.

При анализе отчетов ЛОПАБ отмечено, что единственный микроорганизм, который из года в год присутствует в перечне причин перинатальных потерь - Human herpesvirus 1. Также достаточно часто выявляются Cytomegalovirus и бактерии, вызывающие различные инфекционные заболевания, вплоть до сепсиса новорожденного (P36), что совпадает с данными многих авторов [103, 177, 238, 266, 319, 390, 412, 443]. По полученным данным, восходящее бактериальное воспаление последа встречается при перинатальных потерях в 3 раза чаще, гематогенное вирусное поражение в 4 раза чаще, бактериально-вирусное поражение почти в 10 раз чаще чем у пациенток без перинатальных потерь. То есть, при сочетании бактериальной и вирусной инфекции последа повышается риск фатального исхода, наиболее вероятный сценарий по данным патологоанатомического исследования - присоединение бактериальной инфекции к имеющемуся вирусному поражению плаценты. Резервом снижения перинатальных потерь является проведение вирусологического исследования в I и III триместрах беременности и

бактериологического исследования - посева из ЦК на флору - в III триместре беременным группы риска [6, 20].

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного не является ведущей причиной перинатальных потерь ни в ЛО, ни в СПб, однако, несмотря на абсолютную предотвратимость, обуславливает перинатальную смерть, по данным разных авторов в 1,5-7% случаев [69, 92, 146, 174, 456]. Для борьбы с этой патологией разработана система профилактики резус-сенсibilизации, как основной причины развития гемолитической болезни плода и новорожденного: исключение переливания инорезусной крови, профилактика аборт, применение антирезусного иммуноглобулина [14, 304, 456]. В СПб пик данной патологии отмечен в 2006 году (2%), тогда как в ЛО в 2013 году (3%), что чрезвычайно важно, так как причина предотвратима при адекватном проведении санитарно-просветительной работы среди населения, которая должна затрагивать в том числе и проблемы курения, употребления алкоголя и наркотических средств – вредных факторов влияния на плод, которые за время наблюдения крайне редко являлись причиной перинатальной смерти, хотя все перечисленные вредные привычки статистически значимо чаще встречаются у женщин с перинатальными потерями [308, 315, 330, 391, 402].

В течение многих лет в России существует понятие «беременность высокого риска». Около 40 лет назад [322] в Советском Союзе была создана таблица «Факторы риска во время беременности и в родах», усовершенствованием которой занимались многие авторы [200, 342, 405, 434]. В работе была проведена оценка возможности прогнозирования перинатальных потерь с помощью вышеуказанной таблицы. Особенностью использования таблицы "Факторы риска во время беременности и в родах" является оценка параметров строго в баллах, без учета количественных показателей. То есть, все признаки, в том числе количественные, сначала переводятся в качественные (например, возраст 36 лет соответствует группе «возраст 35-39 лет»), а затем каждой группе присваивается балльной оценке («возраст 35-39 лет» - 3 балла). При анализе таблицы было определено, что у

беременных основной и контрольной группы распределение по группам мало-среднего-высокого риска не имеет статистических различий кроме одного: более высокая частота высокой степени риска по данным акушерско-гинекологического анамнеза.

При анализе отдельных факторов акушерско-гинекологического анамнеза в настоящем исследовании отмечено, что, частота аборт перед первыми родами статистически значимо не различалась. Возможно, это связано с тем, что первородящие женщины, имеющие в анамнезе искусственный аборт, относятся к группе риска, что заставляет врача относиться к ним с повышенным вниманием. Этот факт противоречит общепринятому мнению об увеличении количества осложнений, в том числе и перинатальных потерь, у женщин, прервавших первую беременность [85, 205, 251, 367, 418, 445], хотя зарубежные авторы [511, 530] опровергают это утверждение и не выявляют статистически значимых различий в показателях перинатальной заболеваемости и смертности у детей первородящих женщин, рожденных как от первой беременности, так и от повторных. Также, в ранее проведенных исследованиях подтверждаются полученные данные о факторах риска перинатальных потерь: преждевременных родах [50, 57, 267] и мертворождении [50, 57, 98, 246] в анамнезе, рождении детей с АР [402]. В проведенном исследовании частота бесплодия, в том числе длительного, статистически значимых различий не имела, хотя ряд авторов, отмечают бесплодие, как фактор риска перинатальных потерь [308]. Операции на матке, в том числе предшествующее родоразрешение путем операции кесарева сечения, также не имели статистически значимых различий, что не противоречит ранее проведенным исследованиям [29, 98, 248, 265], в которых отмечалось увеличение частоты перинатальных потерь только при разрыве матки по рубцу, что в настоящее время встречается нечасто. За последние 40 лет несколько утратили свою актуальность в генезе перинатальных потерь аномалии развития матки и ИЦН, которые в настоящее время чаще либо подлежат коррекции, либо приводят к прерыванию беременности до сроков жизнеспособности (22 недели) [98, 290, 351].

При расчете риска перинатальных потерь на основании раздела «экстрагенитальная патология» таблицы «Факторы риска во время беременности и в родах» статистически значимых различий между основной и контрольной группами не получено. Многие исследователи в своих работах разных лет отмечают высокую частоту осложнений беременности при различных экстрагенитальных заболеваниях: ССС [417, 422, 463], МВС [272, 291, 395, 463] специфических инфекциях [236, 320], нарушениях свертываемости крови [40]. В других работах [246] приводятся данные об отсутствии влияния нарушений свертываемости крови на перинатальные потери. По данным проведенного исследования нарушения свертываемости крови являются фактором, снижающим вероятность перинатальных потерь, и статистически значимо чаще встречающимся у пациенток контрольной группы.

В пункте «хронические специфические инфекции» указан токсоплазмоз, однако в настоящее время принята точка зрения, что при выявлении иммуноглобулинов класса G в первой половине беременности диагностируется носительство токсоплазмоза, что не требует дальнейшего наблюдения и лечения [274]. То есть, в данной оценочной системе активный гепатит С высоким перинатальным риском [320] и носительство иммуноглобулина класса G к токсоплазме имеют одинаковый балл риска перинатальных потерь. Еще один пункт, который статистически значимо чаще встречался в контрольной группе – «миопия и другие заболевания глаз». В настоящее время связь миопии и перинатальных потерь сомнительна [411].

Взяв за основу идею вышеуказанной таблицы, после изучения всех возможных факторов, влияющих на течение беременности и родов, был проведен анализ социального статуса, экстрагенитальной патологии, гинекологического и акушерского анамнеза, антропометрических данных, течения беременности и данных проведенного обследования и проанализирована их связь с перинатальными потерями.

В результате проведенного сравнительного анализа вышперечисленных

показателей у пациенток с перинатальными потерями и без перинатальных потерь были получены результаты, которые согласуются с данными ранее проведенных исследований. Так, в данном исследовании факторами риска перинатальных потерь были следующие показатели, отмеченные ранее в литературе: отсутствие официального места работы [403, 437], незарегистрированный брак [89, 437], низкий уровень образования [235, 350, 398, 437], вредные привычки: курение [52, 350, 361, 373], употребление алкоголя [264, 361, 437] и наркотических веществ [361, 398, 437]. Также, факторами, влияющими на перинатальные потери, являются: более поздний возраст менархе [31], хотя по данным других авторов [266] данный показатель не имеет существенного значения; раннее начало половой жизни [403]; большое количество беременностей в анамнезе [90, 403], тогда как первая беременность статистически значимо чаще заканчивается без перинатальных потерь [89]. Паритет родов также влияет на перинатальные потери: первые роды статистически значимо чаще имеют положительный исход [266], хотя по данным ряда авторов, именно первые роды чаще заканчиваются перинатальной потерей [391, 405, 518]. С литературными данными совпадает и то, что в группе с перинатальными потерями статистически значимо чаще встречаются третьи и последующие роды [245, 391, 437]. Также, одним из важнейших факторов риска являются низкий рост, ожирение и повышенный ИМТ [244, 398, 504, 519], при этом недостаток массы, которой также уделяют внимание ряд авторов [206, 410], по данным настоящего исследования не повышал риск перинатальных потерь.

По ряду сравниваемых факторов были получены, на первый взгляд, парадоксальные результаты. Так, беременные из основной группы при постановке на учет в ЖК более чем в 2 раза чаще считали себя «здоровыми», этот факт, также как парадоксальный, уже был отмечен в литературе [89]. В контрольной группе чаще отмечались патологические состояния, которые не имеют выраженного клинического проявления и выявляются только во время диспансерного осмотра или прегравидарной подготовки, роль которой в профилактике перинатальных потерь отражена в литературе [311]. В основной группе, как многократно отмечено

в литературе, статистически значимо чаще выявлялись следующие заболевания: сахарный диабет [36, 181, 361, 391], патология ССС [193, 196, 403, 417], ГБ и АГ [391, 398, 516, 545], гемоконтактные инфекции [77, 153, 221, 257, 320, 391]. У пациенток контрольной группы статистически значимо чаще встречалась неинфекционная генитальная патология: миома матки, полипы эндометрия и ЦК, эндометриоз, опухолевидные заболевания и доброкачественные опухоли яичников (они же статистически значимо чаще получали хирургическое лечение по поводу вышеперечисленных заболеваний), что противоречит данным большинства авторов [196, 320, 391], но отмечено в ранее проведенных работах [90]. Инфекционная генитальная патология (эндометриты, кольпиты, вульвиты, бактериальный вагиноз, цервицит и бартолинит), а также инфекции, передаваемые преимущественно половым путем, встречались статистически значимо чаще в основной группе, что соотносится с данными более ранних работ [98, 153, 404, 464]. Отдельного внимания заслуживает ЭШМ, которая статистически значимо чаще выявлялась в контрольной группе и именно в этой группе почти в 4 раза чаще проводилось лечение данной патологии. То есть, своевременное выявление и лечение ЭШМ может являться профилактикой перинатальных потерь инфекционного генеза [153, 393].

Традиционно фактором риска перинатальных потерь считается возраст первородящей женщины более 30 лет – в течение многих лет в Советском Союзе и, далее, в Российской Федерации устанавливался диагноз «Первородящая старшего возраста» [120, 380, 398], отсутствующий в МКБ-Х. Однако, по данным настоящего исследования, возраст пациенток основной группы на момент постановки на учет по беременности был статистически значимо ниже, чем в контрольной. Соответственно, фактором риска является возраст менее 18 лет (в основной группе юных первородящих в 7 раз больше), что соотносится с данными многих исследований [94, 147, 209, 261, 350, 451].

Также, факторами риска перинатальных потерь считаются аборты (особенно перед первыми родами) [89, 403], неразвивающиеся и внематочные беременности

[188], осложненное течение беременности и родов [89, 154, 455], оперативное родоразрешение в анамнезе [396, 508, 550], хотя имеют место и противоположные мнения о значимости предшествующих операций на матке [309]. В настоящем исследовании статистически значимых различий по вышеперечисленным параметрам выявить не удалось.

Беременные контрольной группы более «дисциплинированы»: они статистически значимо раньше встают на диспансерный учет по беременности, имеют большее количество явок к акушеру-гинекологу за время диспансерного наблюдения, более четко соблюдают рекомендации по обследованию, что согласуется с мнением многих исследователей, относящих вышеперечисленные показатели к факторам, снижающим риск перинатальных потерь [98, 201, 225, 308], хотя и опровергается в ряде других исследований [89, 403]. Из осложнений беременности повышающими риск перинатальных потерь явились следующие заболевания, ранее отмеченные в литературе: ранний токсикоз легкой и средней степени тяжести [89, 403], повышение уровня билирубина и «печеночных проб» (АЛТ, АСТ, ЛДГ и щелочной фосфатазы) [75, 472, 152, 331], патология обмена углеводов от нарушения толерантности к глюкозе до ГСД [36, 87, 361, 391, 398], выявление АР и МХА при проведении скринингового УЗИ [96, 119, 201, 210, 308], воспалительные заболевания полового тракта (вагинит, бактериальный вагиноз, вульвит, цервицит) [98, 153, 403, 464], особенно при сочетании трех и более возбудителей [446], угроза прерывания беременности (особенно многократная – 3 раза и более) [42, 90, 96, 245, 308], гемоконтактные инфекции и сифилис [204, 247, 299, 379]. Причем следует отметить, что фактором риска является не только сифилис, диагностированный при данной беременности, но и перенесенный в анамнезе, что уже было отмечено в литературе [98, 341]. Еще одним фактором риска перинатальных потерь является резус-отрицательная принадлежность крови, причем не только при наличии титра антител, но и без титра антител, что, также, было отмечено ранее [98, 297, 298, 435].

В настоящее время очень большое значение придается различным изменениям

гемостаза, в том числе тромбофилиям [33, 40, 43, 108, 188, 241, 455], однако в настоящем исследовании статистически значимых различий в группах сравнения получено не было. Аналогично не было различий в частоте выявления бессимптомной бактериурии, микрогематурии, гестационного пиелонефрита, что противоречит данным одних исследователей [90, 190, 201, 245, 391, 394, 498], но согласуется с данными других [57], а также в частоте выявления роста бактерий из носоглотки.

Также факторами риска перинатальных потерь являются токсические воздействия на организм матери и плода во время беременности (употребление героина, метадона, алкоголя, в том числе его суррогатов, лекарственных средств, направленных на прерывание беременности) [98, 361, 398, 437], а также травматизация женщин во время данной беременности (автотравмы, ожоги, несчастные случаи) [54, 281, 282, 460].

Риск перинатальной потери значительно повышается при наличии ИЦН [30, 39, 78, 180, 427, 477, 480, 484, 544]. По данным настоящего исследования использование АРП не имело статистически значимых различий в группах сравнения, тогда как наложение циркулярного шва на шейку матки в различных модификациях статистически значимо чаще встречалось в основной группе. Такой метод лечения, как сочетание наложение шва на шейку матки с АРП, встречался только в основной группе. Результаты настоящего исследования противоречат данным исследований, в которых, несмотря на выявленные осложнения и, зачастую, неэффективность лечения, не отмечено перинатальных потерь ни при использовании АРП [95], ни при проведении церкляжа, ни при сочетании данных методик [179, 276, 426, 449, 468, 481, 515].

При анализе инфекционной пораженности беременных было выявлено, что ряд микроорганизмов (*Ureaplasma parvum/Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis/Mycoplasma genitalium*, Human herpesvirus 1, 2 и 4, Human papillomavirus) у пациенток основной и контрольной групп встречается с одинаковой частотой, что не противоречит данным о высокой частоте осложненного течения беременности,

но отсутствию связи с перинатальными потерями, приведенным в работах многих исследователей [128, 140, 156, 429, 439]. В других работах [47, 208, 222], приводятся данные о роли вышеперечисленных возбудителей в генезе перинатальной смерти, однако не проводится сравнения с частотой распространения данных микроорганизмов в популяции. Сопоставляется с ранее проведенными исследованиями и статистически значимо более частое выявление у пациенток основной группы: *Trichomonas vaginalis*, *Cytomegalovirus* [52, 140, 142, 167, 496], *Chlamydia trachomatis* [47, 177, 208], *Toxoplasma gondii* [274, 514], и условно патогенных микроорганизмов [51, 142, 370, 431, 517, 554].

В дальнейшем, при ретроспективном анализе результатов гистологического исследования последов и патологоанатомического исследования плодов (с обязательным проведением вирусологического и бактериологического исследований) была определена истинная частота инфекционной пораженности в основной и контрольной группах, при этом, полученные данные полностью согласуются с результатами исследований, проведенных ранее [47, 51, 52, 490, 517, 554, 168, 208, 222, 245, 370, 431]. Как вирусное, так и бактериальное поражение последа в основной группе было диагностировано примерно в 4 раза чаще. При исследовании последов у пациенток основной группы статистически значимо чаще выявлялись *Human herpesvirus 1*, *Cytomegalovirus*, РНК-вирусы, *Primate erythroparvovirus 1*, *Toxoplasma gondii*. Интересным является то, что *Human herpesvirus 2* статистически значимо чаще диагностировался в последах у пациенток контрольной группы.

Крайне важным является вклад в повышение риска перинатальных потерь гипертензивных нарушений во время беременности. При изучении данного вопроса были получены следующие результаты: общая прибавка веса, средние цифры систолического и диастолического давления в группах сравнения статистически значимых различий не имели. Отечный синдром без гипертензии (О12.0 – Вызванные беременностью отеки без гипертензии), а также патологическая прибавка веса статистически значимо чаще встречались в

контрольной группе, хотя ряд авторов [110, 329, 558], отмечают, что патологическая прибавка веса является одним из предикторов перинатальных потерь. Преэклампсия различной степени тяжести диагностировалась у пациенток контрольной группы почти в 2 раза чаще, однако это различие достигалось за счет превалирования преэклампсии легкой степени (O14.0 – Преэклампсия легкой и средней степени). Умеренная преэклампсия (O14.0) в основной группе встречалась в 7 раз чаще. Тяжелая преэклампсия (O14.1 – Преэклампсия тяжелой степени) - более, чем в 4 раза чаще. Все эти согласуются с клиническими рекомендациями [13] и данными многочисленных исследований [52, 88, 89, 303, 396, 435].

Еще один фактор риска перинатальных потерь, отмеченный многими авторами [52, 90, 98, 391, 402] – анемия беременных. В исследовании получены аналогичные данные: уровень гемоглобина во время беременности у пациенток основной группы был статистически значимо ниже, чем в контрольной, у них же статистически значимо чаще диагностировались анемия легкой (более, чем в 2 раза), средней (более, чем в 10 раз) и тяжелой степени (диагностирована только в основной группе).

Ряд авторов выделяют инфекционные заболевания (острые и обострения хронических) как важный фактор риска перинатальных потерь [57, 90, 96, 190, 201, 252, 331]. Это согласуется с данными, полученными в ходе настоящего исследования: острые инфекционные заболевания в основной группе выявлялись в 2 раза чаще, обострения хронических заболеваний – в 3 раза чаще, чем в контрольной. Гестационный пиелонефрит и обострение хронического пиелонефрита встречались в обеих группах сравнения с одинаковой частотой, что согласуется с данными одних исследователей [57], но противоречит результатам большинства исследований [52, 89, 190, 201, 245, 391, 402].

Поперечносуженный таз в основной группе встречался в 1,5 раза чаще, чем в контрольной. Связи анатомически узкого таза с антенатальными потерями в литературе найти не удалось, интранатальные и ранние неонатальные потери чаще связывают с развитием клинически узкого таза не столько при наличии

анатомически узкого таза, сколько при макросомии плода [35, 141].

При анализе результатов УЗИ в III триместре беременности и методов исследования внутриутробного состояния плода (КТГ, доплерометрия, амниоскопия) в основной группе статистически значимо чаще встречались аномалии количества околоплодных вод, аналогично данным ранее проведенных исследований [47, 98, 208, 245]: многоводие в 1,5 раза чаще, маловодие в 6 раз чаще, чем в контрольной. ЗРП (P05 – Замедленный рост и недостаточность питания плода) и «Хроническая плацентарная недостаточность» (P02.2 Поражения плода и новорожденного, обусловленные неуточненными и другими морфологическими и функциональными аномалиями плаценты) во время беременности были диагностированы с одинаковой частотой и в основной и в контрольной группах, что скорее всего, связано с несовершенством определения предполагаемой массы плода [520]: только в 8% случаев масса плода после рождения совпадала с определенной антенатально ($\pm 20\%$). Во время беременности диагноз «хронической гипоксии плода» (P20 «Внутриутробная гипоксия») в контрольной группе выставлялся почти в 4 раза чаще. Данный факт представляет огромный интерес, так как, по данным официальных отчетов МИАЦ СПб и ЛО, именно эта патология является самой частой причиной перинатальных потерь. В этом случае, возможно, следует искать дефекты ведения беременной в ЖК и отделении патологии беременности: не выявленная своевременно хроническая гипоксия приводит к перинатальной потере.

Результаты анализа продолжительности беременности совпадают с данными литературы: у пациенток основной группы беременность более чем в 10 раз чаще заканчивалась преждевременными родами, а срок беременности был меньше, чем в контрольной [46, 52, 89, 267, 491, 512, 513, 527, 547, 556]. Возможно, что с более высокой частотой преждевременных родов связана и статистически значимо более высокая частота родов в тазовом предлежании, что также соответствует данным литературы [89, 183, 237, 249, 321, 453].

При анализе течения родового акта и его осложнений в проведенном

исследовании также получен ряд неожиданных результатов. В частности, не было обнаружено статистически значимых различий в частоте ПИОВ и длительности БП у пациенток основной и контрольной групп, что противоречит данным многочисленных исследований [90, 190, 214, 245]. Данный факт можно объяснить тем, что у рожениц основной группы чаще отмечался как длительный (более 24 часов), так и короткий БП, особенно при преждевременных родах.

При сравнении массы и роста доношенных новорожденных выявлено, что и масса, и рост детей пациенток основной группы статистически значимо меньше, чем в контрольной. Аналогично данным, представленным в литературе, ЗРП у пациенток основной группы была диагностирована почти в 10 раз чаще, чем в контрольной [47, 89, 98, 208, 245, 284, 435].

Было установлено, что большинство акушерских операций и манипуляций (родовозбуждение и родостимуляция, длительная перидуральная анестезия, амниотомия, наложение акушерских щипцов, наложение вакуум-экстрактора) выполнялись в обеих группах с одинаковой частотой, что согласуется с данными литературы об отсутствии тяжелых осложнений данных вмешательств, в том числе влагалищного оперативного родоразрешения [93, 126, 242, 250, 385]. В основной группе статистически значимо выше частота выполнения перинеотомии в связи с более высокой частотой преждевременных родов, при которых в 2006-2018 годах данная манипуляция применялась для сокращения потужного периода в интересах плода [37,38]. Кесарево сечение статистически значимо чаще выполнялось в контрольной группе, что можно объяснить большим количеством диагностированной хронической соматической и генитальной патологии, в том числе вторичного бесплодия и беременностей, наступивших в результате процедуры ЭКО [37,38], а также антенатальной и интранатальной смертью плода в основной группе, что является относительным противопоказанием для оперативного родоразрешения. Данные о более высокой частоте оперативного родоразрешения в интересах плода женщинам из группы высокого перинатального риска согласуется с ранее проведенными исследованиями [150, 187, 214, 227, 243,

305, 363]. Ручное и инструментальное обследование полости матки в 2,5 раза чаще проводилось роженицам основной группы, что можно объяснить более частым формированием нарушений прикрепления плаценты у данных пациенток вследствие имеющегося хронического воспалительного процесса [165, 273]. Вследствие исходной анемии, оперативных вмешательств в III периоде родов и более высокой частоты ПОНРП у пациенток основной группы статистически значимо чаще проводилась гемотрансфузия.

При анализе массометрических показателей последа было выявлено, что масса плаценты при доношенной беременности статистически значимо больше в контрольной группе. ППК у доношенных новорожденных в контрольной группе составлял 0,11-0,14, тогда как в основной группе статистически значимо чаще встречалась и гипоплазия плаценты (ППК 0,1 и менее) и гиперплазия плаценты (ППК 0,15 и более). ЛМП в основной группе статистически значимо выше, чем в контрольной. Подобные показатели объясняются высокой частотой восходящего бактериального инфицирования (фуникулита) у пациенток основной группы и развитием циркуляторного отека пуповины при острой правожелудочковой недостаточности, например, при вирусном атриальном миокардите [118, 313, 372]. Таким образом, при проведении предложенного двухэтапного исследования последа, уже в родильном зале можно определить предикторы постнатального неблагоприятия: ППК ниже 0,1 и выше 0,15, ЛМП выше 1,0.

При исследовании крови родильниц и живорожденных детей на 2-3 сутки послеродового периода были получены противоречивые результаты. Так, уровень лейкоцитов периферической крови у пациенток основной группы был статистически значимо выше, что можно объяснить более часто встречающимся у них воспалительным процессом [223]. Уровень лейкоцитов периферической крови у новорожденных основной и контрольной групп не имел статистически значимых различий. Возможно, это объясняется примерно одинаковой частотой и лейкоцитоза, и лейкопении в основной группе, как следствия бактериальных и/или вирусных инфекций, особенно в сочетании с перенесенной гипоксией [294, 374].

Уровень тромбоцитов у пациенток основной группы статистически значимо ниже, чем в контрольной, также, как и аналогичный показатель у новорожденных основной группы. Уровень гемоглобина у родильниц при стандартном определении на 3 сутки послеродового периода в основной и контрольной группе статистически значимо не различался и составлял в среднем 112-113 г/л. При этом уровень гемоглобина у детей в первые-вторые сутки жизни в основной группе был статистически значимо ниже, так же как и уровень эритроцитов, что можно объяснить формированием внутриутробной анемии в ответ на длительно существующий инфекционный процесс, а также перенесенную гипоксию различного генеза, особенно у недоношенных детей [178, 294, 374]. Уровень глюкозы венозной крови у новорожденных основной группы статистически значимо выше, чем в контрольной, что может быть ассоциировано с системным воспалительным ответом или перенесенной церебральной ишемией [423].

Гематогенное вирусное и восходящее бактериальное инфицирование последа по данным гистологического исследования в 4 раза чаще было выявлено в основной группе, что согласуется с данными проведенных ранее исследований [47, 51, 52, 80, 140, 142, 217, 370, 431, 490, 517, 554]. Аналогично, по данным многих исследователей при перинатальных потерях чаще встречается острая плацентарная недостаточность (ПОНРП, истинный узел и/или тромбоз пуповины) [47, 52, 89, 98, 208, 245, 334]. ХПН по данным патоморфологического исследования в основной группе была диагностирована почти в два раза чаще, однако в большинстве случаев она сочеталась с бактериальным и/или вирусным инфицированием плаценты. Подобные данные соотносятся с ранее проведенными исследованиями [72]. При оценке частоты выявления изолированной ХПН и возможности трактовки данной патологии, как причины перинатальной смерти плода, следует отметить, что в основной группе она выявлялась в 2 раза реже. Однако, данное различие формируется в основном за счет вклада компенсированной ХПН, которая статистически значимо чаще встречается в контрольной группе. Декомпенсированная ХПН в 10 раз чаще диагностировалась в основной группе, а

именно в случаях мертворождений. Соответственно, гипоксическая кардиопатия, как результат декомпенсированной ХПН явилась в 7% случаев причиной перинатальных потерь, что согласуется с данными ранее проведенных исследований [89, 190, 201, 245, 352]. В настоящей работе на основании заключения патоморфологического исследования последа и патологоанатомического исследования плода/новорожденного установлено, что причиной более 60% случаев перинатальных потерь является инфекционная патология: вирусная, бактериальная и вирусно-бактериальная. Около 10% перинатальных потерь вызвано острой сердечной недостаточностью при отслойке плаценты, 7% - РДС-синдром и ВЖК у недоношенных детей, 19% - АР - непредотвратимые перинатальные потери, что согласуется с данными официальной статистики и подтверждается в литературе [134, 258, 347].

Таким образом, основное направление профилактики перинатальных потерь – своевременное выявление и лечение инфекционной патологии. Вероятность фатального исхода наиболее велика при сочетании бактериальной и вирусной инфекции, то есть при присоединении бактериальной инфекции к имеющемуся вирусному поражению плаценты. Из микроорганизмов, выделенных при исследовании последа и плода наиболее часто были обнаружены: Human herpesvirus 1, Cytomegalovirus, *Toxoplasma gondii*, *Chlamydia trachomatis*.

Особенности, выявленные при анализе течения беременности, родов, послеродового периода, гистологическом исследовании последа у пациенток с перинатальными потерями были положены в основу созданной в результате проведенной работы системы прогнозирования перинатальных потерь.

В литературе имеется небольшое количество работ, посвященных факторам риска смерти новорожденного ребенка после операций, проведенных в первые дни после рождения.

В литературе отмечено, что одной из основных причин смерти детей, после операций в раннем неонатальном периоде, являются АР сердца [111, 231, 285, 479, 488], что соответствует данным, полученным в нашем исследовании. Основными

направлениями поиска мер по снижению послеоперационной летальности являются: разработка методик оперативных вмешательств [111, 536, 285, 479, 535], совершенствование анестезиологического пособия [224], уточнение показаний, противопоказаний и схем использования фармакологических препаратов [551, 543], отработка методик ухода за новорожденными [492, 493, 494, 498], в том числе в послеоперационном периоде.

В литературе не удалось найти работ, посвященных изучению микробной пораженности органов и систем новорожденного ребенка, состоянию последа и послеоперационных исходов, однако отмечена связь послеоперационных осложнений с уровнем маркеров системного воспалительного ответа (тромбоцитопения, С-реактивный белок, прокальцитонин) [399, 510, 523].

В литературе отмечены следующие факторы, повышающие риск послеоперационных осложнений в неонатальном периоде [495, 525]: гестационная анемия [444] и АГ [469], наличие ХПН и НК по данным доплерометрии [539], низкие баллы по шкале Апгар при рождении [497], что согласуется с полученными в исследовании данными.

Следует отметить, что в литературе имеется большое количество работ, указывающих на малый гестационный возраст и малую массу тела при рождении как фактор повышения послеоперационной летальности [505, 522, 548], однако полученные в работе данные согласуются с противоположным мнением, также представленным в литературе: статистически значимых различий в гестационном возрасте и массе тела при рождении не отмечено [348].

В литературе есть данные о предпосылках к развитию осложненного течения неонатального периода, которые могут потребовать оперативных вмешательств (НЭК, спонтанная перфорация кишечника) [421, 443, 552]. При этом отмечено, что одним из факторов риска является хориоамнионит в родах [505]. Также есть ряд работ, в которых указано на наличие определенной патогенной микрофлоры у детей, перенесших оперативные вмешательства в периоде новорожденности, без указания их роли в развитии осложнений или летального исхода [121].

В настоящее время во всех родовспомогательных учреждениях осуществляется исследование всех последов с использованием комплексной диагностической методики, включающей макроскопические, органометрические, гистологические, цитологические и лабораторные исследования. Это позволяет выявить инфекционное поражение последа с расширенной этиологической верификацией возбудителя, а также другую плацентарную патологию, в том числе острую и хроническую плацентарную недостаточность [117]. Однако результаты проведенного анализа обычно поступают к лечащему врачу/в послеродовое отделение спустя несколько дней, а чаще всего после выписки родильницы с новорожденным. При этом вне поля зрения акушера-гинеколога, неонатолога и, в дальнейшем, участкового педиатра, нередко остаются начальные проявления восходящего бактериального инфицирования последа, которые могут иметь серьезные клинические последствия в виде послеродового эндометрита у родильницы и различной инфекционной патологии новорожденного (пневмонии, поражения кожи, глаз, омфалита и т.д. вплоть до неонатального сепсиса) [371].

В работе предложен метод двухэтапного исследования последов. Метод включает в себя первоначальное срочное макроскопическое исследование последа в родильном отделении с последующим выделением потока последов для срочного проведения углубленных цитологических, гистологических, патологоанатомических и лабораторных исследований, тогда как основная масса последов по-прежнему направляется в патологоанатомическое бюро в плановом порядке. Достоинством метода является возможность обнаружения выраженных признаков воспалительных изменений плодных оболочек и пуповины, а также проявлений ХПН. На основании проведенного массометрического исследования вычисляются показатели, которые служат основанием для объективной оценки состояния и предварительной диагностики патологических изменений фетоплацентарной системы: ППК, [117], МПК [116], ЛМП [118]. После проведения первого этапа исследования последа в родильном доме были выявлены следующие факторы риска перинатальной патологии: низкий ППК и высокая ЛМП. Данные

показатели служат показанием для проведения срочного гистологического исследования последа, пристального наблюдения за состоянием новорожденного. Ранняя выписка новорожденного противопоказана до получения результатов гистологического исследования последа и верификации патологического состояния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровень ПС является важным показателем, отражающим уровень развития не только медицины, но и социальной сферы, и экономики страны в целом. Одним из способов снижения ПС является своевременное выявление беременности высокого риска для коррекции ведения беременности и родов, решения вопросов о целесообразности дополнительных диагностических, лечебных и профилактических мероприятий, месте и методе родоразрешения. Разработанные в рамках настоящего исследования система прогностических акушерских моделей «Комплекс прогнозирования перинатальных потерь» и модели прогнозирования преждевременных родов, рождения доношенного ребенка в состоянии асфиксии, исходов оперативного лечения в раннем неонатальном периоде, а также предлагаемая методика двухэтапного исследования последа дают возможность сделать еще один шаг к решению этой проблемы.

ВЫВОДЫ

1. Анализ структуры перинатальных потерь за 2006-2022 годы в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, осуществляемый на основании медицинской документации позволяет объективно оценить истинные патогенетические причины смерти не более чем в 37%, поскольку причина смерти в 41-63% формулируется как «отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» (P00-P96), при этом причина смерти внутриутробная гипоксия плода и асфиксия при родах без уточнения патологического состояния, приводящего к развитию данного осложнения регистрируется в 23-83% в Санкт-Петербурге и 36-69% в

Ленинградской области. В то же время по данным патологоанатомических исследований патогенетическая причина смерти верифицируется в 95-100% случаев.

2. Основной причиной перинатальных (антенатальных, интранатальных и ранних неонатальных) потерь является внутриутробная и постнатальная инфекция (вирусная, бактериальная и смешанная вирусно-бактериальная) (более 60%), иными причинами антенатальных потерь является внутриутробная гипоксия плода, вследствие острой плацентарной недостаточности в 11% случаев, гипоксическая кардиопатия, как следствие хронической плацентарной недостаточности в 13% случаев, интранатальных потерь: внутриутробная гипоксия плода, вследствие острой плацентарной недостаточности в 22% и аномалии развития плода в 17%; причинами ранней неонатальной смерти: аномалии развития в 33% и различные патологические состояния у недоношенных детей (респираторный дистресс-синдром, внутрижелудочковые кровоизлияния, некротический энтероколит) (21%). Основными возбудителями инфекционных заболеваний, статистически значимо чаще выявляемыми при перинатальных потерях, были Human herpesvirus 1 (23%), Cytomegalovirus (4%), Chlamydia trachomatis (4%), а также условно-патогенная бактериальная флора (50%).

3. Анализ социально-анамнестических, клинико-лабораторных данных и результатов инструментальных исследований позволил определить спектр факторов риска перинатальных потерь, наиболее значимые из которых: нарушения углеводного обмена ($p < 0,000$), рост условно патогенных микроорганизмов в посевах из цервикального канала ($p < 0,000$), гипертоническая болезнь и артериальная гипертензия ($p < 0,000$), гемоконтактные инфекции ($p < 0,000$), трихомониаз ($p < 0,000$).

4. Разработанная система прогностических акушерских моделей «Комплекс прогнозирования перинатальных потерь» является высокоинформативной (до 94,6%) статистически значимой ($p < 0,000$) и позволяет на основании социально-анамнестических, клинико-лабораторных данных и результатов инструментальных

исследований, с высокой чувствительностью (до 90,5%) и специфичностью (до 99,7%) выделить группу беременных женщин высокого риска по прогнозированию перинатальных потерь.

5. Определены статистически значимые социально-анамнестические и клинико-лабораторные показатели, повышающие риск преждевременных родов: низкий рост беременной женщины ($p < 0,000$), возраст более 40 лет ($p < 0,000$), порядковый номер беременности ($p < 0,000$), артериальная гипертензия ($p < 0,01$), отягощенный акушерский анамнез ($p < 0,000$) и разработана статистически значимая прогностическая модель. Определены статистически значимые социально-анамнестические и клинико-лабораторные показатели, повышающие риск рождения доношенного ребенка в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени были: возраст беременной женщины ($p = 0,001$), гипертоническая болезнь и артериальная гипертензия ($p < 0,000$), наличие задержки роста плода ($p = 0,007$) и многоводия ($p = 0,009$), IV и более по счету роды ($p = 0,005$) и разработана статистически значимая прогностическая модель. Для всех женщин, имеющих высокий риск вышеперечисленных состояний разработан комплекс дополнительных диагностических мер для своевременного назначения этиотропной терапии.

6. Основным показанием к оперативному лечению в раннем неонатальном периоде у детей, погибших в послеоперационном периоде в первые 30 дней жизни были аномалии развития, из которых статистически значимо чаще были отмечены: аномалии развития сердечно-сосудистой системы ($p < 0,000$) и множественные аномалии развития ($p < 0,000$). Основным фактором риска летального исхода в послеоперационном периоде после операций, проведенных в раннем неонатальном периоде, является инфекционные заболевания новорождённых, вызванные *Toxoplasma gondii*, *Cytomegalovirus*, *Human herpesvirus 1, 2*.

7. У 20% новорожденных детей, погибших в послеоперационном периоде после операций, проведенных в раннем неонатальном периоде, выявляется цитомегаловирусная инфекция, она же в 13% случаев является причиной смерти.

Герпетический хориодецидуит отмечен в 35% случаев, поражение органов и тканей (гепатит, менингит, энцефалит, миокардит) новорожденных в 64%, герпетическая инфекция, как причина смерти – у 46% детей, как единственная причина смерти – у 13% детей. Хламидийная инфекция у матери в 80% случаев вызывает поражение последа (хламидийный хориодецидуит), и, далее, в 70% случаев, поражение органов и тканей ребенка (пневмония, менингит, энцефалит). Токсоплазменный хориодецидуит и поражение новорожденных встречаются нечасто (в 4% случаев), однако, в случае генерализации в послеоперационном периоде, может служить причиной их гибели. Установленные микроорганизмы, наиболее часто являющиеся причиной смерти новорожденных в послеоперационном периоде (семейство *Staphylococcaceae*, *Klebsiella pneumoniae* и *Enterococcus faecalis*), позволяют своевременно назначить адекватную антибактериальную терапию.

8. Разработанная методика двухэтапного исследования последа дает возможность начать необходимые лечебно-диагностические мероприятия сразу же после диагностирования плацентарной патологии (ХПН 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 ХПН (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 порядок заполнения Формы 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 патологии родильницы и новорожденного;

- внедрить в стандарт обследования беременных женщин высокого риска перинатальных потерь в I и III триместрах определение микроорганизмов, наиболее часто вызывающих внутриутробное инфицирование последа и плода: Human herpesvirus 1,2, Cytomegalovirus, условно-патогенная флора цервикального канала;

- усилить контроль за обязательным проведением патоморфологического исследования в случае перинатальных потерь, не допускать отказов от проведения вскрытия в родовспомогательных учреждениях и учреждениях, оказывающих помощь по профилю «педиатрия» и «детская хирургия».

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 группы высокого риска родоразрешение проводить в родовспомогательных предпочтительно в учреждениях третьего уровня;

- по показаниям при поступлении в родовспомогательное учреждение в доношенном сроке беременности - проводить оценку риска рождения ребенка в состоянии асфиксии. При наличии высокого риска роды вести под обязательным постоянным мониторингом контролем (непрерывной записью КТГ);

- усилить контроль за назначением антибактериальных препаратов при преждевременном излитии околоплодных вод при недоношенной беременности в момент диагностики данного состояния вне зависимости от планируемой акушерской тактики в связи с повышением риска восходящего инфицирования последа третьей стадии;

- при излитии околоплодных вод, окрашенных меконием, при доношенной беременности/срочных родах, для профилактики рождения ребенка в состоянии асфиксии, проводить антибактериальную профилактику с момента диагностики данного состояния;

- на вторые сутки после родоразрешения всем родильницам, родившим живых детей, проводить мероприятия четвертого этапа «Комплекса прогнозирования перинатальных потерь»;

- в группе высокого риска ранней неонатальной смерти гистологическое исследование последа проводить в экстренном порядке, при этом проводить выписку новорожденного из родовспомогательного учреждения только после получения результатов исследования последа, показано рассмотреть целесообразность дополнительного обследования и/или перевода новорожденного в профильный педиатрический стационар;

в родовспомогательных учреждениях ШБ уровня внедрить систему прогнозирования послеоперационных исходов у новорожденных, которым планируется оперативное лечение в раннем неонатальном периоде;

- всем новорожденным, с возможным проведением оперативного лечения в перинатальном периоде, в период предоперационной подготовки проводить обследование на Human herpesvirus 1 и 2, Toxoplasma gondii и Cytomegalovirus, для своевременного назначения этиотропной терапии;

- при назначении антибактериальной терапии новорожденным детям, в том числе в качестве пред- и послеоперационной антибактериальной терапии учитывать, что наиболее часто причиной смерти являются инфекционные заболевания, вызванные следующими микроорганизмами: семейство *Staphylococcaceae*, *Klebsiella pneumoniae* и *Enterococcus faecalis*.

4. Амбулаторно-поликлинический уровень – женская консультация:

- при первичной явке пациентки для прегравидарной подготовки или постановки на учет по беременности проводить мероприятия первого этапа «Комплекса прогнозирования перинатальных потерь». Всем пациенткам из группы высокого риска - проведение комплекса дополнительных исследований для выявления микроорганизмов, являющихся возбудителями инфекционных заболеваний, статистически значимо чаще выявляемых при перинатальных потерях: Human herpesvirus 1, Cytomegalovirus, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis/genitalium, Toxoplasma gondii, условно-патогенной бактериальной флоры. Беременным из группы высокого риска показано проведение следующих мероприятий: консультация заведующей женской консультацией, проведение профилактики преэклампсии, УЗ цервикометрия в 14-16 недель беременности для своевременной диагностики ИЦН;

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

- всем беременным в 37 недель 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 неделю, оценку фетометрических показателей в динамике (в 37 недель и далее – по показаниям) с целью своевременной диагностики ЗРП; в 37 недель беременности - бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала. Рассмотреть целесообразность направления беременных группы высокого риска на родоразрешение в родовспомогательные учреждения третьего уровня;

- беременным из группы высокого риска по невынашиванию беременности, а также с диагностированным начавшимся выкидышем в сроке беременности до 12 недель, проводить оценку риска преждевременных родов с использованием системы прогнозирования преждевременных родов. Всем женщинам, имеющим высокий риск досрочного прерывания беременности, необходимо проводить дополнительное обследование для выявления *Chlamydia trachomatis*, *Human herpesvirus 1, 2*, а также посев из цервикального канала на флору и чувствительность к антибактериальным препаратам для определения патогенной и условно-патогенной микрофлоры;

- по показаниям в доношенном сроке беременности проводить оценку риска рождения ребенка в состоянии асфиксии. При наличии высокого риска - в 37 недель беременности проводить дополнительное обследование: посев из цервикального канала на флору и чувствительность к антибактериальным препаратам для выявления патогенной и условно-патогенной микрофлоры;

- беременным женщинам с пренатально диагностированными аномалиями развития, детям которых планируется оперативное лечение в раннем неонатальном периоде, после определения тактики ведения (во втором-третьем триместре беременности) проводить обследование на *Human herpesvirus 1 и 2*, *Toxoplasma gondii*, *Cytomegalovirus* и посев из цервикального канала для выявления патогенной и условно-патогенной микрофлоры и определения чувствительности к антибактериальным препаратам, для своевременного назначения этиотропной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия,
АР – аномалии развития,
АРП – акушерский разгружающий пессарий,
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека,
ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния
ВУИ – внутриутробная инфекция,
ГБ – гипертоническая болезнь,
ГСД – гестационный сахарный диабет,
ЖК – женская консультация,
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт,
ИМТ – индекс массы тела,
ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность,
КТГ – кардиотокография,
ЛДФ – линейная дискриминантная функция,
ЛМП – линейная масса пуповины,
ЛО – Ленинградская область,
ЛОПАБ - Ленинградское областное патологоанатомическое бюро,
МВС – мочевыделительная система,
МИАЦ - медицинский информационно-аналитический центр,
МАР – множественные аномалии развития,
МПК – мембранозно-плацентарный коэффициент,
МХА – маркеры хромосомных аномалий,
НМЦ – нарушения менструального цикла,
НК – недостаточность кровообращения,
НЭК – некротический энтероколит,
ОАА - отягощенный акушерский анамнез,
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция,

ОРЗ – острое респираторное вирусное заболевание,
ПИОВ – преждевременное излитие околоплодных вод,
ПОНРП - преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты,
ПС – перинатальная смертность,
ППК – плацентарно-плодный коэффициент,
ПЦ – перинатальный центр,
ПЯЛ - полиморфноядерные лейкоциты,
РДС – респираторный дистресс-синдром,
СО – стандартное отклонение,
СПб – Санкт-Петербург,
ССС – сердечно-сосудистая система
УЗИ – ультразвуковая диагностика,
УПМО – условнопатогенные микроорганизмы,
ХД – хориодецидуит,
ХПН – хроническая плацентарная недостаточность,
ЦК – цервикальный канал,
ЦМВ – цитомегаловирус,
ЦНС – центральная нервная система,
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение,
ЭШМ – эктопия шейки матки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (ред. от 29.05.2019).
2. Постановление Правительства РФ от 20 сентября 2012 г. N 950 "Об утверждении Правил определения момента смерти человека, в том числе критериев и процедуры установления смерти человека, Правил прекращения реанимационных мероприятий и формы протокола установления смерти человека".
3. Приказ Министра Здравоохранения и Медицинской Промышленности Российской Федерации от 29 апреля 1994 №82 «О порядке проведения патолого-анатомических вскрытий».
4. Приказ Министра Здравоохранения Российской Федерации от 28.12.2000 г. №457 «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей (вместе с инструкциями по организации проведения пренатального обследования беременных женщин с целью выявления врожденной и наследственной патологии у плода, по проведению инвазивной диагностики плода и генетического исследования биоптатов клеток)».
5. Приказ Министра Здравоохранения Российской Федерации от 10.03.2003 г. №50 «О совершенствовании акушерско-гинекологической помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях».
6. Приказ Министра Здравоохранения Российской Федерации от 01.11.2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"».
7. Приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации от 27.12.2011 №1687н "О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи"
8. Приказ Министра Здравоохранения Российской Федерации №1130н от 20.02.2020 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"».

9. Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года / Утверждена Указом Президента Российской Федерации от 9 октября 2007 №1351.
10. Об оценке эффективности деятельности высших должностных лиц (руководителей высших исполнительных органов государственной власти) субъектов Российской Федерации и деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации. Указ Президента Российской Федерации от 25.04.2019 г. №193.
11. Об утверждении годовых форм федерального государственного статистического наблюдения за заболеваемостью населения, профилактическими прививками и медицинской помощью женщинам и детям: постановление Госкомстата России от 29 июня 1999 №49.
12. Преждевременные роды: клинические рекомендации (протокол лечения) Минздрава России от 1 декабря 2013 года.
13. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде; Преэклампсия; Эклампсия: клинические рекомендации (протокол лечения) Минздрава России от 7 июня 2016.
14. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного: клинические рекомендации / Утверждены Российским обществом неонатологов и Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины. – 2017.
15. Реанимация и стабилизация новорожденных детей в родильном зале, Методическое письмо. М., 2020.
16. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Истмико-цервикальная недостаточность». М., 2021.
17. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний: национальные клинические рекомендации / Утверждены Российским кардиологическим обществом, Российским научным медицинским обществом терапевтов, Антигипертензивной лигой, Ассоциацией клинических фармакологов. – СПб., 2017. – 164 с.

18. Клинические рекомендации по диагностике и лечению миокардитов / Утверждены на заседании Российского медицинского научного общества терапевтов от 12 ноября 2014 и профильной комиссии по кардиологии от 29 декабря 2013 // Евразийский кардиологический журнал. –2015.– №3. – С. 5-17.
19. Миокардиты: клинические рекомендации Минздрава России. – 2016. – 79 с.
20. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных генитальным герпесом / Российское общество дерматовенерологов и косметологов. – М., 2015.
21. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при гипоксии плода, недостаточном росте плода, других плацентарных нарушениях: приказ Министра Здравоохранения Российской Федерации от 7 ноября 2012 №588н.
22. Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития России федерального статистического наблюдения за деятельностью учреждений системы здравоохранения: приказ Министра экономического развития Российской Федерации Федеральной службы государственной статистики от 29 декабря 2011 №520.
23. Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения: приказ Росстата от 27 ноября 2015 №591.
24. Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития России федерального статистического наблюдения за деятельностью учреждений системы здравоохранения: приказ Росстата от 31 декабря 2010 №483.
25. Инструкции по патологоанатомическому исследованию: последы новорожденных, операционный материал при ранних самопроизвольных выкидышах и внематочной беременности / Утверждены III съездом российского общества детских патологов (Выборг, 19-20 мая 2008). – СПб., 2008.

26. Инструкция по определению критериев и порядка определения момента смерти человека, прекращения реанимационных мероприятий: приказ Минздрава России от 4 марта 2003 №73.
27. Рекомендации Всемирной организации здравоохранения ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности. – Женева, 2017. – Лицензия: ССВУ-NC-SA 3.0 IGO.
28. Рекомендации по технологии родовспоможения: рекомендации Всемирной Организации Здравоохранения (WHO/FRH/MSM/96.24) / ВОЗ // Форталеза, 1985.
29. Абдоминальное родоразрешение как медико-социальная проблема современного акушерства / В.С. Орлова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – М., 2013. – Т.LXII, Вып.4. – С. 6-14.
30. Абдрахимова, Я.Н. Истмико-цервикальная недостаточность, современное состояние проблемы / Я.Н. Абдрахимова, М.В. Суздальцева // Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации: материалы 52-й ежегодной Всероссийской конференции студентов и молодых ученых, посвященной 90-летию доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ Павла Васильевича Дунаева. – Тюмень, 2018.– С.24.
31. Абдрахманов, Ф.М. Особенности репродуктивной системы женщин, течение беременности, родов и перинатальные исходы в условиях экологического неблагополучия: автореф. дис. ... доктора мед. наук / Ф.М. Абдрахманов. – М., 1997. – 43 с.
32. Автандилов, Г.В. Медицинская морфометрия / Г.В. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. –384 с.
33. Айламазян, Э.К. Наследственная тромбофилия: дифференцированный подход к оценке риска акушерских осложнений / Э.К. Айламазян, М.С. Зайнулина // Акушерство и гинекология. – 2010. – №3. – С. 3-9.
34. Айламазян, Э.К. Особенности строения последа и экспрессии коллагена-6, матриксной металлопротеиназы-1 и ее ингибитора в плодных оболочках у

- беременных с преждевременным излитием околоплодных вод / Э.К. Айламазян [и др.] // Архив патологии. – 2012. – Т.74, №1. – С. 42-47.
35. Акушерские и перинатальные исходы при крупном плоде / Н.К. Никифоровский [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога – 2010. – Т.10, №1. – С. 55-58.
36. Акушерские и перинатальные исходы у беременных с сахарным диабетом 2-го типа / В.М Гурьева [и др.] // Альманах клинической медицины. –2015. – №37. – С. 18-23.
37. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Г.М. Савельевой [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1088 с.
38. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1200 с.
39. Алехина, А.Г. Истмико-цервикальная недостаточность как причина преждевременных родов (обзор литературы) / А.Г. Алехина, А.Е. Блесманович, Ю.А. Петров // Валеология. – 2018.– №2.– С. 44-48.
40. Алиева, С.А. Взаимосвязь циркуляции антифосфолипидных антител и синдрома потери плода у пациенток с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.А. Алиева. – М., 2017. – 26 с.
41. Алтынбаева, Г.Б. Инфекционный фактор как причина заболеваемости и летальности маловесных новорожденных детей / Г.Б. Алтынбаева, Н.С. Божбанбаева, С.С. Жексенгул // Педиатрия жане бала хирургиясы. –2017.– №1(87). – С. 36-41.
42. Амельхина, И.В. Длительная угроза прерывания беременности: Ближайшие и отдаленные результаты развития детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.В. Амельхина. – М., 2007. – 32 с.
43. Анализ ведения беременности и родов у женщин с врожденными, приобретенными и сочетанными тромбофилиями / Н.М. Пасман [и др.] // Вестник Новосибирского государственного университета. Сер. Биология, клиническая медицина. – 2007. – Т.5, №3.– С. 63-67.

44. Анализ динамики показателей перинатальной смертности по г. Челябинск в современных условиях / Ю.А. Семенов [и др.] // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №1. – С. 87-94.
45. Анализ показателя ранней неонатальной смертности в региональном учреждении родовспоможения третьей группы / А.Ю. Дудина [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2018. – №4(75) – С. 63-69.
46. Анализ причин перинатальной смертности в одном из регионов Российской Федерации / В.В.Ветров [и др.] // Вестник Росздравнадзора. – 2014. – №4.– С.13-16.
47. Анализ течения беременности у женщин с антенатальной гибелью плода / С.А. Иозефсон [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2015. – №1(60). – С. 55-58.
48. Анализ частоты и причин острого повреждения почек у новорожденных с врожденными пороками развития / А. Ж. Садыкова [и др.] // Фармация Казахстана. – 2022. – №3. – С. 89-96.
49. Андреева, А.А. Состояние сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей, развивающихся в условиях хронической плацентарной недостаточности / А.А. Андреева // Сб. научных тр. V съезда Рос. Общества детских Патологов. – Зеленогорск, 2012. – С. 10-13.
50. Андреева, М.Д. Акушерские и перинатальные исходы у пациенток с синдромом потери плода в анамнезе, генетическими и приобретенными формами тромбофилии / М.Д. Андреева, Д.Л. Капанадзе, Н.В. Самбунова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014.– №4.– С. 54-55.
51. Антенатальная гибель плода: анализ возможных причин и клиническое наблюдение / А.А. Евстратов [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – №8(109). – С. 62-64.
52. Антенатальная гибель плода: причины, факторы риска / Н.Б. Чабанова [и др.] // Университетская медицина Урала. – 2015.– Т.1, №2-3(2). – С. 60-62.
53. Антонова, Т.В. Вирусные миокардиты: этиология и патогенез, проблемы диагностики / Т.В. Антонова, Н.С. Жевнерова // Журнал инфектологии. – 2013. – Т.5, №2. – С. 13-20.

54. Арзиева, Г.Б. Особенности течения беременности и родов у обожженных беременных женщин, с термоингаляционной травмой / Г.Б. Арзиева, Б.Б. Негмаджанов // Проблемы современной науки и образования. – 2022. – Т.171, №2. – С. 63-67.
55. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации / С.А. Шальнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2006. – Т.11, №4. – С. 45-50.
56. Арцыбышева, Л.Р. Медико-социальные особенности разработки методики и анализа причин перинатальной смертности у женщин, прошедших процедуру экстракорпорального оплодотворения / Л.Р. Арцыбышева // Социальные аспекты здоровья населения. – 2014. – Т.35, №1. – С. 1-10.
57. Асранкулова, Д.Б. Особенности анамнеза беременных женщин с репродуктивными потерями / Д.Б. Асранкулова, Н.М. Ахмедова, Н.В. Бобоходжаева // Молодой ученый. – 2016. – №5. – С. 203-205.
58. Ашурова, Н.Г. Состояние готовности родовых путей у рожениц с дородовым разрывом плодных оболочек / Н.Г. Ашурова, И.И. Тошева, Д. Кудратова // Репродуктивная медицина. – 2018. – Т.35, №2. – С. 32–34.
59. Аюбова, Т. Г. Анализ динамики перинатальной смертности в начале XXI века / Т.Г. Аюбова // Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. – 2015. – №4-5. –С.61-65.
60. Бабаскина, А.Н. Пренатальные повреждения плода у беременных в Москве / А.Н. Бабаскина, Е.А. Пригожин, В.А. Гнетецкая // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – №3. – С. 62-66.
61. Бабик, Р.К. Иммунологические показатели детей с моно- и сочетанными вирусными кишечными и герпетическими инфекциями / Р.К. Бабик, И.И. Долгушин, В.В. Малеев // Инфекционные болезни. – 2011.– Т.9, №4. – С. 35-39.
62. Баев, О.Р. Сравнение эффективности индукции родов при беременности «Full term» и «Late term» / О.Р. Баев, Д.А. Бабич // Акушерство и гинекология. –

2020. – №2. – С. 97–103.

63. Байбарина, Е.Н. Исходы беременности в сроки 22-27 недель в медицинских учреждениях Российской Федерации / Е.Н. Байбарина, З.Х. Сорокина // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – №1. – С. 17-21.

64. Байбулатова, Н.В. Связь исходов беременности с метаболизмом аминокислот у плода и ожирением у матери / Н.В. Байбулатова, П.Б. Цывьян, Л.А. Пестряева // Акушерство и гинекология. – 2016. – №6. – С. 46-51.

65. Баймурадова, С.М. Патогенез, принципы диагностики, профилактики и терапии синдрома потери плода, обусловленного приобретенными и генетическими дефектами гемостаза: дис. ... докт. мед. наук. / С.М. Баймурадова. – М.: ГОУВПО, 2007. – 325 с.

66. Баранов, А.А. Смертность детского населения России / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий. – М.: Литтерра, 2010. – 328 с.

67. Баранов, А.А. Состояние здоровья детей как фактор национальной безопасности. Пути решения существующих проблем / А.А. Баранов // Справочник педиатра. – 2006. – №3. – С. 9-14.

68. Баранов, А.А. Перинатальный региональный центр: структура и функция / А.А. Баранов, Ю.И. Барашнев // Акушерство и гинекология. – 1994. – №6. – С. 3-8.

69. Барановская О.С., Встречаемость гемолитической болезни плода и новорожденного в Орловском перинатальном центре и современные методы ее коррекции / О.С. Барановская, С.В. Алдошина, О.П. Дуянова // Научный диалог: Вопросы медицины: сб. научных трудов по материалам международной научной конференции. – 2016. – С. 5-7.

70. Барашнев, Ю.И. Перинатальная неврология / Ю.И. Барашнев – М.:Триада-Х,2001. – 640 с.

71. Барашнев, Ю.И. Перинатальная патология у новорожденных / Ю.И. Барашнев, А.Г. Антонов, Н.И. Кудашов // Акушерство и гинекология. – 1994. – №4. – С. 26-31.

72. Баринова, И.В. Патогенез и танатогенез плодовых потерь при антенатальной

- гипоксии: автореф. дис. ... докт. мед. наук / И.В. Баринаова – М., 2015. – 48 с.
73. Бартош, Л.Ф. Артериальные гипертензии у беременных / Л.Ф. Бартош, И.В. Дорогова. – М.: Деком, 2007. – 147 с.
74. Башмакова, Н.В. Доклиническая диагностика и прогнозирование перинатальных потерь беременных женщин крупного промышленного центра: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Н.В. Башмакова. – М., 1999. – 39 с.
75. Безнощенко, Г.Б. Желтухи и беременность / Г.Б. Безнощенко, В.Н. Дроздов, О.А. Неверовский // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов / – 1995. – №4. – С. 67–71.
76. Бекчанова, Б.Б. Современное состояние проблемы преждевременного излития околоплодных вод в акушерстве у первобеременных женщин / Б.Б. Бекчанова // Авиценна. – 2020. – №69. – С. 7-9.
77. Бердицкая, Л.Ю. Медицинские и социальные аспекты сифилиса у беременных: Совершенствование мер профилактики врожденного сифилиса: дис. ... канд. мед. наук / Л.Ю. Бердицкая. – Новосибирск, 2009. – 131 с.
78. Беременность, роды и перинатальные исходы при истмико-цервикальной недостаточности в зависимости от способа родоразрешения / Хворостухина Н.Ф. [и др.] // Медицинский совет.–2022. – Т.16, №5. – С. 86-94.
79. Берлев, И.В. Роль дисбиотических нарушений влагалища в развитии инфекционно-воспалительных осложнений новорожденных / И.В. Берлев, Е.Ф. Кира, А.А. Белевитина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2000. – №4. – С. 58-61.
80. Берлев, И.В. Роль условно-патогенной микрофлоры в развитии невынашивания беременности у женщин с нарушением микробиоценоза влагалища / И.В. Берлев, Е.Ф. Кира // Журнал акушерства и женских болезней. – 2002. – №2. – С. 33-37.
81. Берсенева, С.Н. Материнская и несостоявшаяся материнская смертность: клинико-эпидемиологическая характеристика, факторы риска, прогнозирование: дис. ... докт. мед. наук / С.Н. Берсенева – Пермь, 2023. – 254 с.

82. Боброва, И.Н. Состояние младенческой смертности и пути ее снижения в субъекте Российской Федерации: автореф. дис. ...канд. мед. наук / И.Н. Боброва. – М., 2011. – 27 с.
83. Борзов, Н.Ю. Оптимизация системы профилактики нарушений здоровья ребенка, рождающегося в супружеских парах после гибели предыдущего в перинатальный период: автореф. дис. ...докт. мед. наук / Н.Ю. Борзов – СПб., 2000. – 44 с.
84. Боровкова, Е.И. Особенности ведения пациенток с идиопатической формой задержки внутриутробного роста плода / Е.И. Боровкова, О.С. Билявская, И.В. Мартынова // Врач. – 2006. – С. 61-63.
85. Боронбаев, А.К. Репродуктивный потенциал женщин, перенесших различные виды медицинского аборта: автореф. дис. ...канд. мед. наук / А.К. Боронбаев. – Казань, 2011. – 24 с.
86. Буйлашев, Т.С. Роль факторов риска рождения детей с низкой массой тела (обзор литературы) / Т.С. Буйлашев, А.Э. Самигуллина, Э.М. Жумашева // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2015. –Т.15, №7. – С. 34-36.
87. Бурумкулова, Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет: эндокринологические, акушерские и перинатальные аспекты: автореф. дис. ... доктора мед. наук / Ф.Ф. Бурумкулова. – М., 2011. – 50 с.
88. Бурякова, С.И. Ранняя преэклампсия и/или задержка роста плода (прогнозирование и выбор срока родоразрешения): автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.И. Бурякова. – Томск, 2016. – 24 с.
89. Бушмелева, Н.Н. Дефекты оказания медицинской помощи женщинам в случаях смерти в перинатальном периоде на уровне региона / Н.Н. Бушмелева // Менеджер здравоохранения. – 2014.– №11 – С. 27-36.
90. Бушмелева, Н.Н. Репродуктивные потери и пути их снижения в регионе (на примере Удмуртской Республики) / Н.Н. Бушмелева // Социальные аспекты здоровья населения. —2014.– №4(68). –С. 1-17.
91. Вактсшольд А. Последствия для здоровья новорожденного в результате

злоупотребления табаком и алкоголем во время беременности / А. Вактсшольд // Проблемы сохранения здоровья и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Арктике: материалы научно-практической конференции с международным участием; Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья.– СПб, 2017. – С. 49-50.

92. Вартапетова, Н.В. Показатели смертности доношенных детей и мертворождаемость - как факторы качества организации работы учреждений родовспоможения / Н.В. Вартапетова // Социальные аспекты здоровья населения. – 2010. – №3(15). – С. 20- 25.

93. Васильева, Л.Н. Состояние новорожденных при влагалищных родоразрешающих операциях / Л.Н. Васильева, О.С. Лобачевская, Е.В. Никитина // Медицинский журнал. – 2012.– №1(39). – С. 97-98.

94. Васильева, Л.Н. Характеристика беременности и ее исходов у юных первородящих / Л.Н. Васильева, Н.В. Кузьмич, Д.В. Колыско // Молодой ученый. – 2017. – №44. – С. 45-48.

95. Ведение пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью / Н.А. Шешукова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – №2. – С.64–69.

96. Ветров, В.В. Анализ причин мертворождений в Н-ской области в 2012 году/ В.В. Ветров, Д.О. Иванов // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова. – 2013. – №2. – С.1 2-18.

97. Ветров, В.В. Влияние маршрутизации беременных на показатели перинатальной смертности в Н-ской области / В.В. Ветров, Д.О. Иванов, С.Ю. Сукманюк // Проблемы женского здоровья. – 2014. – Т.9, №1. – С. 19-22.

98. Ветров, В.В. Медицинские причины перинатальной смертности в регионе Южного федерального округа России в 2014 год / В.В. Ветров, Д.О. Иванов // Проблемы женского здоровья. – 2015. – Т.10, №1. – С. 20-27.

99. Ветров, В.В. Медицинские причины перинатальной смертности в регионе Южного Федерального Округа России в 2014 году / В.В. Ветров, Д.О. Иванов //

Проблемы женского здоровья. – 2015.– Т.10, №1.– С.20-27.

100. Ветров, В.В. Экспертный анализ перинатальной смертности в Н-ской области за 2012 год / В.В. Ветров, Д.О. Иванов // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т.6, Вып.6. – С. 19-24.

101. Ветров, В.В. Ятрогенные причины перинатальной смертности в РФ в 2012-2014 гг.: глава в книге: Руководство по перинатологии / В.В. Ветров, Д.О. Иванов // Руководство по перинатологии / Д.О. Иванов [и др.] – СПб.: Информ-Навигатор, 2015. – С. 36-41.

102. Власюк, В.В. Морфологическая диагностика внутриутробных инфекций / В.В. Власюк. – СПб.: 2010. – 46 с.

103. Влияние акушерских и анестезиологических осложнений на материнскую и перинатальную смертность (по данным судебно-медицинской экспертизы) / Н.А. Боровских [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. –2014. – Т.11, №4. – С. 38-45.

104. Влияние урогенитальных инфекций на течение беременности и родов / Г.А. Флакс [и др.] // Трудный пациент. –2009. –Т.7, №1-2.– С. 17-21.

105. Внутриутробная смерть жизнеспособного плода: нозология, этиология, диагностика / Б.И. Глуховец [и др.]. – СПб., 2010. – 90 с.

106. Воеводин, С.М. Эхографические предикторы критического состояния у плода / С.М. Воеводин, Т.В. Шеманаева, А.И. Щеголев // Акушерство и гинекология – 2016. – №6. – С. 62-66.

107. Володин, Н.Н. Перинатальная неврология - проблемы и пути решения / Н.Н. Володин // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2009. – Т.109, №10.– С. 4-8.

108. Волощук, И.Н. Морфологические основы и патогенез плацентарной недостаточности: автореф. дис. ... доктор мед. наук / И.Н. Волощук. – М., 2002. – 48 с.

109. Воробьев, А.В. Применение антиагрегационной и ангиопротективной терапии у пациенток с факторами риска развития плацентарной недостаточности /

А.В. Воробьев // Медицинский совет. – 2016. – №12. – С.15-19.

110. Врожденная пневмония как причина перинатальной смертности в Российской Федерации / А.И. Щеголев [и др.] // Неонатология. – 2016. – №2. – С.61-66.

111. Гестационное увеличение массы тела в аспекте развития гестоза / В.Н. Покусаева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – №13(5). – С.78-82.

112. Гибридные операции при синдроме гипоплазии левого сердца и критических обструктивных поражениях восходящей аорты / Л. А. Бокерия [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2010. – Т.11, №3. – С. 4.

113. Гипоксия как причина мертворождаемости в Российской Федерации / А.И. Щеголев [и др.] // Здоровье, демография, экология финноугорских народов. – 2014. – №3. – С. 96-98.

114. Гипоплазия дуги аорты в сочетании с другими врожденными пороками сердца у младенцев: результаты одноэтапного лечения / Я.П. Труба [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2021. – Т.13, №6. – С. 885-894.

115. Глуховец Б.И., Миокардиодистрофия: клинические представления и патоморфологические основы / Б.И. Глуховец // Мат. V съезда Российского Общества детских Патологов. – Зеленогорск, 2012. – С.31-34.

116. Глуховец, Б.И. Восходящее инфицирование фето-плацентарной системы / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец. – М., 2006. – 240 с.

117. Глуховец, Б.И. Патология последа / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец. – СПб.: ГРААЛЬ, 2002. – 447 с.

118. Глуховец, И.Б. Органо- и гистометрические показатели пуповины в норме и при патологии беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.Б. Глуховец. – М., 2009. – 25 с.

119. Глушенкова, В.А. Проблемы перинатальной смертности в России / В.А. Глушенкова, И.С. Цыбульская, Л.П. Суханова // Менеджер здравоохранения. – 2007. – №9. – С. 49–54.

120. Гостева, Е.О. Акушерские аспекты младенческой смертности от врожденных пороков развития в Пермском крае: автореф. дис. ... канд.мед. наук / Е.О. Гостева. – Пермь, 2013. – 25 с.
121. Гранатович, Н.Н. Региональные аспекты мертворождаемости / Н.Н. Гранатович, Е.Р. Фролова // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – Т.25, №3. – С.223-226.
122. Грибковая инфекция у детей с хирургическими заболеваниями в ОИТ / И.Ф. Острейков [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – Т.62, №4. – С. 310-315.
123. Гришкина, Я.Г. Эффективность использования рабочей станции компьютеризированной КТГ в снижении внутривнутриутробной перинатальной смертности / Я.Г. Гришкина, Ю.А. Попова, С.В. Шамарин // Молодежный Инновационный Вестник. – 2016. – Т.5, №1. – С. 199-200.
124. Гудков, Г.В. Антенатальная кардиотокография в снижении перинатальных потерь: дис. ... докт. мед. наук / Г.В. Гудков. – М., 2010. – 331 с.
125. Гуласарян, Р. С. Успешная операция артериального переключения при транспозиции магистральных артерий с отхождением коронарных артерий единым устьем / Р.С. Гуласарян, М.Р. Туманян, А.И. Ким // Детские болезни сердца и сосудов. – 2017. – Т.14, №4. – С. 218-222.
126. Гусак, Ю.К. Антенатальная гибель плода: Анализ, перспективы / Ю.К. Гусак, В.Г. Чикин, А.В. Новикова // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. – 2009. – Т.1, №1. – С. 34.
127. Гутикова, Л.В. Рациональная терапия бактериального вагиноза у беременных перед родами для снижения частоты родового травматизма / Л.В. Гутикова, К. Давиде // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2022. – Т.12, №1. – С. 132-139.
128. Дадабаев, В.К. Виртуальная аутопсия: перспективы ее развития в Российской Федерации / В.К. Дадабаев, В.В. Колкутин, А.А. Стрелков // Медицинская экспертиза и право. – 2015. – №2. – С.12-15.

129. Данькина, И.А. Оптимальная тактика ведения беременности и родов при урогенитальном инфицировании пациентки / И.А. Данькина, В.В. Данькина, А.А. Чистяков. // Смоленский медицинский альманах. – 2017. – №4. – С.27-29.
130. Дегтярев, Ю.Г. Врожденные аноректальные аномалии: диагностика, лечение / Ю.Г. Дегтярев // Медицинский журнал. – 2014. – Т.48, №2. – С. 53-59.
131. Декомпенсированная плацентарная недостаточность и критическое состояние плода / И.В. Игнатко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т.14, №5. – С. 36-46.
132. Демидов, В.Н. Гипотрофия плода и возможности ее ультразвуковой диагностики (обзор литературы) / В.Н. Демидов, Б.Е. Розенфельд // Проблемы репродукции. – 1998. – №4. – С. 11-18.
133. Демидов, В.Н. Оценка информативности автоматизированной антенатальной кардиотокографии / В.Н. Демидов, О.Ю. Огай, И.Н. Сигизбаева // Акушерство и гинекология. – 2008. – №6. – С. 33-39.
134. Демидов, В.Н. Ультразвуковая плацентография / В.Н. Демидов // Акушерство и гинекология. – 1981. – №11. – С.55-57.
135. Демикова, Н.С. Врожденные пороки развития в регионах Российской Федерации (итоги мониторинга за 2000-2010 гг.) / Н.С. Демикова, А.С. Лапина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – №2. – С. 91-98.
136. Демографический ежегодник России - 2021: Статистический сборник – М.:Росстат, 2021. – 256 с.
137. Демченко, Е.Ю. Течение и исход беременности, состояние центральной и маточно-плодово-плацентарной гемодинамики при неосложненном течении беременности и осложнении ее ОПГ-гестозом: автореф. дис. ... докт.мед. наук / Е.Ю. Демченко.– М.,1996.– 29 с.
138. Демьянова, Т.Г. Мониторинг здоровья глубоко недоношенных детей на первом году жизни: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Г. Демьянова. – М., 2004. – 29 с.
139. Деревцов, В.В. Состояние здоровья детей с задержкой роста плода в раннем

- неонатальном периоде / В.В. Деревцов, Д.О. Иванов // Детская медицина Северо-Запада. – 2014. – Т.5, №4. – С. 27-39.
140. Детские хирурги выбирают эндохирургию / А. Ю. Разумовский [и др.] // Анналы хирургии. – 2016. – Т.21, №1-2. – С. 52-59.
141. Джаманкулова, Ф.С. Современные представления о влиянии перинатальной инфекции на плод / Ф.С. Джаманкулова // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2016. – №5. – С. 79-83.
142. Джумабаева, Р.Ш. Особенности течения беременности и родов у женщин с крупным плодом / Р.Ш. Джумабаева // Наука и новые технологии. – 2010. – №4. – С.109-111.
143. Диагностика возбудителей внутриутробных и постнатальных инфекций в аутопсийном материале погибших маловесных детей / Н.М. Ивахнишина [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – №4. – С.44-47.
144. Диагностика и хирургическое лечение болезни Гиршпрунга у новорожденных и пациентов первых месяцев жизни / О. А. Говорухина [и др.] // Медицинский журнал. – 2022. – Т.80, №2. – С. 4-11.
145. Добровольская, И.В. Клиническое значение комплексной оценки состояния матери и плода при артериальной гипертензии в прогнозировании перинатальных исходов: дис. ... канд. мед. наук / И.В. Добровольская. – М., 2011.–136 с.
146. Докудовская, Л.С. Обострение демографической проблемы в России в последнее двадцатилетие / Л.С. Докудовская // Вестник Воронежского государственного технического университета. – 2011. – Т.7, №9. – С. 1-3.
147. Дронова, А.В. Возможности ультразвукового исследования в диагностике и внутриутробной коррекции гемолитической болезни плода / А.В. Дронова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т.5, №5. – С. 623.
148. Дудниченко, Т.А. Перинатальные факторы риска и пути снижения перинатальной смертности и заболеваемости детей у юных женщин: дис. ... канд. мед. наук / Т.А. Дудниченко. – СПб., 2004. – 198 с.
149. Евсеева, З.П. Прогнозирование и диагностика антенатальных потерь / З.П.

Евсеева.– Ростов н/Д., 2009. – 119 с.

150. Ермолова, Н.В. Профилактика гемолитической болезни у плода и новорожденного / Н.В. Ермолова, Ю.А. Петров, Л.Б. Косенко // Главный врач Юга России. – 2022. – Т.83, №2. – С. 14-16.

151. Ершова, Е.Г. Акушерский риск. Критические моменты системы перинатального прогноза / Е.Г. Ершова, О.В. Ремнева // Мать и дитя в Кузбассе. – 2018. – Т.73, №2. – С. 15-19.

152. Есаян, Р.М. Профилактика осложнений гестационного периода при железодефицитных состояниях / Р.М. Есаян, Е.Н. Прозоровская, А.А. Балущкина // РМЖ. Мать и дитя. – 2015. – Т.23, №20. – С. 1213-1216.

153. Жесткова, Н.В. Холестатический гепатоз беременных (патогенез, клиника, лечение) / Н.В. Жесткова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. LIX, Вып.1. – С. 91-97.

154. Жильцова, Е.Е. Медико-социальные проблемы заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в современных условиях (обзор литературы) / Е.Е. Жильцова, С.Б. Волкова // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2013. – Т.21, №1. – С. 145-150.

155. Журавлева, Е.В. Патогенетическая профилактика повторных преэклампсий у женщин с тромбофилией и преэклампсией в анамнезе: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Журавлева. – М., 2015. – 25 с.

156. Заболеваемость и смертность новорожденных, родившихся в сроке гестации 22-27 недель / Д.Н.Сурков [и др.] // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т.3, №3. – С.14-17.

157. Занько, А.С. Структура акушерских и перинатальных осложнений у беременных с урогенитальным микоплазмозом / А.С. Занько, И.М. Арестова, Г.К. Баркун // Охрана материнства и детства. – 2011. – №2(18). – С. 25-31.

158. Зарубина, Е.Н. Прогнозирование перинатальных исходов и выбор метода родоразрешения: автореф. дис. ... доктора мед. наук / Е.Н. Зарубина. – М., 1995. – 42 с.

159. Здравоохранение, образование, культура в Ленинградской области в 2021 году: Статистический сборник. – СПб.: Петростат, 2022.– 74 с.
160. Здравоохранение, образование, культура в Санкт-Петербурге в 2021 году: Статистический сборник. – СПб.: Петростат, 2022. – 76 с.
161. Здравоохранение в России. 2021: Стат.сб./Росстат. - М., 2022. – 171 с.
162. Зинченко, И.В. Коррекция системы гемостаза у беременных с синдромом потери плода в III триместре беременности: дис. ...канд. мед.наук / И.В. Зинченко.– М., 2007.– 120 с.
163. Значение цитоморфологического исследования последа в диагностике послеродового эндометрита / В.М. Уткин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 1986. – №8 – С. 30-32.
164. Иванец, Т.Ю. Диагностическая значимость исследования системы гемостаза в репродуктивной медицине / Т.Ю. Иванец // Лаборатория. –2004. – №3. –С. 24-30.
165. Иванников, С.Е. Факторы риска и причины послеродовых кровотечений более 1000 мл, оценка лечебных и профилактических мероприятий / С.Е. Иванников, И.И. Киличева, С.А. Кравченко // Вестник СурГУ. Медицина. – 2014. – №4 (22). – С. 40-44.
166. Иванов, Д.О. История и перспективы показателя перинатальной смертности в России (обзор литературы) / Д.О. Иванов, В.В. Ветров, Л.В. Курдынко // Педиатр. – 2022. – Т. 13, №1. – С. 5-18.
167. Иванов, Д.О. Современные особенности здоровья детей мегаполиса / Д.О. Иванов, В.И. Орел // Медицина и организация здравоохранения. – 2016. – Т.1, №1.– С. 6-11.
168. Ивахнишина, Н.М. Перинатально значимые вирусы в этиологии врожденных пороков развития при фетоинфантильных потерях: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Н.М. Ивахнишина. – М., 2009. – 26 с.
169. Ивахнишина, Н.М. Цитомегаловирусная инфекция у беременных женщин / Н.М. Ивахнишина, О.В. Островская // Дальневосточный медицинский журнал.– 2017. – №4. – С. 99-104.

170. Игнатко, И.В. Беременность высокого риска перинатальной патологии: патогенез плацентарной недостаточности, ранняя диагностика и акушерская тактика: дис. ... доктора мед. наук / И.В. Игнатко. – М., 2005. – 294 с.
171. Игнатко, И.В. Прегравидарная подготовка и акушерская тактика у женщин с антенатальной гибелью плода / И.В. Игнатко, А.Н. Стрижаков, Ю.Ю. Попова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – М., 2013. – №12. – С.5–13.
172. Игнатовский, А. Герпетическая инфекция: диагностика, лечение / А. Игнатовский // Врач. – 2012. – №5. – С.39-43.
173. Игнатъева, Р.К. Динамика процессов воспроизводства населения Российской Федерации в современных условиях: Медико-демографический анализ / Р.К. Игнатъева, Каграманов В.И. // Статистический бюллетень. – М., 1997. – 85 с.
174. Иммуноконфликтная беременность и профилактика гемолитической болезни новорожденных / С.П. Синчихин [и др.] // Проблемы женского здоровья. – 2016. – Т.11, №1. – С. 5-12.
175. Интракраниальные опухоли у новорожденных / Ю. А. Орлов [и др.] // Украинский неврологический журнал. – 2014. – Т.31, №2. – С. 63-68.
176. Интранатальные причины тяжелого состояния недоношенных новорожденных / В.Е. Радзинский [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Сер. Медицина. – 2008. – №1. – С. 28-35.
177. Инфекционные факторы при перинатальной смертности / О.В. Островская [и др.] // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2010. – №6. – С.49.
178. Исаков, В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. – СПб., 2006. – 302с.
179. Исмаилова, М.А. Особенности гемопоза у недоношенных новорождённых, перенесших гипоксию и бактериальную инфекцию / М.А. Исмаилова, Д.Д. Маткурбанова // Успехи современного естествознания. – 2013. – №9. – С. 39-46.
180. Истмико-цервикальная недостаточность, диагностика и коррекция/ М.М. Астраханцева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т.16, №2.

– С. 83-88.

181. Истмико-цервикальная недостаточность: современные аспекты диагностики и тактики ведения (обзор литературы) / Н.М. Мамедалиева [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2018. – №2. – С. 10-14.

182. Исходы родов у женщин с сахарным диабетом / А.М. Дашко [и др.] // Охрана материнства и детства. – 2009. – Т.14, №2. – С. 79-81.

183. Ихтиярова, Г.А. Причины возникновения синдрома потери плода при разных сроках гестации / Г.А. Ихтиярова, И.И. Тошева, Н.С. Нарзуллоева // Журнал азиатских научных исследований. – 2017. – Т.3, №3. – С. 13-24.

184. Ишпахтин, Г.Ю. Особенности развития новорожденных, родившихся в тазовом предлежании / Г.Ю. Ишпахтин // Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. – №2. – С. 64-66.

185. Кабиева, С.М. Изменения функционального состояния миокарда новорожденных детей, перенесших гипоксию в перинатальном периоде / С.М. Кабиева // Российский педиатрический журнал. – 2010. – №2. – С. 25-27.

186. Казеннова, Ю.С. Оптимизация диагностики и способы коррекции задержки развития плода: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.С. Казеннова. – М., 2006. – 24с.

187. Калентьева, С.В. Прогнозирование перинатальной смертности с позиции хронобиологии / С.В. Калентьева // Знание. – 2016. – №4-2(33). – С. 124-130.

188. Камилова, Н.М. Возможности прогнозирования перинатальных исходов по функциональной оценке фетоплацентарной системы / Н.М. Камилова // Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. – 2005. – №5. – С. 39-43.

189. Капанадзе, Д.Л. Акушерские и перинатальные исходы у беременных с мультигенными и приобретенными формами тромбофилии и синдромом потери плода в анамнезе: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.Л. Капанадзе – М., 2015. – 24 с.

190. Караваева, С.А. Хирургическое лечение некротического энтероколита: автореф. дис. ... докт. мед. наук / С.А. Караваева. – СПб., 2002. – 29 с.

191. Каращук, Е.В. К вопросу о перинатальной заболеваемости и смертности и путях их снижения в условиях акушерского стационара и женской консультации /

- Е.В.Карашук, В.Л. Стрельцова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015.– Т.59, №1. – С. 74-75.
192. Кардиомиопатии у детей / Н.И. Бубнова [и др.] //Архив патологии. – 2010. – №6. – С.11-16.
193. Карпищенко, А.И. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике /под ред. проф. А.И. Карпищенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – Т.2. – 792 с.
194. Касимова, Д.А. Анализ причин перинатальной смертности / Д.А. Касимова, Д.С. Хакимова // Молодой ученый. – 2016. – №3(107). – С. 274-276.
195. Кваша, Е.А. Смертность младенцев в России: успехи и нерешенные проблемы [Электронный ресурс] / Е.А. Кваша, Т.Л. Харьковская.– Электронные текстовые данные. – 2011. – №461-462. – Режим доступа: demoscope.ru/weekly/2011/0461/analit04.php.
196. Квинан, Д.Т. Беременность высокого риска: протоколы, основанные на доказательной медицине (пер. с англ.) / Д.Т. Квинан, К.И. Спонг, Ч.Дж. Локвуд. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 560 с.
197. Кирильчук, М.Е. Перинатальные потери у женщин с врожденными пороками сердца / М.Е. Кирильчук // Перинатология и педиатрия. –2008.– №1(33). – С. 43-51.
198. Климова О.И. Наследственные аспекты невынашивания беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.И. Климова. – М., 2004. – 27 с.
199. Клинико-анамнестические факторы риска развития преэклампсии у беременных / Н.Е. Кан [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – №6. – С.39-44.
200. Клинические особенности течения и исходов беременности у женщин с ожирением и чрезмерным увеличением массы тела во время беременности / И.В. Тимошина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – №12. – С. 57-63.
201. Князева Т.П., Вагинальные оперативные роды: тенденции на современном этапе. / Т.П. Князева; отв. ред. Т.Ю. Пестрикова // Новые технологии в акушерстве и гинекологии: сб. научных тр. Дальневосточной региональной научно-

практической конференции. – Хабаровск, 2018. – С. 92-98.

202. Кожабекова, Т.А. Антенатальная гибель плода причины и факторы риска / Т.А. Кожабекова, М. Бекмолда, А.С. Ахметбекова // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2018.– №3 – С. 4-8.

203. Козлов, П.В. Акушерские аспекты мекониальной аспирации / П.В. Козлов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т.4, №2. – С. 49-52.

204. Козлова, Л.В. Некоторые аспекты состояния здоровья детей в возрасте одного года при задержке роста плода / Л.В. Козлова, Д.О. Иванов, В.В. Деревцов // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т.15, №4. – С. 23-32.

205. Кокина, О.А. Влияние терапии сифилиса на течение и исходы беременности / О.А. Кокина, В.А. Гурьева, Т.В. Немцева // Медицинское обозрение. Наука и практика. – 2014. – №2(2). – С.1 5-20.

206. Колесникова, О.М. Особенности течения беременности и исходов родов у первородящих после хирургического и медикаментозного аборт: автореф. дис. ...канд. мед. наук / О.М. Колесникова. – М., 2013. – 25 с.

207. Колосова, Т.А. Течение беременности и родов, перинатальные исходы у женщин с дефицитом массы тела / Т.А. Колосова, Е.Г. Гуменюк // Вестник Российского университета дружбы народов. Медицина. – 2008. – №7 – С. 318-323.

208. Коновалов, О.Е. Современные тенденции перинатальной и неонатальной смертности в Московской области / О.Е. Коновалов, А.К. Харитонов // Вестник РУДН. Медицина. – 2016. – №1. – С. 135-139.

209. Конфаундинг-факторы антенатальной гибели плода / Е.П. Белозерцева [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – №4. – С. 50-53.

210. Корнева, Ю.С. Особенности перинатальных потерь у женщин старше 35 лет / Ю.С. Корнева, Р.В. Украинец, С.Д. Моисеев // Детская медицина Северо-Запада. – 2018. – Т.7, №1. – С. 157-158.

211. Костин, И.Н. Резервы снижения репродуктивных потерь в Российской Федерации: автореф. дис. ...докт.мед. наук / И.Н. Костин.– М., 2012. – 49 с.

212. Кошно, Н.И. Перенатальная диагностика врожденной патологии сердца инфекционного генеза / Н.И. Кошно, Н.В. Холмс // Вестник Национального медико-хирургического Центра имени Н.И. Пирогова. – 2018. – Т.13, №2. – С. 171-177.
213. Кравцова, Л.А. Современные аспекты синдрома внезапной смерти детей грудного возраста / Л.А. Кравцова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – №2. – С. 60-67.
214. Кравченко, Е.Н. Профилактика интранатальных повреждений плода при осложненных родах: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Е.Н. Кравченко. – Омск, 2009. – 47 с.
215. Краснопольский, В.И. Современная концепция родоразрешения и перинатальная смертность / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова // Медицинский совет. – 2014. – №9. – С. 54-59.
216. Кривицкая, Л.В. Недоношенные дети: факторы риска, отдаленные последствия / Л.В. Кривицкая // Проблемы здоровья и экологии. – 2018. – №2(56). – С. 15-19.
217. Крутикова, А.А., Характеристика перинатальной смертности по протоколам вскрытий республиканского патологоанатомического бюро / А.А. Крутикова, М.В. Старовойтова // Вестник науки. – 2022. – Т.2, №7 (52). – С. 215-221.
218. Кубанова, А.А. Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами: клинические рекомендации / А.А. Кубанова, М.Р. Рахмагулина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – №3. – С. 78-82.
219. Кузнецов, П.А. Гипоксия плода и асфиксия новорожденного / П.А. Кузнецов, П.В. Козлов // Лечебное дело. – 2017. – №4. – С. 9-15.
220. Кузнецов, П.А. Шкала Апгар – рабочий инструмент или «перевод стрелок»? / П.А. Кузнецов, С.А. Князев, О.А. Катаева // Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2015 – Т.29, №6. – С. 18-25.
221. Кузнецова, Н.Б. Профилактика перинатальных осложнений у беременных с ретрохориальными гематомами с учетом их патогенеза: автореф. дис. ... докт.мед. наук / Н.Б. Кузнецова. – М., 2017. – 44 с.

222. Кунгуров, Н.В. Эпидемиологические аспекты заболеваемости сифилисом беременных и новорожденных / Н.В. Кунгуров, Т.А. Сырнева, Л.Ю. Бердицкая // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2008. – №1. – С. 56-58.
223. Курбанова, Ф.А. Прогнозирование, диагностика, профилактика и лечение недонашивания беременности / Ф.А. Курбанова. – М., 2003. – 280 с.
224. Курочка, М.П. Чем обусловлены различные исходы сверхранных преждевременных родов? / М.П. Курочка, Е.И. Волокитина // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т.21, №2, Вып.2. – С. 63-69.
225. Кучерова, И. Ю. Опыт анестезиологического пособия у недоношенных детей во время операции клипирования открытого артериального протока / И. Ю. Кучерова, Д. С. Крючко, Р. Р. Мовсесян // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2008. – Т.9, №S6.– С. 225.
226. Лазарева, Н.В. Корреляционный анализ благоприятных исходов родов и состояния здоровья новорожденных в зависимости от объема динамического наблюдения во время беременности / Н.В. Лазарева, В.А. Мельников // Вестник Российского университета дружбы народов. Сер. Медицина. – 2011. – №2.– С. 79-82.
227. Лапароскопический межкишечный анастомоз Santulli у младенца с муковисцидозом / Ю. А. Козлов [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т.100, №6. – С. 187-191.
228. Лебедев, В.А. Кесарево сечение в современном акушерстве: профилактика материнской и перинатальной заболеваемости и смертности: авторефер. дис. ... докт. мед. наук / В.А. Лебедев – М., 1999. – 39 с.
229. Лебедева, А.В. Особенности течения беременности и состояния плодов у рожениц со сверхранными преждевременными родами / А.В. Лебедева, О.А. Зотова, В.И. Черняева // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т.2, №4. – С. 27-33.
230. Лебедева, О.В. Факторы риска ранней неонатальной смертности у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении

- / О.В. Лебедева, Т.А. Чикина // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т.13, №6. – С. 35-39.
231. Лечение врожденных пороков сердца с сочетанием перерыва дуги аорты, оперативная техника / К.В. Горбатиков [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2018. – Т.94, №19(2). – С. 6-9.
232. Лисицын, Ю.П. Медицинская наука XX века: некоторые итоги / Ю.П. Лисицын // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2009. – №2. – С. 22-28.
233. Лобзин, Ю.В. Бактериальные менингиты и герпетическая инфекция / Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко, В.Е. Карев // Инфекционные болезни, –2010. – Т.8, №4 – С. 5–9.
234. Львова, А.Г. Прогнозирование течения беременности и перинатальные исходы у женщин с синдромом потери плода / А.Г. Львова. – М., 2004.– 157 с.
235. Любшис, А. Поздний недоношенный: проблемы и вызовы / А. Любшис // Status Praesens. Педиатрия и неонатология. – 2017. – №1(36). – С. 27-32.
236. Лядов, Д.В. Медико-организационные аспекты оптимизации системы контроля качества перинатальных потерь (обзор литературы) / Д.В. Лядов // Клинический опыт Двадцатки. –2015. – №3(27). – С. 60-66.
237. Магомедова, З.М. Комплексная профилактика осложнений беременности и родов у женщин с вирусным гепатитом в республике Дагестан: дис. ... канд. мед. наук / З.М. Магомедова. – Волгоград, 2008. – 19 с.
238. Маисеенко, Д.А. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы при тазовых предлежаниях / Д.А. Маисеенко, Н.А. Маисеенко // РМЖ. Мать и дитя. – 2017. – Т.25, №12. – С. 870-872.
239. Майорова М.В., Генерализованная внутриутробная герпетическая инфекция / М.В. Майорова, А.А. Тарасьева, А.В. Хижняк // Актуальные вопросы неонатологии и педиатрии: сб. научных тр. Дальневосточной научно-практической конференции с международным участием. – 2017. – С. 80-83.
240. Макаров, И.О. Кардиотокография при беременности и в родах / И.О.

- Макаров, Е.В. Юдина. – 2-е. изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 112 с.
241. Макацария, А.Д. Беременность высокого риска /А.Д. Макацария, Ф.А. Червенак, В.О. Бицадзе. – М.: МИА, 2015. –920 с.
242. Макацария, А.Д. Плацентарная недостаточность при осложненной беременности и возможность применения дипиридамола / А.Д. Макацария // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – №4. – С. 72-82.
243. Мамайко, Д.М. Оценка состояния родильниц и новорожденных после вагинальных оперативных родов / Д.М. Мамайко, Ю.К. Малевич, В.А. Шостак // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2012. – №5(23). – С. 367-369.
244. Мамедова, С.Н. Сравнительная оценка уровня перинатальной смертности и частоты применения операции кесарева сечения / С.Н. Мамедова, Л.М. Алиева, К.Ф. Агаева // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2016. – №4. – С. 16-19.
245. Маркин, Л.Б. Ожирение как фактор риска материнской и перинатальной патологии / Л.Б. Маркин // Репродуктивная эндокринология. – 2011. – №2. – С. 6-8.
246. Мартыненко, П.Г. Комплексный анализ причин и факторов риска перинатальной смертности в Тульской обл. и мероприятия по ее профилактике: автореф. дис....канд.мед.наук/ П.Г. Мартыненко. – М., 2004. – 23с.
247. Материнские факторы риска антенатальных потерь / Е.А. Сонченко [и др.] // Сборник материалов 5-ой итоговой научной сессии молодых учёных РостГМУ. – М., 2018.– С. 44-45.
248. Матыскина, Н.В. Влияние сифилитической инфекции на рост и развитие плода / Н.В. Матыскина, Т.Е. Таранушенко // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2019. – Т.13. – №1. – С. 20-28.
249. Матыскина, Н.В. Роль сифилитической инфекции в формировании плацентарной недостаточности / Н.В. Матыскина, Т.Е. Таранушенко // Мать и дитя в Кузбассе. – 2015. – №3(62). – С. 36-40.
250. Мацуганова Т.Н. Выбор метода родоразрешения у женщин с тазовым предлежанием плода / Т.Н. Мацуганова // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: мат. 70-ой научной сессии сотрудников УО

Витебского ГМУ. – 2015. – С. 143-145.

251. Медведева, И.Н. Вакуум-экстракция плода: версии и контраверсии / И.Н. Медведева, К.С. Святченко, Ю.Ю. Барбашова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т.66, №1. – С. 21-26.

252. Мельник, Т.Н. Медицинские и организационные аспекты медикаментозного прерывания беременности в поздние сроки: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Т.Н. Мельник. – М., 2009. – 48 с.

253. Мерзлова, Н.Б. Анализ случаев внутрижелудочковых кровоизлияний в отделение и реанимации новорожденных пермской краевой детской клинической больницы / Н.Б. Мерзлова, Ю.В. Курносов, М.В. Маслов // Вятский медицинский вестник. – 2015. – №2. – С.80-81.

254. Мерц, Э. УЗИ в акушерстве и гинекологии (пер. с англ.) / Э. Мерц // Акушерство.– М.: Изд. дом Видар-М, 2016. – Т.1 – 720 с.

255. Мещерякова, А.В. Иммуноморфологические аспекты неразвивающейся беременности I триместра: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В.Мещерякова. – М., 2000 – 19 с.

256. Милованов, А.П. Основные механизмы хронической фетоплацентарной недостаточности / А.П. Милованов, Е.И. Фокин // Архив патологии. – 1995. – Т.57, №4. – С.11-14.

257. Милованов, А.П. Патология системы: мать- плацента - плод: руководство для врачей / А.П. Милованов. – М.:Медицина, 1999.– 447 с.

258. Мингалева, Н.В. Медико-социальные аспекты гинекологической заболеваемости / Н.В. Мингалева // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2007. – №4. – С. 21-24.

259. Мирзаева, Д.Б. Перинатальная смертность: основные и непосредственные причины / Д.Б. Мирзаева // Сб. конференций НИЦ Социосфера. – 2017. – №23. – С. 59-61.

260. Михайлова, О.И. Прегравидарная подготовка и профилактика рецидивов у женщин с герпетической инфекцией / О.И. Михайлова, Т.Э. Карапетян // РМЖ.

Мать и дитя. – 2014. – Т.22, №19. – С. 1402-1405.

261. Мочалова, М.Н. Перинатальная смертность: пути снижения и профилактика на современном этапе / М.Н. Мочалова, В.А. Мудров // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – №346. – С. 46-55.

262. Мустафина Г.Г., Перинатальные потери у женщин подростков / Г.Г. Мустафина // Мать и дитя: мат. 2-го Всероссийского научного форума. – М., 2000. – С. 105.

263. Мутафьян, О.А. Кардиомиопатии у детей и подростков / О.А. Мутафьян. – СПб., 2003. – 15 с.

264. Мучиев, Г. С. Охрана плода и новорожденного в СССР / Г.С. Мучиев, О.Г. Фролова– М., 1979 – 92 с.

265. Наджарян, И.Г. Клинико-статистическая оценка факторов риска акушерско-гинекологической патологии, приводящей к перинатальным потерям и их профилактики / И.Г. Наджарян. – СПб., 2004. – 171 с.

266. Наджарян, И.Г. Современные особенности структуры и динамики перинатальных потерь / И.Г. Наджарян, Д.Ф. Костючек, В.С. Лучкевич // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии имени И.И. Мечникова. – 2003. – №4. – С.58-62.

267. Назарова, А.О. Угрожающие преждевременные роды: новые механизмы, диагностика и прогнозирование: дис. ... докт. мед. наук / А.О. Назарова – Иваново, 2021. – 386 с.

268. Наумова, Е.В. Причинные факторы антенатальной гибели плода / Е.В. Наумова // Бюллетень медицинских интернет конференций. – 2017. – Т.7, №6. – С. 796-797.

269. Неговский, В.А. Клиническая смерть глазами реаниматолога [Электронный ресурс] / В.А. Неговский // Человек. – Электронные данные. – 1991. – №2. – Режим доступ: <http://www.aquarun.ru/psih/smert/smert8.html>.

270. Недоадминистративный ресурс: Междисциплинарный обзор проблемы перинатальной смертности доношенных детей / Д.О. Иванов [и др.] // Status

- Praesens. Педиатрия и неонатология. – 2018. – №2(48). – С. 19-24.
271. Некротизирующий энтероколит у новорожденных / А. А. Свирский, И. А. [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т.6, №3. – С. 19-26.
272. Неонатальный сепсис как причина перинатальной смертности в Российской Федерации / А.И.Щеголев [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – №5(4). – С. 589-594.
273. Ниезова, Р.Х. Роль диспансеризации беременных с экстрагенитальными заболеваниями (пиелонефрит, анемия, патология щитовидной железы) в снижении перинатальной патологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Р.Х. Ниезова. – Душанбе, 2010 – 27 с.
274. Низяева, Н.В. Гистологические критерии воспалительных изменений плодных оболочек плаценты и пуповины / Н.В. Низяева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – №3. – С. 180-188.
275. Никитина, Е.В. Токсоплазмоз и беременность /Е.В. Никитина, Е.С. Гомон., М.А. Иванова // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2009. – №4 – С. 3-6.
276. Николаева, М.Г. Роль полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена I типа как фактор риска преждевременного разрыва плодных оболочек при доношенной беременности / М.Г. Николаева, Г.В. Сердюк, Е.Е. Григорьева // Бюллетень сибирской медицины. – 2013 – 12(6). – С. 43-47.
277. Новицкая, Е.В. Современные подходы к коррекции истмико-цервикальной недостаточности / Е.В. Новицкая // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т.LXV, спецвыпуск. – С. 22-28.
278. Новый взгляд на ведение беременных с мертвым плодом / И.А. Салов [и др.] // Практическая медицина. – 2007. – №1. – С. 24-26.
279. Нурова, А.А. Современная ситуация по перинатальной и младенческой смертности в России / А.А. Нурова, Р.К. Мирзоева, Д.С. Бердыш // Вестник Биомедицина и социология. – 2022. – Т.7, №2. – С. 59-66.
280. Нутриенты и плацента-ассоциированные осложнения беременности / В.С.

- Чулков [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – Т.22, №2. – С. 40-46.
281. Ожирение при беременности / Т.И. Дударова [и др.] // Студенческий вестник. – 2023. – Т.242, №3-3. – С. 63-67.
282. Ожоги у беременных: медицинские, этические и правовые аспекты проблемы / В.А. Соколов [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2017. – №2(58). – С.27-30.
283. Ожоги у беременных: распространенность, структура, исходы / В.А. Соколов [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2016. – Т.37, №12. – С.38–43.
284. Оленев, А.С. Резервы снижения материнской смертности в условиях мегаполиса: дис. ... докт.мед. наук / А.С. Оленев. – Москва – 2022. – 382 с.
285. Омирзак, А.А. Факторы риска рождения маловесных детей с перинатальной гипоксией / А.А. Омирзак, М.Т. Мырзагулов // Российский педиатрический журнал. – 2023. – Т.23, №S1. – С. 37.
286. Опыт баллонной вальвулопластики у пациентов с атрезией легочной артерии и интактной межжелудочковой перегородкой / Максименко А.В., [и др.] // Педиатрия и детская хирургия. – 2018. – Т.92, №2. – С. 30-35.
287. Опыт применения блокатора окситоциновых рецепторов при начавшихся преждевременных родах / И.Ф. Фаткуллин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – №6. – С. 73-77.
288. Опыт проведения лечебной гипотермии у новорожденных, родившихся в асфиксии / Р.А. Майкупова [и др.] // Педиатрия и детская хирургия. – 2019. – Т.97, №3. – С. 40-44.
289. Организация помощи новорожденным с врожденными пороками развития в Московской области / Н.Ф. Щапов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. – Т.68, №1. – С. 123-127.
290. Орлов, А.В. Этиопатогенетические аспекты развития плацентарной недостаточности и задержки роста плода / А.В. Орлов, Е.И. Кудинова // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2016. – №4 – С. 4-10.

291. Орлов, В.М. Хирургическая коррекция пороков развития матки и особенности течения беременности, наступившей после нее: автореф. дис. ... докт. мед. наук / В.М. Орлов. – СПб., 1999. – 38 с.
292. Осложнения и исходы беременности при хронической почечной недостаточности / И.Г. Никольская [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2015. – №37. – С. 52-69.
293. Основные регламенты детской патологоанатомической службы Ленинградской области / Б.И. Глуховец [и др.]. – СПб.: 2015. – 92 с.
294. Основы перинатологии: учебник для студентов медицинских вузов / Н.П. Шабалов [и др.]. – 3-е изд. – М., 2004. – 640 с.
295. Особенности гемопоэза во внутриутробном периоде и влияние на него врожденных инфекций: Педиатрия / И.Б. Алакаева [и др.] // Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2009. – Т.87, №4. – С. 122-124.
296. Особенности неврологического статуса у новорожденных с интранатальной асфиксией после терапевтической гипотермии // Н.С. Разинькова [и др.] // Трудный пациент. – 2020. – Т.18, №5. – С. 29-32.
297. Особенности оказания неотложной и реанимационной помощи новорожденным, родившимся в 22–27 недель гестации / Т.К. Мавропуло [и др.] // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т.3, №2. – С.4-13.
298. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у пациенток с резус-сенсibilизацией / С.В. Абрамова [и др.] // Colloquium-journal. – 2019. – №6-1(30). – С. 40-42.
299. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у пациенток с резус-сенсibilизацией / Н.М. Мамедалиева [и др.] // Вестник казахского национального медицинского университета. – 2015. – №1. – С. 18-21.
300. Особенности течения и исходов беременности в зависимости от объема и своевременности терапии сифилиса / О.А. Кокина [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т.60, №4. – С. 48-54.
301. Особенности течения манифестного сахарного диабета при беременности /

- Тиселько А.В. [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – Т.13, №1. – С. 80-87.
302. Острая жировая дистрофия печени у беременных: интенсивная терапия и акушерская тактика / Л.В. Адамян [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – Т.63, №1. – С. 79-86.
303. Оценка антропометрических параметров детей, умерших в перинатальном периоде / К.Е. Моисеева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2023. – Т.22, №1. – С. 31-43.
304. Оценка эффективности прегравидарной подготовки при наличии факторов риска тяжелой преэклампсии / А.А. Белинина [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2017. – №4 (71). – С. 47-52.
305. Павлов, А.Н. Анти-D-иммунопрофилактика / А.Н. Павлов, В.С. Анищенко // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т.64, №3. – С.52-57.
306. Павлова, Т.В. Особенности течения беременности и родов при экстракорпоральном оплодотворении с одноплодной беременностью / Т.В. Павлова, В.А. Петрухин, С.А. Струкова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина. Фармация. – 2011. – №4-1(99). – С. 185-188.
307. Палютина, Е.Ю. Особенности течения беременности и ведения родов, исходом которых было рождение новорожденного в состоянии тяжелой асфиксии / Е.Ю. Палютина, И.А. Козловская, Л.Б. Шубин // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2021. – №5-2. – С. 151-158.
308. Панкратова, И.В. Внутрижелудочковые кровоизлияния тяжелой степени у новорожденных (критерии выбора индивидуальной тактики лечения): дис ... канд. мед. наук / И.В. Панкратова. – СПб., 2005. – 189 с.
309. Пастернак, А.Е. Клинико-патологоанатомические параллели и сопоставления при перинатальной смертности на современном этапе: дис. ... канд. мед. наук. / А.Е. Пастернак. – 2014. – 150 с.

310. Пастернак, А.Ю. Особенности родоразрешения женщин с оперированной маткой: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Ю. Пастернак. – М., 2014. – 27 с.
311. Патоморфология заболеваний сердца у новорожденных детей / О.П. Сарыева [и др.] // *Мать и дитя в Кузбасе*. – 2014, – №2(57). – С. 13-19.
312. Пекарев, О.Г. Периконцепционная профилактика перинатальной смертности - иллюзия или реальность / О.Г. Пекарев // *Эффективная фармакотерапия*. – 2015. – №50. – С. 26-27.
313. Первый опыт реваскуляризации трансплантата при пластике пищевода у детей в нестандартных ситуациях / В. И. Аверин [и др.] // *Новости хирургии*. – 2012. – Т.20, №1. – С. 80-84.
314. Перепелица, С.А. Этиологические и патогенетические перинатальные факторы развития внутриутробных инфекций у новорожденных (обзор). / С.А. Перепелица // *Общая реаниматология*. – 2018. – Т.14, №3. – С. 54-67.
315. Переслегина, И.А. Организационно-социальный потенциал снижения перинатальной смертности / И.А. Переслегина, С.С. Карпова, Н.И. Рыжова // *Российский педиатрический журнал*. – 2022. – Т.3, №1. – С. 239.
316. Перинатальная патология / под ред. М.К. Недзьведя. – Минск: Высшая школа, 2012. – 575с.
317. Перинатальная смертность в Москве: Синдром внезапной смерти плода / М.А. Курцер [и др.] // *Современная перинатология (организация, технология и качество): материалы 5-го Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины*. – М., 2010. – С. 38-39.
318. Перинатальная смертность неустановленной (неясной) этиологии: проблемы и пути решения / Ю.В. Денисова [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2022. – Т.21, №4. – С. 99-115.
319. Перинатальная смертность: причины, факторы риска, пути снижения / В.В. Симрок [и др.] // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2012. – Т.15, №2, Ч.1(58) – С. 280-282.
320. Перинатальная цитомегаловирусная инфекция / Г.К. Баркун [и др.] // *Охрана*

материнства и детства. – 2018. – №2(32). – С. 58-63.

321. Перинатальные исходы HCV-инфекции / Т.В. Зновец [и др.] // Медицинский журнал. – 2018. – №4(66). – С. 57-61.

322. Перинатальные исходы при тазовых предлежаниях плода / В.Ф. Беженарь [и др.] // Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe. – 2016. – Т.11, №1. – С. 46-51.

323. Персианинов, Л.С. Факторы и группы высокого риска беременных женщин / Л.С. Персианинов, А.П. Кирющенко, О.Г. Фролова // Акушерство и гинекология. – 1976. – №10. – С.7-11.

324. Плацентарная недостаточность / Г.М. Савельева [и др.]. – М.: Медицина, 1991. – 272 с.

325. Плацентарная недостаточность: современный взгляд / Ю.Э. Доброхотова [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 64 с.

326. Плацентарная недостаточность: Учебно-методическое пособие / Н.Г. Павлова [и др.]. – СПб.: Н-Л, 2007. – 28 с.

327. Плацентарные факторы задержки внутриутробного развития у недоношенных детей / Т.В. Коваленко [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2018. – Т.13, №3. – С. 7-12.

328. Плеханова, Т.Н. Соматические дисфункции у новорожденных детей с асфиксией после системной лечебной гипотермии / Т.Н. Плеханова, Т.И. Степаненко // Перинатология и педиатрия. – 2019. – Т.77, №1. – С. 63-68.

329. Поздние недоношенные: основные факторы риска и исходы (обзор) / Л.А. Тимофеева [и др.] // Сеченовский вестник. – 2016. – №3(25). – С. 79-83.

330. Покусаева, В.Н. Профилактика и коррекция патологического увеличения веса при беременности / В.Н. Покусаева, Н.К. Никифоровский, А.С. Вахрушина // Ученые записки Орловского государственного университета. Сер. Естественные, технические и медицинские науки. – 2014. – Т.1, №7. – С. 105-107.

331. Полянчикова, О.Л. Клинические и метаболические факторы в патогенезе задержки развития плода и выборе акушерской тактики / О.Л. Полянчикова // АГ-Инфо. – 2010. – №1. – С. 28-38.

332. Попов, А.Ф. Грипп у беременных / А.Ф. Попов, О.И. Киселев // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – №3. – С. 40- 46.
333. Прахов, А.В. Неонатальная кардиология / А.В. Прахов. – Н.Новгород, 2008. – 388 с.
334. Прахов, А.В. Систематизация неонатальных функциональных кардиопатий / А.В. Прахов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – №2. – С. 14-18.
335. Предлежание плаценты: факторы риска, материнские и перинатальные исходы / Ю.С. Чуланова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2023. – Т.22, №1. – С. 4-13.
336. Преждевременный разрыв плодных оболочек — инфекционный фактор / П.Н. Веропотвелян [и др.] // Здоровье женщины. – 2013. – №5. – С. 57-64.
337. Пренатальный период: физиология и патология / Г.М. Савельева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – №10(2) – С. 61-65.
338. Причины и технологии анализа репродуктивных потерь / О.Г. Фролова [и др.]. – М.:Триада-Х,2008 – 128 с.
339. Причины мертворождения у жительниц города и села / А.И. Щеголев [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – №2, Ч.2. – С. 227-231.
340. Прокопья, Н. С. Лечение крестцово-копчиковых тератом у детей / Н. С. Прокопья, О. А. Говорухина, В. И. Аверин // Хирургия. Восточная Европа. – 2012. – №3(3). – С. 232-233.
341. Протасевич, Т. С. Анализ случаев врожденного пилоростеноза у детей / Т. С. Протасевич, Н. С. Бонцевич, А. А. Свиркова // Актуальные вопросы педиатрии: Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, Пермь, 08 апреля 2017 года. – Пермь: Книжный формат, 2017. – С. 191-194.
342. Прохоренко В., Совершенствование диагностики раннего врожденного сифилиса у новорожденных в неонатальный период / В. Прохоренко // Венеролог.

– 2004. – №7 – С. 39-43.

343. Радзинский, В.Е. Акушерский риск / В.Е. Радзинский, С.А. Князев, И.Н. Костин. – М.: ЭКСМО, 2009. – 288 с.

344. Радзинский, В.Е. Акушерство: учебник / В.Е. Радзинский, А.М. Фукс. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1040 с.

345. Радикальная одномоментная коррекция сохранившейся клоаки / В. И. Аверин [и др.] // Хирургия. Восточная Европа. – 2012. – №1(1). – С. 83-87.

346. Рахматуллаева, М.М. Лечение бактериального вагиноза в ранние сроки беременности / М.М. Рахматуллаева // Фарматека. – 2017. – №12. – С. 67-68.

347. Региональные аспекты мертворождаемости в Российской Федерации в 2008 г. / О.Г. Фролова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – №1. – С. 105-109.

348. Региональные особенности перинатальной смертности от врожденных аномалий в Российской Федерации / А.И. Щеголев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №4. – С. 487.

349. Результаты лечения спонтанной перфорации кишечника у недоношенных детей / Козлов Ю.А. [и др.] // Детская хирургия. – 2017. – Т.21, №6. – С. 284-290.

350. Результаты одномоментной коррекции транспозиции магистральных сосудов и обструкции дуги аорты в периоде новорожденности / Г.А. Ефимочкин [и др.] // Инновационная медицина Кубани. – 2017. – №3(7). – С. 6-13.

351. Ремнева, О.В. Возможности акушерских диагностических и лечебных технологий в снижении перинатальной заболеваемости и смертности: автореф. дис. ... докт. мед. наук / О.В. Ремнева. – Омск, 2011. – 46 с.

352. Репалова, Е.Ю. Особенности течения беременности и родов у женщин с аномалиями развития матки: дис. ... канд. мед. наук. / Е.Ю. Репалова. – Челябинск, 2008 – 150 с.

353. Рогова, Е.В. Возможности прогнозирования и медикаментозная коррекция плацентарной недостаточности при многоплодной беременности / Е.В. Рогова, С.В. Баринов, Т.И. Долгих // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т.14, №3. – С. 64-68.

354. Рожденные слишком рано: Доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов [Электронный ресурс] / ВОЗ. –Электронные текстовые данные. –2014. – 126 с. – Режим доступа: [www.who.int > documents > born_too_soon](http://www.who.int/documents/born_too_soon).
355. Рон, М.Г. Прогностическая значимость ретрохориальной гематомы, течение беременности и родов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Г. Рон. – М.,2016. – 26с.
356. Российский статистический ежегодник - 2017: Статистический сборник / М.:Росстат,2017. – 686 с.
357. Российский статистический ежегодник. Федеральная служба государственной статистики. М., 2021. – 692 с.
358. Россия в цифрах - 2018: Краткий статистический сборник – М.:Росстат, 2018. – 552 с.
359. Россия в цифрах - 2019: Краткий статистический сборник – М.:Росстат, 2019. – 549 с.
360. Руженцова, Т.А. Диагностика и терапия поражений миокарда у детей, больных острыми кишечными инфекциями (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... доктора мед. наук / Т.А. Руженцова. – М., 2016. – 401 с.
361. Руселик, Е.А. Критерии диагностики внутриутробного инфицирования новорожденного / Е.А. Руселик, Н.Н. Прутовых, Н.Ф. Доброскокова // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т.4, №3.– С. 532-537.
362. Рыбалка, А.Н. Плацентарная дисфункция и перинатальные потери / А.Н. Рыбалка, Я.А. Егорова / Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2012. – Т.2, №3-4(7-8). – С. 50-54.
363. Савельева, Г.М. Интранатальная охрана здоровья плода: Достижения и перспективы / Г.М. Савельева, М.А. Курцер, П.А. Клименко // Акушерство и гинекология. – 2005. – №3. – С. 3-7.
364. Савельева, Г.М. Материнская смертность и пути ее снижения / Г.М. Савельева, М.А. Курцер, Р.И. Шалина // Акушерство и гинекология. – 2009. – №3.– С. 11-15.
365. Салов, И.А. Зависимость гипоксии плода от уровня внутрибрюшного

- давления в родах у пациенток с ожирением / И.А. Салов, Д.В. Маршалов, А.П. Петренко // Акушерство и гинекология. – 2018. – №2. – С. 50–54.
366. Санникова М.В. Преждевременный разрыв плодных оболочек у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза: дисс.... канд. мед. наук / М.В. Санникова. – М., 2013. – 198 с.
367. Сарыева О.П., Патоморфология и исходы при постгипоксической кардиопатии у детей с ЭНМ / О.П. Сарыева, М.В. Малышева, Л.В. Кулида // Актуальные вопросы профилактики, диагностики и рациональной терапии заболеваний детского возраста: мат. межрегиональной научно-образовательной конференции, посвященной 45-летию организации детской специализированной службы Ивановской области. – Иваново, 2017. – С. 92-94.
368. Сасина, В. И. Беременность, роды и послеродовый период у женщин, перенесших аборт в прошлом (обзор литературы) / В.И. Сасина, А.И. Варламова // Молодой ученый. – 2017. – №3(3). – С. 55-58.
369. Семенников, М.В. Клинико-лабораторные критерии диагностики внутриутробной гипоксии и прогнозирование перинатального исхода у беременных: дис. ... канд. мед. наук / М.В. Семенников. – 2007.–128 с.
370. Семенов, Ю.А. Спонтанные преждевременные роды: прогнозирование, управление перинатальными исходами: дис. ... докт. мед. наук / Ю.А. Семенов. Челябинск. – 2022. – 217 с.
371. Семенюк, Л.Н. Роль стрептококков группы в развитии невынашивания беременности и мертворождаемости / Л.Н. Семенюк, Н.М. Воронкова // Репродуктивное здоровье Восточная Европа.– 2019. – №1. – С. 29-37.
372. Сепсис новорожденных: приложение к журналу Архив патологии / Г.А. Самсыгина [и др.]. – 2004. — 48 с.
373. Сергеева, В.А. Синдром фетального воспалительного ответа / В.А. Сергеева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. –2009. – Т.8, №6. – С. 62-70.
374. Сергейко, И.В. Частота регистрации отдельных факторов риска материнской

- и перинатальной смертности / И.В. Сергейко // Социальные аспекты здоровья населения. – 2015. – №6(46). – С. 1-7.
375. Серебрякова, Е.Н. Оценка эритропоеза у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности / Е.Н. Серебрякова, Д.К. Волосников, А.И. Рыжкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т.57, №2. – С. 12-17.
376. Серов, В.Н. Особенности современного акушерства / В.Н. Серов, Л.А. Нестерова // Акушерство и гинекология. – 2022. – №3. – С. 5-11.
377. Серов, В.Н. Особенности и эффективность терапии неосложненного цистита у беременных и родильниц / В.Н. Серов, А.А. Балушкина, В.Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 5. – С. 120-124.
378. Сидельникова, В.М. Привычная потеря беременности / В.М. Сидельникова – М.: Триада-Х, 2000.– 304 с.
379. Сидорова, И.С. Течение и ведение беременности по триместрам / И.С. Сидорова, И.О. Макаров. – 2007. – 348 с.
380. Сифилис и беременность: профилактика перинатальных потерь / В.А. Аксененко [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – №1(25). – С. 57-60.
381. Скрининг факторов риска, определяющих антенатальную смертность на амбулаторном этапе/ Э.И. Логинова [и др.] // Ранняя диагностика и современные методы лечения на этапе первичного звена здравоохранения: сб. статей XII конференции врачей первичного звена здравоохранения Юга России. – 2017. – С. 75-78.
382. Сноу Дж. Эффективная перинатальная помощь и уход – руководство для директора курса. ВОЗ. Европейское региональное бюро. Копенгаген; 2010. (WHO/EURO:2010-7106-46872-68346).
383. Современные подходы к оценке степени перинатального риска / Н.А. Стеценко [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2022. –Т.16, №4. – С. 438-449.

384. Современные подходы к родоразрешению беременных с врожденными пороками сердца / О.Н. Харкевич [и др.] // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2009. – №1(1). – С. 40-48.
385. Сорокина, С.Э. Акушерские аспекты перинатальной смертности / С.Э. Сорокина. – СПб., 2006. – 431 с.
386. Состояние новорожденных и родильниц после влагалищных родоразрешающих операций / Л.Н. Васильева [и др.] // Охрана материнства и детства. – 2013. – №1(21). – С. 21-22.
387. Сотникова, К.А. К вопросу о дыхательной недостаточности у недоношенных новорожденных детей с лёгочной патологией / К.А. Сотникова, Г.М. Дементьева, В.Б. Буракова // Педиатрия. – 1974. – №6. – С. 12-15.
388. Софронова, Л.Н. Недоношенные дети, рожденные на поздних сроках гестации / Л.Н. Софронова // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т.7, Вып.6. – С. 89-92.
389. Спиридонов В.А. К вопросу развития виртуальной аутопсии в России, или что делать? / В.А. Спиридонов // Судебная медицина. – 2016. – Т.2, №2. – С. 93-94.
390. Способ диагностики плацентарной недостаточности: Патент на изобретение / Т.Н. Погорелова [и др.] // Патент РФ №2463595(19); 10.10.12.
391. Способ прогнозирования исхода бактериальной инфекции у новорожденных детей / Е.А. Ефанова [и др.] // Патент РФ №2246729, 19.08.2003.
392. Сравнительный анализ факторов риска у женщин с антенатальной асфиксией плода / А.А. Олина [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2018. – Т.19, №2(94). – С. 14-18.
393. Стародубов, В.И. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема демографического развития России [Электронный ресурс] / В.И. Стародубов, Л.П. Суханова, Ю.Г. Сыченков // Социальные аспекты здоровья населения. – Электронный научный журнал. – 2011. – №6. – С. 1. – Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/367/30/>.
394. Степанова Р.Н., Материнские и перинатальные исходы при заболеваниях

шейки матки у беременных женщин / Р.Н. Степанова, Е.В. Коломеец // Ученые записки Орловского государственного университета. Естественные, технические и медицинские науки. – 2008. – №2 – С. 218-223.

395. Степанькова, Е.А., Актуальные аспекты лабораторной диагностики инфекций мочевыводящих путей во время беременности (обзор литературы) / Е.А. Степанькова, А.О. Сухорукова, О.И. Кречикова // Медицинский алфавит. – 2022. – №4. – С. 15-18.

396. Стрижаков, А.Н. Возможно ли снизить частоту кесарева сечения? / А.Н. Стрижаков, Т.Ф. Тимохина, В.С. Белоусова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т.12, №3. – С.5-11.

397. Стрижаков, А.Н. Критическое состояние плода: определение, диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, М. Карданова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т.14, №4. – С. 5-14.

398. Стрижаков, А.Н. Современные методы оценки состояния матери и плода при беременности высокого риска / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т.8, №2. – С. 5-15.

399. Стрижаков, А.Н. Этиология и патогенез антенатальной гибели плода / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, Ю.Ю. Попова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – №3. – С. 31-40.

400. Стриктуры кишечника у новорожденных после некротизирующего энтероколита (пост-нэк стриктуры кишечника) / Ю. А. Козлов [и др.] // Детская хирургия. – 2016. – Т.20, №5. – С. 228-234.

401. Строение, развитие и патология последа. / Под ред. Р.А. Насырова. - СПб.: 2013. – 27 с.

402. Струков, А.И. Патологическая анатомия / А.И. Струков, В.В. Серов. – М.: Медицина, 1982. – 528с.

403. Сувернева, А.А. Дифференцированный подход в прогнозировании неблагоприятных перинатальных исходов / А.А. Сувернева // Международный

- журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – №11, Ч.1 – С. 69-71.
404. Сувернева, А.А. К вопросу об интранатальной гибели плода / А.А. Сувернева, А.А. Буткеева, Е.Х. Сапахова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №2-2. – С. 135-137.
405. Сувернева, А.А. Некоторые медико-социальные аспекты перинатальной смертности по Астраханской области / А.А. Сувернева, О.Б. Мамиев // Фундаментальные исследования. – 2013. – №5, Ч.1. – С. 148-151.
406. Сурвилло, Е.В. Система прогнозирования исхода родов у первородящих: дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Сурвилло. – Тула, 2009. – 104 с.
407. Суханова, Л. П. Перинатальные проблемы воспроизводства населения России в переходной период / Л.П. Суханова. – М.: Канон, Реабилитация, 2006. – 272 с.
408. Суханова, Л.П. Детская и перинатальная смертность в России: тенденции, структура, факторы риска [Электронный ресурс] /Л.П.Суханова, М.С. Склад // Социальные аспекты здоровья населения. – Электронный научный журнал. – 2007. – №4. – С.2. Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/46/30>.
409. Суханова, Л.П. Перинатальные проблемы воспроизводства населения России / Л.П. Суханова, Т.В. Кузнецова // Социальные аспекты здоровья населения. – 2010. – №4 (16). – С. 11-21.
410. Сухих Г.Т., Внедрение достижений современной науки в акушерско-гинекологическую практику / Г.Т. Сухих // Мать и дитя: материалы XI Всероссийского научного форума. – М., 2010. – С. 3-4.
411. Сычева, О.Ю. Индекс массы тела как фактор, определяющий течение беременности, родов и послеродового периода: дис. ... канд. мед. наук / О.Ю. Сычева. – Тула, 2015. – 139 с.
412. Тактика ведения беременных с миопией (литературный обзор). / К.С. Танцурова [и др.] // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2016. – Т.14, №3. – С. 86-88.

413. Тейлор-Робинсон, Д. Микоплазменная инфекция при беременности / Д. Тейлор-Робинсон, Р.Ф. Ламонт // Акушерство и гинекология. – 2013. – №1. – С. 57-67.
414. Телеш, О.В. Возможные пути снижения младенческой смертности в отдельных регионах РФ / О.В. Телеш, Ю.В. Петренко, Д.О. Иванов // Педиатр. – 2017. – Т.8, №1 – С. 89-94.
415. Тенденции младенческой и детской смертности в Российской Федерации в 1990-2012 гг. / А.А. Баранов [и др.] // Вестник РАМН. – 2014. – №11-12. – С. 31-38.
416. Терлецкая, Р.Н. Фетоинфантильные потери - от мифов к реальности / Р.Н. Терлецкая // Российский педиатрический журнал. – 2022. –Т.25, №4. – С. 236-241.
417. Территориальные различия перинатальной смертности в регионе с низкой плотностью населения / И.П. Артюхов [и др.] // Современные исследования социальных проблем. – 2014. – №4. (20). – С. 421-433.
418. Тетелютина, Ф.К. Прогнозирование, доклиническая диагностика и профилактика перинатальной патологии у беременных с пороками сердца: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Ф.К. Тетелютина. – Ижевск, 2001. – 49с.
419. Тимохина, Е.В. Синдром задержки роста плода: патогенез, прогнозирование, акушерская тактика: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Е.В. Тимохина. – М.,2012. – 46 с.
420. Тошева, И.И. Исходы родов у беременных с преждевременным излитием околоплодных вод / И.И. Тошева, Н.Г. Ашурова // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.33, №4. – С.34-37.
421. Третьякова, О.С. Перинатальная смертность как основная составляющая фетоинфантильных потерь в республике Крым / О.С. Третьякова, З.Р. Махамова, Т.Н. Голубова // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т.19, №1– С. 77-81.
422. Трунина, И. И. Гипотрофия, внутриутробные инфекции и синдромальная патология как факторы риска неонатальной кардиохирургии / И.И. Трунина // Детские болезни сердца и сосудов. – 2012. – №3. – С. 23-30.

423. Тукай, К.С. Особенности течения беременности и родов у женщин с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца (клинико-морфологическое исследование): автореф. дис. ... канд.мед.наук / К.С. Тукай. – Челябинск, 2009–23 с.
424. Тумаева, Т.С. Особенности метаболических процессов у детей, рожденных путем кесарева сечения, в раннем периоде адаптации: роль церебральной ишемии / Т.С. Тумаева, Л.А. Балыкова // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т.14, №3. – С. 374-379.
425. Туманова, В.А. Медико-социальные аспекты профилактики антенатальных потерь: автореф. дис. ... докт. мед. наук / В.А.Туманова. – М., 2005. –38 с.
426. Туманова, У.Н. Преждевременный разрыв плодных оболочек и перинатальная смертность / У.Н. Туманова, М.П. Шувалова, А.И. Щеголев // Неонатология. – 2017. – №1(15). – С. 86-92.
427. Угрожающие преждевременные роды и истмико-цервикальная недостаточность: тактика и стратегия комплексной терапии / Э.М. Джобава [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. –Т.11, №4.– С.41-46.
428. Угрожающие преждевременные роды: спорные вопросы диагностики и токолитической терапии (обзор литературы) / А.С. Галкина [и др.] // Проблемы репродукции. – 2014. – С. 77-81.
429. Улучшение перинатальных исходов – одна из основных проблем современного акушерства / Г.М. Савельева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – №6. – С. 56-60.
430. Уреа-микоплазмоз и осложненная беременность / Т.А. Мельникова [и др.] //Пермский медицинский журнал. – 2009. – Т.26, №6. – С. 5-8.
431. Факторы риска кардиохирургических вмешательств в неонатальном периоде / И.И. Трунина [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2011. – Т.12, №S6. – С. 234.
432. Фильченко, А.С. Роль условно-патогенной микрофлоры влагалища в формировании репродуктивных потерь у беременных с гестозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.С. Фильченко. –Ростов н/Д, 2005 – 25 с.

433. Флейшнер, А. Эхография в акушерстве и гинекологии: Теория и практика (пер. с англ.) Ч.1 / под ред. А. Флейшера [и др.]. – М.: Видар-М, 2005. — 740 с.
434. Фролова, О.Г. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы и репродуктивного здоровья / О.Г. Фролова, З.З. Токова // Акушерство и гинекология. – 2005. – №1. – С.3-5.
435. Фролова, О.Г. Факторы риска перинатальной патологии / О.Г. Фролова, Е.Н. Николаева, Г.С. Мурзабекова // Перинатальная охрана плода. – Алма-Ата, 1989. – С. 19-22.
436. Хасанова, В.В. Анализ причин ранней неонатальной смертности / В.В. Хасанова, Н.Б. Чабанова // Научный альманах. – 2015. – №9(11). – С. 981-983.
437. Хирургическое лечение тотальной формы болезни Гиршпрунга у детей / В. В. Холостова [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – №7. – С. 44-54.
438. Хлапов, А.Л. Обоснование системы профилактики фетоинфантильных потерь (по материалам нижегородской области): дис. ... канд. мед. наук / А.Л. Хлапов. – Иваново, 2007. – 196 с.
439. Хомич, М.М., Факторы риска мертворождений плодов на поздних сроках гестации / М.М. Хомич и др. // Тр. IV съезда Российского Общества детских патологов (Выборг). – СПб., 2010. – С. 62-64.
440. Хрянин, А.А. Неслучайные попутчики / А.А. Хрянин // Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2018. – №3(47). – С. 69-76.
441. XXI век: анализ антенатальной смертности / В.Ю. Жданова [и др.] // Мать и дитя: материалы X Всероссийского научного форума. – М., 2009. – С. 491-492.
442. Цинзерлинг, А.В. Обработка и окраска мазков и срезов для выявления микроорганизмов / В.А. Цинзерлинг // Архив патологии. – 1992. – Вып.5. – С.35-40.
443. Цинзерлинг, В.А. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики / В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухловина. – СПб.: ЭЛБИ СПб., 2005. – 448 с.

444. Цинзерлинг, В.А. Перинатальные инфекции / В.А Цинзерлинг, В.Ф Мельникова. – СПб.: ЭлбиСПб., 2002. – С. 52–66.
445. Частота и факторы риска острого повреждения почек в неонатальной кардиохирургии / А. Ж. Садыкова [и др.] // Фармация Казахстана. – 2022. – №1. – С. 28-36.
446. Чередниченко, Т.С. Беременность и роды у женщин после искусственного прерывания первой беременности и здоровье их младенцев / Т.С. Чередниченко, В.Е. Радзинский, С.М. Семятов //Журнал Вестник Российского университета дружбы народов. Медицина: Акушерство и гинекология. – 2002. – №1. – С.108-112.
447. Черезова, Ю.М. Роль мониторинга за состоянием биоценоза влагалища женщин во время гестации в снижении акушерских и перинатальных осложнений: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.М. Черезова. – Самара, 2013. – 22 с.
448. Черкасов, Н.С. Особенности сердечной деятельности при гипоксической кардиопатии у новорожденных детей / Н.С. Черкасов, И.В. Вязовая, Л.А. Огуль // Фундаментальные исследования. – 2005. – №9. – С. 93-94.
449. Чернова, Н.И. Цитомегаловирусная инфекция у женщин с инфекционными заболеваниями урогенитального тракта, клиника, диагностика, лечение: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Н.И. Чернова. – М., 2015 – 25 с.
450. Черняева, В.И. Особенности течения беременности и исходы родов при истмико-цервикальной недостаточности / В.И. Черняева, И.О. Неудахина, Т.А. Заречнева // Фундаментальная и клиническая медицина. –2016.– Т.1, №2.– С.70-75.
451. Шабалов, Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / Н.П. Шабалов, А.Б. Пальчик. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 253 с.
452. Шаклычева-Компанец Е.О., Ювенильная беременность, как один из факторов риска перинатальной смертности и заболеваемости // Мать и дитя: материалы 2-го Всероссийского научного форума. – М., 2000. – С. 105.
453. Шальнова, С.А. Характеристика пациентов высокого риска; результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы Оскар/ С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т.5,

№5. – С.58-63.

454. Шапкайтц, В.А. Особенности ведения родов и перинатальные исходы при тазовых предлежаниях плода / В.А. Шапкайтц, И.А. Добровольская, Е.А. Рукояткина // Акушерство и гинекология. – 2017. – №2. – С. 30-35.

455. Шаршенов, А.К. Прогнозирование перинатальной смертности и обоснование технологии её снижения: дис. ... докт.мед.наук/А.К. Шаршенов. – М., 2001.– 242 с.

456. Шаховская, Е.Н. Оптимизация подготовки к беременности и родам пациенток с синдромом потери плода в анамнезе и циркуляцией антифосфолипидных антител: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Н. Шаховская. – М., 2012. – 27 с.

457. Шелаева, Е.В. Перинатальные исходы при лечении тяжелых форм изоиммунизации / Е.В. Шелаева, Н.Г. Павлова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т.59, №5. – С. 44-50.

458. Шехтман, М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных: руководство для врачей / М.М. Шехтман. – М.:Триада-Х, 2008. – 816 с.

459. Широкова, В.И. Состояние здоровья женщин и основные направления развития службы родовспоможения в Российской Федерации / В.И. Широкова, О.С. Филиппов, Е.В. Гусева // Здравоохранение. – 2009. – №11. – С.25-31.

460. Шифман, Е.М. Травма во время беременности / Е.М. Шифман, А.В. Пырегов // Медицинский алфавит. – 2010.– Т.1-2, №8.– С. 36-38.

461. Шляпников, М.Е. Генитальная герпетическая инфекция: актуальные вопросы терапии в акушерстве и гинекологии (клиническая лекция) / М.Е. Шляпников // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2014.– №3-4. – С. 139-144.

462. Щеплягина, Л.А. Факторы риска и формирование здоровья детей / Л.А. Щеплягина // Российский педиатрический журнал. – 2002. – №2. – С 4-6.

463. Элиасова, Л.Г. Научное обоснование совершенствования амбулаторно-поликлинической помощи беременным с экстрагенитальной патологией в условиях крупного города: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.Г. Элиасова.– СПб., 2002. – 26 с.

464. Юнусова Ю.Р., Синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы при антенатальной гипоксии плода / Ю.Р. Юнусова, А.А. Руди, А.С. Макарова // тр. V съезда Российского Общества детских патологов. – Зеленогорск, 2012. – С. 91-94.
465. Юрасова, Е.А. Перинатальные потери: Резервы снижения: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Е.А. Юрасова. – Челябинск, 2009. – 47 с.
466. Яковлева, Т.В. Тенденции предотвратимой смертности детей в России / Т.В. Яковлева // Российский педиатрический журнал. – 2014. – №6. – С. 22-28.
467. Яхиева-Онихимовская, Д.А. Поздние недоношенные: дети от 0 до 7 лет: Наблюдение и развитие: методическое пособие для специалистов здравоохранения / Д.А. Яхиева-Онихимовская. – Хабаровск, 2018. – 22с.
468. A population-based, multifaceted strategy to implement antenatal corticosteroid treatment versus standard care for the reduction of neonatal mortality due to preterm birth in low-income and middle-income countries: the ACT cluster-randomized trial / F. Althabe[et al.] // Lancet. –2015. —Vol.385, N9968, (14 Feb.). – P. 629-639.
469. Abdel-Aleem, H, Cervical pessary for preventing preterm birth / H. Abdel-Aleem, O.M. Shaaban, M.A Abdel-Aleem // The Cochrane Library. – 2013.
470. Acute kidney injury in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia / D.T. Selewski [et al.] //Journal Pediatr. – 2013. – Vol.162. – P. 725-729.
471. Aetiology of stillbirth: unexplored is not unexplained / M.A.Measey [et al.] //Aust. NZ. J. Public Health. – 2007. — Vol.31, N5,(Oct.). – P. 444-449.
472. Albert, H.C. Immunological Properties of an Antibody Containing a Fluorescent Group / H.C. Albert, J. Hugh, R. Creech // Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. – 1941. – Vol.47, №2. – P. 200-202.
473. Alsulyman O. M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management / O. M. Alsulyman// Am. J. Obstet. Gynecol.– 1996. – Vol.175. – P. 957–960.
474. Amniotic fluid interleukin-6 increase is an indicator of spontaneous preterm birth in white but not black Americans / R. Menon [et al.] // Research obstetrics. – 2008. – Vol.198 (1). – P. 77.

475. Ballabh, P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease / P. Ballabh // *Pediatr. Res.* – 2010. – Vol. 67. – P. 1-8.
476. Behrman, R.E. Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant / R.E. Behrman, A.A. Fanaroff, R.J. Martin // St. Louis. – 1987. – P. 1-7.
477. Bell, E.F. Preventing Necrotizing Enterocolitis: What Works and How Safe? / E.F. Bell // *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 115. – P. 173–175.
478. Benoist, G. Prediction of preterm delivery in symptomatic women (preterm labor) / G. Benoist // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. Paris.* – 2016. – Vol. 45, N10, (Dec.). – P. 1346-1363.
479. Bhatia, J. Strategies to prevent necrotising enterocolitis / J. Bhatia // *Chinese Medical Journal.* – 2010. – Vol. 123 (20). – P. 2759–2765
480. Biomarkers of AKI Progression after Pediatric Cardiac Surgery / J.H. Greenberg [et al.] // *J. American Society of Nephrology.* – 2018. – Vol. 29(5). – P. 1549-1556.
481. Blanc, J. Predictive tools of preterm birth in asymptomatic high-risk pregnancy / J. Blanc, F. Bretelle // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. Paris.* – 2016. – Vol. 45, N10, (Dec.). – P. 1261-1279.
482. Brun, S. Cervical pessary and spontaneous preterm birth / S. Brun // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. Paris.* – 2016. — Vol. 45, N10 (Dec.). – P. 1324-1336.
483. Canova, I. Bacterial vaginosis and pregnancy / I. Canova, S. Caputo, A. Ciardo // *Clin Ther.* – 2002. – Vol. 53, №5. – P. 343-346.
484. Cardiovascular outcomes after the arterial switch operation for d-transposition of the great arteries / P. Khairy [et al.] // *Circulation.* – 2013. – Vol. 127. – P. 331-339.
485. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis / V. Berghella [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 117, N3, (March). – P. 663-671.
486. Chen, K. The role of preterm placental calcification on assessing risks of stillbirth / K. Chen, K. Seow, L. Chen // *Placenta.* – 2015. – Vol. 10, N36(90), (Sep.). – P. 1039-1044.
487. Clinicopathological evaluation of 59 cases of fetal death / G. Zanconato [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2007. – Vol. 276. – P. 619-623.

488. Comparison of the clinical presentation, treatment, and outcome of fulminant and acute myocarditis in children / T. Saji[et al.] // *Circ. J.* – 2012. – Vol.76. – P. 1222–1228.
489. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution / A.J. Marelli [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol.115(2). – P. 163-172.
490. Congress of European association of gynaecologists and obstetricians. – Lisbon, 2010.
491. Detection of cytomegalovirus, parvovirus B19 and herpes simplex viruses in cases of intrauterine fetal death: association with pathological findings /G.Syridou[et al.] // *J. Med. Virol.* – 2008. – Vol.80. – P. 1776–1782.
492. Doret, M. Tocolysis for preterm labor without premature preterm rupture of membranes / M.Doret, G.Kayem// *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* – Paris, 2016. — Vol.45, N10(Dec.). – P. 1374-1398.
493. Early or delayed enteral feeding for preterm growth-restricted infants: a randomized trial / A. Leaf [et al.] // *Pediatrics.* – 2012. – Vol.129. – P. 1260-1268.
494. Early versus delayed minimal enteral feeding and risk for necrotizing enterocolitis in preterm growth- restricted infants with abnormal antenatal Doppler results / P. Karagianni [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2010. – Vol.27. – P. 367-373.
495. Enteral feeding during indomethacin and ibuprofen treatment of a patent ductus arteriosus / R. Clyman [et al.] // *J. Pediatr.* – 2013. – №163. – P. 406-411.
496. Epidemiology of Acute Kidney Injury After Neonatal Cardiac Surgery: A Report From the Multicenter Neonatal and Pediatric Heart and Renal Outcomes Network. Neonatal and Pediatric Heart and Renal Outcomes Network (NEPHRON) Investigators / J.A. Alten [et al.] // *Crit Care Med.* – 2021. – Oct. 1, №49 (10). – P. 941-951.
497. Epidemiology of early pre-term delivery: relationship with clinical and histopathological infective parameters / M. Torricelli [et al.]; Italian Pre-Term Network Study Group // *J. Obstet. Gynecol.* –2013. – Vol.33, N2,(Feb.). – P. 140-143.
498. Evaluation of renal functions in asphyxiated newborns / Aggarwal A [et al.] // *J Trop Pediatr.* – 2005. –№51. – P. 295-299.

499. Evidence-based prevention and surgical treatment of necrotizing enterocolitis - A review of randomized controlled trials / M. Raval [et al.] // *Seminars in Pediatric Surgery*. – 2013. – Vol. 22. – P. 117-121.
500. Fanaroff, A.A. Neonatal perinatal medicine: diseases of the fetus and infant / A.A. Fanaroff, R.J. Martin. – Mosby-Year Book: 1997. – 847 p.
501. Fox, H. Pathology of the Placenta: Major Problems in Pathology. / H. Fox, N.J. Sebire. – 3rd Edition. – Saunders: Elsevier, 2007. – 574 p.
502. Fractal scaling properties of heart rate dynamics following resistance exercise training / K.S. Heffernan [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2008. – Vol.105, N1,(Jul.). –P. 109-113.
503. Functional imaging of the human placenta with magnetic resonance / N. Siauve [et al.]// *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol.213, N4(Oct.). – P. 103–114.
504. Ghosh, G.S. Uterine and umbilical artery Doppler are comparable in predicting perinatal outcome of growth-restricted fetuses / G.S. Ghosh, S. Gudmundsson // *BJOG*. – 2009. – Vol.116. – P. 424-430.
505. Goldenberg, R.L. Stillbirth: a review / R.L. Goldenberg, R. Kirby, J.F. Culhane // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2004. – Vol.16, N2(Aug.). – P. 79-94.
506. Gordon, P.V. Understanding intestinal vulnerability to perforation in the extremely low birth weight infant / P.V. Gordon // *Pediatr. Res.* – 2009. – Vol.65. – P. 138-144.
507. Hajek, Z. Fetal ECG in the prediction of intrapartum hypoxia / Z. Hajek // *Cas. Lek. Cesk.* – 2005. – Vol. 144, N3. – P. 168-171.
508. Heart rate asymmetry by Poincareplots of RR intervals / P. Guzik [et al.] // *Biomed. Tech.* – Berlin,2006. – Vol.51, N4(Oct.). – P. 272-275.
509. High dose versus low dose oxytocin for augmentation of delayed labour / Mori R. [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* –2011. –Vol.5, N10(Oct.). – CD:007201.
510. Holt, R.I. Intrauterine growth, the vascular system, and the metabolic syndrome / R.I. Holt, C.D. Byrne // *Semin. Vase.Med.* –2002. – Vol.1, N2. – P. 33-43.
511. Intestinal strictures postnecrotising enterocolitis: Clinical profile and risk factors / N. Phad [et al.] // *Neonatal Surg.* – 2014. – Vol.3. – P. 44

512. Iversen, O.E. Medical abortion – the first Norwegian experiences / O.E. Iversen, G. Midboe, S.L. Johnsen // *Tidsskr. Nor. Laegeferon.* – 2013. – Vol.1, N23. – P. 2422 – 2424.
513. Lamont, C.D. The safety of tocolytics used for the inhibition of preterm labor / C.D. Lamont, J.S. Jorgensen, R.F. Lamont // *Expert Opin. Drug.Saf.* – 2016. – Vol.15, N9(Sep.). – P. 1163-1173.
514. Langer, B. Guidelines for clinical practice: Prevention of spontaneous preterm birth (excluding preterm premature rupture of membranes) – Introduction / B. Langer, M.V. Sénat, L. Sentilhes // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. Paris.* – 2016. – Vol.45, N10(Dec.). – P. 1208-1209.
515. Mandelbrot, L. Prevention of mother-to-child transmission of toxoplasmosis / L. Mandelbrot // *Gynecol. Obstet.Fertil.* –2012. – Vol.40, N1(Oct.). – P. 591-598.
516. Marcellin, L. Prevention of preterm birth by uterine cervical cerclage / L. Marcellin // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. Paris.* – 2016. – Vol.45, N10(Dec.). – P. 1299-1323.
517. Markers of cardiovascular disease risk after hypertension in pregnancy / G.J. Mangos [et al.] // *J. Hypertens.* –2012.– Vol.30, N2. – P. 351–358.
518. Maternal and fetal inflammatory responses in unexplained fetal death / S. Blackwell[et al.] // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2003. –N14. – P. 151-157.
519. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: Population based study / J. Gardosi [et al.] // *B.M.J.* –2013. –Vol.346.– P. 108.
520. Maternal obesity and the risk of infant death in the United States / A. Chen [et al.] // *Epidemiology.* – 2009. – Vol.20, N1. – P. 74–81.
521. Milanova, K. The incidence of fetal macrosomia and method of delivery for a two-year period in the University Hospital of Obstetrics and Gynecology Maichin Dom-Sofia / K. Milanova, B. Marinov, I. Borisov // *J. Akush. Ginekol. – Sofiia,* 2006. – Vol.45, N6. – P. 3-6.
522. McDorman, M. F. Cesarean birth in the United States: epidemiology, trends, and outcomes / M.F. McDorman, F. Menacker, E. Declercq // *Clin. Perinatol.* – 2008. – Vol.35, N2. – P. 293–307

523. Nakajima, Y. Obstetrical risk factors for focal intestinal perforation in very low birth weight infants / Y. Nakajima, N. Masaoka, T. Yamamoto // *J. Perinat. Med.* – 2011. – Vol.39. – P. 179-184.
524. Necrotizing Enterocolitis (NEC) and the risk of intestinal stricture: The value of C-reactive protein / A. Gaudin [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – №8. – e76858.
525. Necrotizing enterocolitis—bench to bedside: novel and emerging strategies / S.G. Yigit [et al.] // *Seminars in pediatric surgery.* – 2008. – Vol. 17, №4. – P. 255–265.
526. Neonatal and Paediatric Heart and Renal Outcomes Network: design of a multi-centre retrospective cohort study / K.M. Gist [et al.] // *Alten J. Cardiol Young.* 2019. – Apr;29(4). – P. 511-518.
527. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network / B.J. Stoll[et al.]// *Pediatrics.* – 2010. – Vol. 126. – P. 443–455.
528. Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial / van Vliet[et al.]// *The Lancet* –2016. — Vol.387, N10033(21 May). – P. 2117–2124.
529. NIH State-of-the-Science Conference Statement on Multivitamin-Mineral Supplements and Chronic Disease Prevention / NIH Consens State Sci Statements. – 2006. — Vol.23, N2(15-17May). – P. 1-30.
530. Novel urinary biomarkers for acute kidney injury and prediction of clinical outcomes after pediatric cardiac surgery / F. Yoneyama [et al.] // *Pediatr Cardiol.* –2020. – Apr. Vol.41(4). – P. 695-702.
531. Obstetric risk factors and outcome of pregnancies complicated with early postpartum haemorrhage: a population – based study / E. Sheiner[et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2011. – Vol.18. – P. 149–154.
532. Ottaviani, G. Defining sudden infant death and sudden intrauterine unexpected death syndromes with regard to anatomopathological examination / G. Ottaviani // *Front Pediatr.* –2016. - Vol.17.– P. 146-155.

533. Ottaviani, G. Histopathology of the cardiac conduction system in sudden intrauterine unexplained death / G. Ottaviani, L. Maturri // *Cardiovasc. Pathol.* – 2008. – Vol.17. – P. 146-155.
534. Outcomes of extreme prematurity: A prospective comparison of 2 regional cohorts born 20 years apart / M.M.Bode [et al.] // *Pediatrics.* – 2009. – Vol.124. – P. 866–874.
535. Patah, L. Models of childbirth care and cesarean rates in different countries / L. Patah, A.M. Malik // *Rev. Saude Publica.* – 2011. – Vol.45, N1. – P.9.
536. Patterns of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Acute Kidney Injury in Neonates Receiving Cardiopulmonary Bypass / K.G. Brennan [et al.] // *Children (Basel).* – 2020. – Vol.7, №9. – P. 132.
537. Peritoneal drainage versus laparotomy as initial surgical treatment for perforated necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation in preterm low birth weight infants / S.C. Rao [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – Vol.6. – CD006182.
538. Postpartum maternal mortality and cesarean delivery / C. Deneux-Tharaux [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol.108, N3(Sep.). – P. 541-548.
539. Practice of pathological examinations in stillbirths: A 10-year retrospective study / F. Jones [et al.] // *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* – 2017. – Vol.46, N1(Jan.). – P. 61-67.
540. Pre-eclampsia / W. J. Ben [et al.] // *Lancet.* – 2016. – №387(10022). – P. 999-1011.
541. Prenatal and perinatal risk and protective factors for neonatal intracranial hemorrhage; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network / S. Shankaran [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 1996. – Vol.150, N5 (May). – P. 491-497.
542. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) / L. Sentilhes [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2017. – Vol.210 (March). – P. 217-224.
543. Prognostic value of umbilical-middle cerebral artery pulsatility index ratio in fetuses with growth restriction / J. Piazzè [et al.] // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2005 – Vol.91, N3 (Dec.). – P. 233-237.

544. Prophylactic Indomethacin and Intestinal Perforation in Extremely Low Birth Weight Infants / J. Kelleher [et al.] // *Pediatrics*. – 2014. – Vol.134. – P. 1369-1377.
545. Rafael, T.J. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy / T.J. Rafael, V. Berghella, Z. Alfirevic // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Vol.10, N9 (Sep.). – CD:009166.
546. Reducing stillbirths: prevention and management of medical disorders and infections during pregnancy / E.V. Menezes [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2009. – Vol.7, N9 (May), Suppl.1:S4.
547. Risk factors for intrauterine growth restriction: a comparison between two Brazilian cities / M.A. Vania [et al.] // *Pediatric Research*. – 2005. – Vol.57. – P. 674-679.
548. Rozenberg, P. Is universal screening for cervical length among singleton pregnancies with no history of preterm birth justified? / P. Rozenberg // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. Paris*. – 2016. – Vol.45, N10(Dec.). – P. 1337-1345.
549. Severe variable deceleration is associated with intestinal perforation in infants born at 22-27 weeks' gestation / K. Kai [et al.] // *Fetal. Neonatal. Med.* – 2009. – Vol.22. – P. 259-264.
550. Silver, R.M. Fetal death / R.M. Silver // *Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol.109, N1. – P. 153-167.
551. Smith, G.C. Caesarean section and risk of unexplained stillbirth in subsequent pregnancy / G.C. Smith, J.P. Pell, R. Dobbie // *Lancet*. – 2003. – Vol.362, N9398(29 Nov.). – P. 1779-1784.
552. Spontaneous intestinal perforation in extremely low birth weight infants: association with indometacin therapy and effects on Jones and Fisher 6 neurodevelopmental outcomes at 18-22 months corrected age / R. Wadhawan [et al.] // *Arch. Dis. Child*. – 2013. – Vol.98. – P. 127-132.
553. Spontaneous localized intestinal perforation in very-low-birth-weight infants: a distinct clinical entity different from necrotizing enterocolitis / W. Pumberger [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2002. – Vol.195. – P. 796-803.

554. Statistics South Africa: Mortality and causes of death: Findings from death notification form: Statistics South Africa: Statistical Release. – Pretoria: South Africa, 2016. – 146 p.
555. Stillbirths and intrauterine infection, histologic chorioamnionitis and microbiological findings / S.R. Moyo [et al.] // *Int. Gynecol. Obstet.* — 1996. – Vol.54. – P. 115–123.
556. Ultrasonographic autopsy (echopsy): a new autopsy technique. / J. Farina [et al.] // *Virchows Arch.*—2002.— Vol.440, N6. —P. 635-639.
557. Vaginal progesterone decreases preterm birth ≤ 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study / R. Romero [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol.48, N3(Sep.). – P. 308–317.
558. Walsh, M.C. Meconium stained fluid: approach to the mother and the baby // M.C. Walsh, J.M. Fanaroff // *Clinics in Perinatology.* –2007. – Dec. Vol.34(4). – P. 653-665.
559. Weight gain during pregnancy: Reexamining the guidelines / Institute of Medicine (IOM). // Washington: DC. – 2009. –857 p.
560. Williams Obstetrics. 24th edition. New York: McGraw-Hill Education / F.G. Cunningham, [et al.]. Medical, 2014. – 1376 p.
561. Williams, J. Whitridge Obstetrics: A Textbook for Use of Students & Practitioners / J. Williams, 1903.
562. Work-up of stillbirth: a review of the evidence / R.M. Silver [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* –2007. –Vol.196, N5. –P. 433-444.
563. World Health Organization. Perinatal mortality: a listing of available information. Geneva: World Health Organization; 1996.
564. World health statistics 2017: Monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals: World Health Organization. – 2017.