

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

Иванова Лидия Алексеевна

*На правах рукописи*

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

14.01.01 – акушерство и гинекология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:  
д.м.н. проф. Беженарь В.Ф.

Санкт-Петербург

2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И ДИАГНОСТИКИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОТЕРЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	50
1.1. Анализ причин перинатальной смерти, возможность прогнозирования перинатальной гибели плода, роль хронической плацентарной недостаточности в генезе перинатальных потерь	50
1.2. Этиология перинатальных потерь	57
1.3. Диагностика антенатальной гибели плода	61
1.4. Строение плаценты в норме	65
1.5. Классификация, этиология, патогенез и клинические проявления плацентарной недостаточности	68
1.6. Классификация ХПН	69
1.7. Клинические проявления ХПН	71
1.8. Диагностика ХПН	74
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП	80
2.1. Комплексное обследование пациенток основной и контрольной групп первого этапа исследования для последующего создания математической модели прогнозирования перинатальных потерь	80
2.1.1. Комплексное обследование пациенток исследуемых групп при постановке на учет по беременности в женской консультации	80
2.1.2. Комплексное обследование пациенток исследуемых групп при беременности 22 недели	91
2.1.3. Комплексное обследование пациенток исследуемых групп при беременности 32-34 недели	99
2.1.4. Комплексное обследование пациенток и новорожденных исследуемых групп на вторые-третьи сутки послеродового периода в	104

родовспомогательном учреждении	
2.2. Обследование групп пациенток для оценки правомерности диагностики ХПН в женских консультациях Санкт-Петербурга	124
2.3 Обследование пациенток для определения возможности пренатальной диагностики ХПН	130
ГЛАВА 3.	143
ДИНАМИКА ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОТЕРЬ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ И ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ В 2006-2018 ГОДАХ	
3.1. Структура перинатальной смертности по массе рожденного ребенка	147
3.2. Структура перинатальной смертности по нозологии	152
3.3. Анализ динамики причин смерти в 2006-2018 годах в СПб и ЛО	179
ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА СИСТЕМЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОТЕРЬ	190
4.1. Анализ используемой в настоящее время системы прогнозирования беременности высокого риска	190
4.2. Отбор данных, пригодных для разработки системы прогнозирования	200
4.3. Методические основы моделирования	209
4.4. Изучение связи признаков и показателей, полученных при обследовании с перинатальными исходами. Первичное сжатие информации	216
4.5. Прогнозирование перинатальной гибели плода по вариантам выжил - умер	225
4.5.1. Прогноз перинатальной гибели плода на этапе взятия на диспансерный учет по беременности в женской консультации	226
4.5.2. Прогноз перинатальной гибели плода на этапе диспансерного учета в женской консультации в сроке 22 недели беременности	229

4.5.3. Прогноз перинатальной гибели плода в III триместре беременности в женской консультации или при поступлении в родовспомогательное учреждение для родоразрешения	233
4.5.4. Прогноз ранней неонатальной смерти на 2 сутки жизни новорожденного	236
ГЛАВА 5. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ХПН	241
5.1. Возможности пренатальной ультразвуковой диагностики ХПН	241
5.2. Возможности ранней диагностики патологии последа в родовспомогательном учреждении	247
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	253
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	286
ВЫВОДЫ	286
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	289
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	292
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	294

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Значимость проблемы перинатальных потерь в современных условиях трудно переоценить. Уровень перинатальной смертности является комплексным показателем социального благополучия, экономического развития и состояния медицинской помощи любого государства. Мертворождаемость и ранняя неонатальная смертность - составляющие компоненты перинатальной смертности - оказывают влияние на такие показатели, как ожидаемая продолжительность жизни при рождении и суммарный коэффициент рождаемости. Эти показатели внесены в отчетные документы, утвержденные Указом Президента Российской Федерации от 25.04.2019 г. №139 «Об оценке эффективности деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации» (4).

В течение длительного времени - с 1992 по 2012 гг. - Россия существовала в условиях депопуляции, и только с 2013 года начался медленный естественный прирост численности населения. Однако, эта положительная тенденция просуществовала всего 3 года, и в 2016 году был опять зафиксирован отрицательный естественный прирост населения России (139, 385). При этом средний возраст населения России неуклонно растет, достигнув в 2019 году рекордной отметки в 40,0 лет, что свидетельствует о так называемом «старении населения». Одновременно снизился и суммарный коэффициент родов на одну женщину (с 1,78 в 2015 году, до 1,58 в 2018 году (139)). Следует отметить, что перинатальная и младенческая смертность за последние годы имела отчетливую положительную динамику составив в 2017 году 7,5‰ и 5,6‰, в 2018 - 7,2‰ и 5,1‰ соответственно (387). Однако в ряде субъектов России (Брянской, Новгородской, Вологодской областях, республиках Ингушетия, Марий Эл, Забайкальском и Хабаровском краях, Еврейской автономной области и Чукотском автономном округе) показатель перинатальной смертности остается высоким, составляя более 10‰ (387). При сравнении младенческой смертности в России с другими странами приходится

отметить, что она в 1,5-2 раза превышает таковую в большинстве стран Европы (Италия, Испания - 2,7-2,9‰), в 2-3 раза - в странах Скандинавии (Финляндия - 1,7‰, Норвегия 2,3‰). Россия по младенческой смертности в 2016 году находилась на 64 месте (из 225 стран), пропустив вперед Катар, Каймановы острова, Сербию... (618). Младенческая смертность в Северо-Западном Федеральном округе ниже, чем в среднем по России, составляя в 2018 в Санкт-Петербурге– 3,72‰, в Ленинградской области 3,25‰, что примерно на 20-30% ниже, чем в среднем по стране (164, 165). Данный факт можно объяснить в том числе наличием и в Ленинградской области, и в Санкт-Петербурге перинатальных центров.

В этой ситуации сохранение здоровья новорожденных является не только медицинской проблемой и приоритетной задачей социальной политики, но и рассматривается как фактор национальной безопасности. Президент Российской Федерации В. Путин в ноябре 2017 года 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». (64, 79, 149, 178, 235, 366, 411, 437, 451, 452, 459, 478, 522). Таким образом, охрана здоровья матери и ребенка является важнейшей задачей государства, так как определяет будущее нации, что и было подтверждено в «Концепции демографической политики Российской Федерации до 2025 года» (3), Национальном приоритетном проекте «Здоровье» (107, 376, 433, 451, 513).

Реализация ряда организационных мероприятий в России за период с 2006 по 2018 гг. способствовала положительным тенденциям в динамике перинатальной смертности - отмечается существенное снижение показателя среди городского населения с 9,39‰ до 6,8‰, однако среди сельского населения динамика данного показателя скромнее: с 10,0‰ до 8,5‰. При этом

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 стабильным (139).

Говоря о здоровье ребенка, необходимо помнить, что оно во многом обусловлено течением перинатального периода, определяя его потенциал здоровья на всю дальнейшую жизнь (142, 172). Именно перинатальная патология является причиной большинства детских заболеваний и практически всей детской инвалидности (159, 251, 367, 460, 503). Соответственно, наиболее важная задача акушера-гинеколога - обеспечить оптимальные условия течения беременности и родоразрешения для формирования здорового поколения (79, 149, 159, 207, 235, 366; 437, 454, 590).

На сегодняшний день сохранение репродуктивного потенциала населения является приоритетной государственной задачей и рассматривается как важнейшая социальная и медицинская проблема (50, 103, 114, 433). Взаимосвязь между состоянием здоровья матери, состоянием плацентарного комплекса, состоянием плода и здоровьем рожденного ребенка делает необходимым тесное сотрудничество между акушерами-гинекологами, врачами ультразвуковой диагностики и неонатологами. Только такой интегральный подход даст возможность своевременной качественной оценки состояния плода и матери, выбора оптимального времени и способа родоразрешения, применения всех средств жизнеобеспечения и реанимации новорожденного (111, 200, 474).

Перинатальная гибель плода - это 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 (103, 235, 522, 525). Задачей современной медицины является своевременное выделение групп риска перинатальной гибели плода для разработки комплекса мероприятий по её предотвращению

(50, 114, 433). Для этого необходимо знать с одной стороны наиболее значимые факторы риска перинатальных потерь, а с другой стороны – их наиболее частые причины. Методика выделения групп высокого риска, разработанная около 40 лет назад и активно используемая акушерами-гинекологами до настоящего времени, требует серьезной переоценки. Прогностическая ценность новых методик, предложенных в настоящее время, недостаточна из-за большого количества ложноположительных и ложноотрицательных результатов, сложности выполнения (в частности трудоемкости заполнения таблиц), противоречивости оценок и так далее (106, 125, 196, 423, 565). Большое число авторов предлагает прогнозировать плацентарную патологию, как одну из основных причин перинатальных потерь, но эти предложения базируются на показателях, требующих проведения дополнительного обследования пациенток, которое не входит в объем, регламентированный Приказом Минздрава России №572Н от 01.11.2012 (16) и обязательный для всех беременных женщин (126, 133, 148, 152, 153, 194, 398).

Возможностью снижения перинатальных потерь является профилактика наиболее частых причин смерти. Выделяют материнские, плодовые и плацентарные факторы, разделяя их на предотвратимые и предотвратимые (33, 55, 153, 170, 235, 260, 372, 393, 531, 407, 440). Из нозологических форм наибольшее значение придается инфекционному (вирусному и/или микробному) поражению плаценты и плода/новорожденного, а также плацентарной недостаточности (острой и хронической). Следует отметить, что плацентарная недостаточность встречается по данным разных авторов в 25-77% случаев и составляет до 60% причин перинатальной заболеваемости и смертности (33, 55, 153, 170, 214, 260, 374, 393, 531, 408, 440). В национальном руководстве по акушерству (33, 34) дано следующее определение хронической плацентарной недостаточности (ХПН) — синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями в плаценте, при прогрессировании



которых развивается гипотрофия плода, нередко сочетающаяся с гипоксией. Зарубежные авторы (277, 307, 485) обычно диагностируют гипотрофию и/или гипоксию плода, а одной из возможных причин возникновения данных состояний указывают ХПН.

В отечественной литературе есть значительное количество клинических рекомендаций по диагностическим критериям ХПН (33, 374), в том числе ультразвуковым. Существует большое число работ, в которых описана «типичная» ультразвуковая картина ХПН (62, 166, 356, 597). Однако, описанные в литературе изменения плацентарного комплекса, свидетельствующие о наличии так называемой плацентарной недостаточности, на практике зачастую ведут к её гипердиагностике, полипрагмазии и неоправданным вмешательствам, в том числе досрочному родоразрешению (33, 374, 437). При этом следует понимать, что гиподиагностика ведет к недообследованию, недооценке рисков возникновения перинатальной гибели и, как следствие, к перинатальным потерям. Соответственно, дальнейшие исследования по диагностике ХПН являются одним из ключевых направлений современного акушерства.

В Северо-Западном Федеральном округе Российской Федерации в течении ряда лет отмечается более низкий, чем в среднем по России, показатель перинатальной смертности: в 2018 году он составил в Санкт-Петербурге 6,9‰, в Ленинградской области 6,84‰ (164, 165). 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 остается высоким? Настоящее исследование было предпринято для верификации основных причин перинатальной смерти, выявления резервов снижения перинатальных потерь, поисков возможностей прогнозирования и профилактики патологических состояний матери и новорожденного. Исследование должно приблизить нас к решению проблемы перинатальных

потерь, снизив данный показатель в Санкт-Петербурге, Ленинградской области и России в целом.

### **Цель исследования**

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

### **Задачи исследования:**

1. Для определения резервов снижения перинатальных потерь провести сравнительный ретроспективный анализ данных отчетов медицинских информационно-аналитических центров (МИАЦ) и Ленинградского областного патологоанатомического бюро (ЛОПАБ) о структуре перинатальной смертности в Санкт-Петербурге и Ленинградской области за период 2006-2018 гг.
2. Определить нозологическую структуру перинатальных потерь и выявить основные инфекционные агенты, имеющие значение в генезе перинатальной смерти, а также оптимизировать алгоритм ведения беременности для профилактики перинатальных потерь.
3. Провести анализ социально-анамнестических, клинико-лабораторных данных и результатов инструментальных исследований у пациенток с перинатальными потерями и без таковых для создания компьютерной модели прогнозирования беременности высокого риска по перинатальным потерям.
4. Разработать патогенетически обоснованную, высокочувствительную и высокоспецифичную систему прогностических акушерских моделей риска перинатальных потерь (мертворождения и ранней неонатальной смерти).
5. Определить значимость ультразвуковых диагностических критериев хронической плацентарной недостаточности (ХПН), как одной из основных причин перинатальной гибели плода.

6. Разработать методику двухэтапного исследования последа в родовспомогательном учреждении и в патологоанатомической лаборатории для снижения ранней неонатальной смертности.

### **Научная новизна работы**

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

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

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

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

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

- результатами анализа антропометрии и состояния новорожденных детей;

- заключением гистологического исследования последов.

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

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

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

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

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

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

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

### **Методология и материалы исследования**

Исследование проводилось в 2006-2018 годах на базе клиники акушерства и гинекологии Военно-Медицинской Академии им. С.М. Кирова (ВМедА), клиники акушерства и гинекологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова (ПСПбГМУ), женских консультаций и родильных домов Санкт-Петербурга (СПб) (СПбГБУЗ «Родильный дом №16», СПбГБУЗ «Родильный дом №9», ЛПУ «Родильный дом №2», СПбГБУЗ «Родильный дом №13»), и Ленинградской области (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). 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 родоразрешение пациенток в родильных домах СПб и ЛО, в первый и третий этап - проведение гистологического исследования последов и патологоанатомического исследования плодов/новорожденных в ЛОПАБ. Критерием невключения в исследование являлась многоплодная беременность вне зависимости от ее исхода. Критерием исключения было отсутствие данных о гистологическом строении последа и результатов патоморфологического исследования при перинатальных потерях. Решение задач, поставленных в работе, осуществлялось в несколько этапов, при этом были исследованы следующие группы пациенток (Таблица 1).

Таблица 1 – Группы исследования на этапах работы

Этап	Основная группа	Контрольная группа
1.1 – создание математической модели прогнозирования перинатальных потерь	307 пациенток с перинатальными потерями	357 пациенток без перинатальных потерь
1.2 – экзаменационная выборка	150 пациенток с перинатальными потерями	150 пациенток без перинатальных потерь
2 - оценка правомерности диагностики ХПН	4 группы: 1. 22 пациентки - диагноз ХПН устанавливался при беременности, подтверждался в родах, переходил в послеродовой диагноз,	160 пациенток, которым диагноз ХПН не выставлялся ни разу в течение беременности,

	<p>2. 37 пациенток – диагноз ХПН устанавливался и снимался неоднократно при беременности,</p> <p>3. 6 пациенток - ХПН диагностирована интранатально при наличии мекония в околоплодных водах,</p> <p>4. 3 пациентки –ХПН диагностирована после родов на основании гипотрофии новорожденного</p>	<p>родов и послеродового периода</p>
<p>3 - разработка критериев диагностики ХПН</p>	<p>107 пациенток, имеющие плаценты с гистологической картиной ХПН</p>	<p>250 пациенток, с нормальным строением плаценты</p>

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

Для оценки жизнеспособности разработанной системы прогностических акушерских моделей, она была протестирована на экзаменационной выборке в 2017-2018 годах в ВМедА им. С.М. Кирова, родильном доме №16, родильном доме №9, родильном доме №2, родильном доме №13, женских консультациях



Гатчинского и Всеволожского районов ЛО. В экзаменационную выборку вошли 300 женщин: 150 пациенток с перинатальными потерями и 150 женщин, родивших живых детей, переживших 7 суток перинатального периода

На втором этапе для оценки правомерности диагностики ХПН в женских консультациях и родильных домах был проведен комплексный анализ течения беременности и родов 228 беременных женщин. Во всех случаях беременность закончилась родами живым доношенным плодом, мать и ребенок выписаны из акушерского стационара домой. Дополнительные критерии исключения из исследования: недоношенная беременность, многоплодная беременность, перинатальные потери, необходимость перевода новорожденного в стационар.

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

У женщин I группы – 22 пациентки (32,2%) - ХПН была диагностирована при беременности, подтверждалась в акушерском стационаре в послеродовом диагнозе.

У пациенток II группы – 37 пациенток (54,5%) - диагноз ХПН появлялся неоднократно при беременности: врач женской консультации при одной явке выставлял данный диагноз, при последующей снимал, после проведенного обследования или без проведения дополнительных диагностических мероприятий.

В III группе – 6 пациенток (8,8%) - ХПН диагностирована интранатально при наличии мекония в околоплодных водах.

У пациенток IV группы – 3 пациентки (4,4%) - диагноз впервые был установлен после родов на основании гипотрофии новорожденного.

На третьем этапе - для сопоставления клиники, ультразвуковой картины и патологических изменений плаценты по данным гистологического исследования - был проведен анализ 357 историй родов, обменных карт и

заклучений гистологического исследования последов пациенток контрольной группы первого этапа исследования. Пациентки были разделены на 2 группы: основную (103 пациентки) - имеющую по данным гистологического заключения последы с наличием ХПН, и контрольную (254 пациентки) - с нормальным строением последа.

Все пациентки были обследованы по стандартной схеме, утвержденной Приказами Минздрава России:

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 №224 от 30.03.2006 г. «Об утверждении Положения об организации проведения диспансеризации беременных женщин и родильниц»,
4. Приказ №572Н от 01.11.2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"»

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 гибели.

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, электролиты - натрий, калий, хлор), коагулограмма - минимум двукратно;
6. анализ крови на RW (3 раза);
7. анализ крови на ВИЧ, HBs-антиген и HCV (2 раза);
8. анализ крови на АФП и ХГЧ в 15-17 недель (или РАРР-А и  $\beta$ -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 также проводился ретроспективный анализ медицинской документации с целью установления причин перинатальной гибели плодов (новорожденных).

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

При анализе индивидуальной карты беременной и родильницы (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, ЛОР-органов, 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 первого полового контакта, наличие гинекологических заболеваний (миомы матки, нарушений менструального цикла, доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников, полипов эндометрия и цервикального канала, эндометриозной болезни, хронического аднексита, эктопии шейки матки, бесплодия первичного и вторичного), проведенное лечение эктопии шейки матки, перенесенные гинекологические операции, 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, в том числе, аборт перед первыми родами, двух и более аборт перед вторыми родами, внематочной беременности, замершей беременности (несостоявшегося выкидыша), самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, рождения детей с врожденными пороками развития, осложненного течения предыдущих беременностей и родов, перинатальной гибели плода/новорожденного, оперативного родоразрешения;

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

6. данных первичного осмотра: оценка органов дыхания, кровообращения, пищеварения, мочевыделительной системы, молочных желез, антропометрия (рост, вес, ИМТ, размер 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*, Rubella virus, Human herpesvirus 1 и 2, Citomegalovirus), трехкратного скринингового ультразвукового исследования, биохимических маркеров хромосомных аномалий (РАРР-А и  $\beta$ -субъединица ХГЧ; АФП и ХГЧ), осмотра терапевта, стоматолога, окулиста и ЛОР-врача, 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 женскую консультацию для диспансерного осмотра, прибавки веса за срок наблюдения, динамики артериального давления, наличия раннего токсикоза, патологической прибавки веса, отеков беременных, гипертензии, протеинурии, преэклампсии, перенесенных воспалительных заболеваний полового тракта, угрозы прерывания беременности, ХПН, хронической гипоксии плода, гипотрофии плода, развития истмико-цервикальной недостаточности, 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, вес, 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, другие особенности общего состояния беременной/роженицы;

2. течение беременности: срок постановки на учет, количество явок в женскую консультацию 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, медикаментозного сна-отдыха, длительной эпидуральной/перидуральной анестезии, кесарева сечения, наложения акушерских щипцов и вакуум-экстрактора, ручного обследования полости матки, перинеотомии/эпизиотомии, гемотрансфузии), параметры экстренного постнатального исследования последа (вес плаценты, плацентарно-плодовый коэффициент, линейная масса пуповины);

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

5. данные исследования последа: макроскопического (вес плаценты, плацентарно-плодовый коэффициент, линейная масса пуповины) и гистологического (нормальное строение плаценты, восходящие инфицирование I, II и III степени, гематогенное инфицирование, ХПН компенсированная, суб- и декомпенсированная, гиперпластической, гипопластической, диспластической, ангиоспастической формы, острая плацентарная и пуповинная недостаточность) (10).

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

1. состояние новорожденного: масса и рост новорожденного, окружность головки и грудной клетки, наличие гипотрофии, оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте;

2. особенности течения периода адаптации, осложнения раннего

неонатального периода;

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

4. у перинатально погибших детей анализировались данные патологоанатомического исследования: антропометрические данные (масса, рост, размеры сердца, кардио-плацентарный и кардио-плодовый индексы, размеры желудочков сердца и желудочковый индекс), основные причины гибели плодов и новорожденных (вирусное, бактериальное вирусно-бактериальное инфицирование, острая сердечная недостаточность, гипоксическая кардиопатия вследствие ХПН, недоношенность и респираторный дистресс-синдром, врожденные пороки развития (ВПР), токсические поражения, родовая травма).

#### **Ультразвуковые исследования**

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось всем пациенткам, наблюдавшимся в женских консультациях, а также поступившим в родовспомогательные учреждения во время беременности. Сроки проведения УЗИ и дополнительные показания к исследованиям вне скрининговых сроков регламентировались правоустанавливающими документами.

Основной группе пациенток, обследованных на первом этапе исследования, УЗИ в объеме скрининговых исследований, ультразвуковой фетометрии и доплерометрии плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока проводили в женских консультациях по месту диспансерного наблюдения, в иных кабинетах, клиниках и центрах ультразвуковой 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 ультразвуковом

диагностическом приборе «Siemens Sonoline Sienna», оснащенным доплеровским блоком, позволявшим осуществлять триплексное сканирование: одновременное ультразвуковое изображение, цветное доплеровское картирование кровотока в исследуемом сосуде и регистрацию доплерограммы. Использовался конвексный трансабдоминальный датчик, работающий в импульсном режиме. Для устранения низкочастотных сигналов, производимых движениями стенок сосудов, применялся фильтр. Для исключения влияния дыхательных движений и двигательной активности плода на кровоток, исследование проводили в период относительного покоя, в том числе в момент ортодоксального и парадоксального сна плода.

При УЗИ выполнялась фетометрия с оценкой полученных данных (по справочным таблицам и номограммам М.В. Медведева, по Mertz), оценивались размеры плаценты, ее расположение, особенности строения (наличие кальцинатов, отложения фибриноида, расширений межворсинковых пространств), степень зрелости плаценты и ее соответствие гестационному сроку, количество околоплодных вод (277).

Допплерометрическое исследование кровотока в артериях пуповины проводилось всем пациенткам вне зависимости от наличия у них показаний. Было проведено определение углонезависимых индексов: индекс резистентности и систолодиастолическое отношение. Систолюдиастолическое отношение (СДО) - соотношение максимальной систолической и конечной диастолической скорости кровотока. Индекс резистентности (ИР) - соотношение разности максимальной систолической скорости и конечной диастолической скорости к максимальной систолической скорости кровотока. СДО и ИР использовались для оценки состояния резистентности периферической части сосудистого русла для артерии пуповины, средней мозговой и маточных артерий (правой и левой).

Проведение доплерометрического исследования кровотока в сосудах маточного бассейна (правой и левой маточных артериях), а также плодового



кровотока (среднемозговой артерии, аорте, венозном протоке) проводилось по показаниям: гипотрофия плода, мало- и многоводие, структурные особенности плаценты.

УЗИ проводилось по стандартной методике с заполнением протокола, рекомендованного Приказом №457 (15) в регламентированные сроки. Пациенткам третьего этапа диссертационного исследования проводилось дополнительное УЗИ в 36-37 недель и при доношенной беременности (39-41 недель). В протоколе УЗИ во всех случаях отражались фетометрические параметры плода: бипариетальный размер (БПР), лобно-затылочный размер (ЛЗР), окружность головы (ОГ), окружность живота (ОЖ) и средний диаметр живота (СДЖ), длина бедренной (ДБ) и плечевой (ДП) 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. Функция плодных оболочек оценивалась по количеству околоплодных вод с определением амниотического индекса (АИ), также в протоколе отмечались особенности эхографической характеристики околоплодных вод (появление в них крупно-, средне- или мелкодисперстной взвеси), особенности строения плодных оболочек, в частности выявление амниотических тяжей. При нарушениях кровотока в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном бассейнах, при гипотрофии плода, а также пациенткам, находящимся в отделении патологии беременности, контроль УЗИ и доплерометрии проводился по индивидуальным схемам (2-3 раза в неделю и чаще).

#### **Гистологическое исследование последов**

Исследование последов проводилось в ЛОПАБ. Вначале проводился внешний осмотр последа. При внешнем осмотре последа можно выявить:

- 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, отложения фибриноида, патологические разрывы;

Внешний осмотр последа завершался круговым отсечением оболочек (по краю прикрепления к плацентарному диску) и пуповины (у места прикрепления к хориальной пластине), после чего производились отдельные органомерические исследования элементов последа – определение массы плаценты, оболочек, пуповины (с точностью  $\pm 1$  г) и длины пуповины ( $\pm 1$  см). На основании полученных данных с учетом ранее проведенного взвешивания новорожденного (с точностью  $\pm 5$  г) вычислялись комплексные массометрические показатели (ППК, МПК, ЛМП) (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. Превышение этого показателя свидетельствует о компенсаторной гиперплазии плацентарной ткани, что характерно для компенсированной ХПН. Изменения, которые сопровождаются снижением ППК, как правило имеют ограниченный характер, быстро переходят в декомпенсированную ХПН с гипотрофией и высоким риском внутриутробной смерти плода (119).

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 (118).

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) (117).

Данные внешнего осмотра и массометрической оценки частей последа (плаценты, плодных оболочек, пуповины) заносятся в протокол осмотра, при этом 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 (119, 279). Для того, чтобы не пропустить интрамуральных изменений плаценты и пуповины, осуществлялись параллельные разрезы пуповины и ткани плаценты со стороны базальной пластины через каждые 1,5-2см.

После макроскопической оценки последа приступали к забору (вырезке) материала для гистологического исследования. Из плацентарной ткани вырезали 6-8 кусочков площадью 1,5-2 см<sup>2</sup> 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. Кусочкам плаценты, вырезанным из околопуповинной (центральной) зоны, придавалась

квадратная форма, из краевой зоны - треугольная форма, из промежуточной зоны - прямоугольная форма. Для получения кусочков необходимой толщины пользовались методикой двухэтапной вырезки. На первом этапе вырезали «тканевые заготовки» толщиной около 1 см, которые подвергали предварительной фиксации с последующей подрезкой уплотнённой ткани до нужной толщины.

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 1-2см 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 (119). 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 0,3-0,5см).
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. При необходимости были использованы различные гистологические и гистохимические окраски. С целью предварительной экстренной диагностики экссудативного воспаления в последе использовали метод контактной микроскопии плодных оболочек (167): после промывания физиологическим раствором участки нефиксированных плодных оболочек площадью около 1 см<sup>2</sup> 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 инфекционных агентов использовали цитологическое исследование соскобов амниотического эпителия и децидуальной ткани плодных оболочек и плаценты с дальнейшей окраской по рекомендациям А.В. Цинзерлинга (492):

- 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*, 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).

Микроскопическое строение последа анализировали с использованием лазерного сканирующего микроскопа Leica TCS SPE (Германия/Швейцария). 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.

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 (352) - сложный динамический процесс адаптации элементов плацентарного барьера, 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.

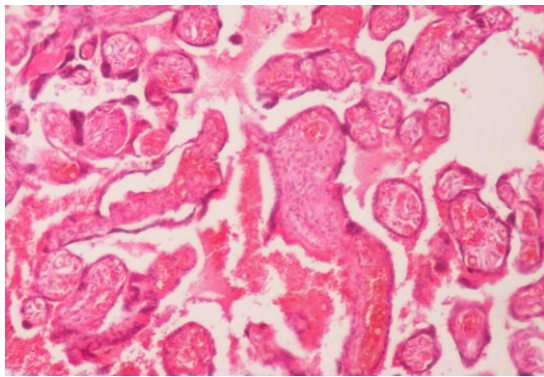


Рисунок 1

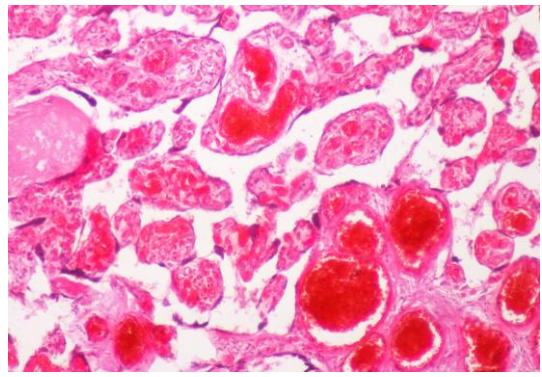


Рисунок 2

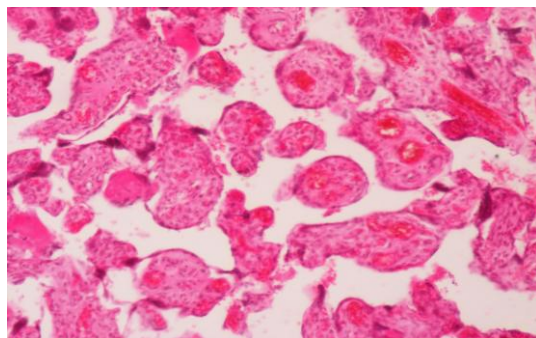


Рисунок 3

Рисунки 1-3. Компенсаторная гиперплазия плаценты. Окраска гематоксилин/эозин, ув.\*10.



Компенсаторные реакции могут быть сосудистыми или клеточными. При сосудистых реакциях происходит увеличение числа терминальных ворсин и числа капилляров, появление гиперемии (рисунок 1). 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 (рисунок 2). 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.

Клеточные компенсаторные реакции представлены, прежде всего, наличием синцитиальных узлов. Их размеры определяются числом содержащихся в них ядер. В мелких узлах число ядер не более 5, средние содержат до 10 ядер, крупные — более 10 ядер. В нормальной плаценте синцитиальные узлы содержатся не более чем в 40% мелких ворсин и имеют мелкие и средние размеры. При длительно существующей гиперплазии капилляров происходит ряд последовательных изменений терминальных ворсин (рисунок 3):

- увеличение размеров капиллярных клубочков;
- истончение покровного хориального эпителия;
- увеличение числа синцитиальных узелков;
- увеличение площади синцитио-капиллярных мембран;
- гиперплазия терминальных ворсин.

Косвенным признаком реализации компенсаторно-приспособительных механизмов в плаценте являются ее размеры и масса, а соответственно и все массометрические индексы. Эффективная реализация компенсаторно-приспособительных механизмов в конце беременности возможна лишь при

адекватном функционировании сосудов маточно-плацентарного русла. При их недостаточном развитии компенсаторные реакции плаценты ограничены, что ведет к развитию прогрессирующей ХПН. Таким образом, отставание массы плаценты от средних показателей гестационной нормы позволяет расценивать данное состояние как отсутствие приспособительных возможностей.

При характеристике плацентарной недостаточности отмечают длительность существования (острая и хроническая), форму ХПН (гиперпластическую, гипопластическую, диспластическую и ангиоспастическую), стадию компенсации недостаточности (компенсированная, суб- и декомпенсированная) (10).

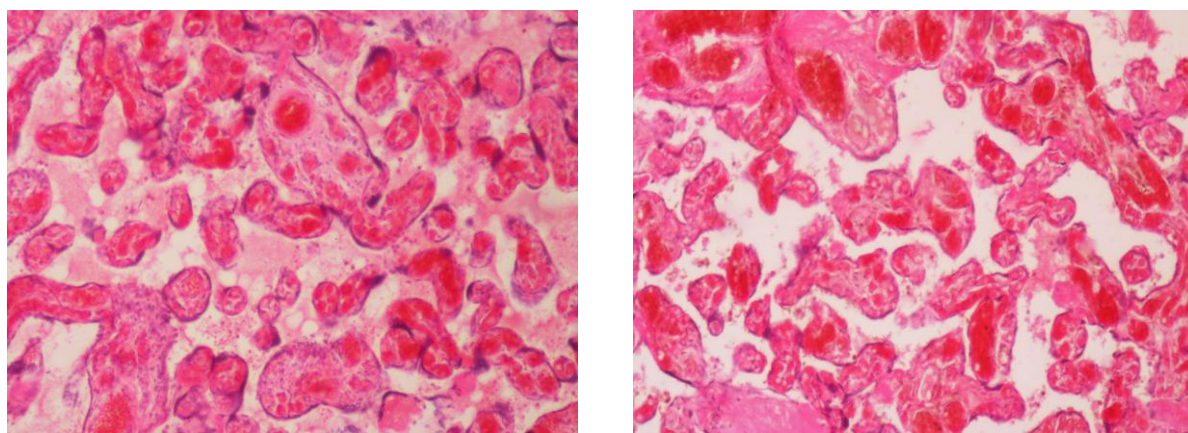


Рисунок 4 - Гиперпластическая ХПН, компенсированная стадия.

Окраска гематоксилин/эозин, ув.\*10

О наличии компенсированной степени гиперпластической ХПН говорят при выявлении гиперваскуляции, гипертрофии, гиперплазии и гиперемии терминальных ворсин хориона, фибриноидной альтерации хориального эпителия в краевой зоне, диапедезных кровоизлияниях, гиперемии, парабазального полнокровия межворсинчатого пространства (рисунок 4).

О переходе процесса в субкомпенсированную стадию можно судить по появлению на фоне гиперплазии и гиперваскуляризации терминальных ворсин хориона, их агрегации и относительного малокровия, спазма артерий, эктазии вен стволых ворсин, апоптоза. Дальнейшее развитие

процесса и появление декомпенсированной стадии сопровождалось появлением на фоне гиперплазии и гипертрофии терминальных ворсин хориона множественных обширных ишемических инфарктов (рисунок 5).

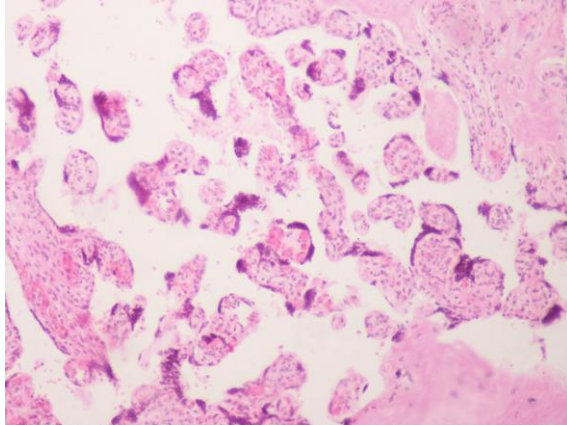


Рисунок 5 – Гиперпластическая ХПН, декомпенсированная стадия. Окраска гематоксилин/эозин, ув.\*10.

Компенсированная стадия гипопластической ХПН диагностировалась при выявлении персистенции незрелых промежуточных ворсин, незавершенной дифференцировки терминальных ворсин хориона, часть из которых могла быть увеличена в размерах, ангиоматоза, выраженного полнокровия, очаговой гиперплазии синцитиальных узелков, неравномерно выраженного полнокровия сосудистого русла ворсин, обильных кровоизлияний в интервиллезное пространство, спазма стволочных артерий (рисунок 6).

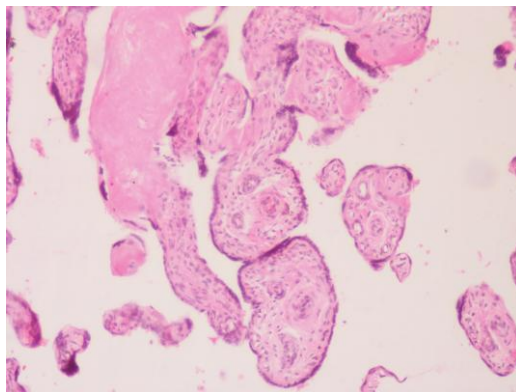


Рисунок 6 – Гипопластическая ХПН, компенсированная стадия. Окраска гематоксилин/эозин, ув.\*10.

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 стволых 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 (рисунок 7).

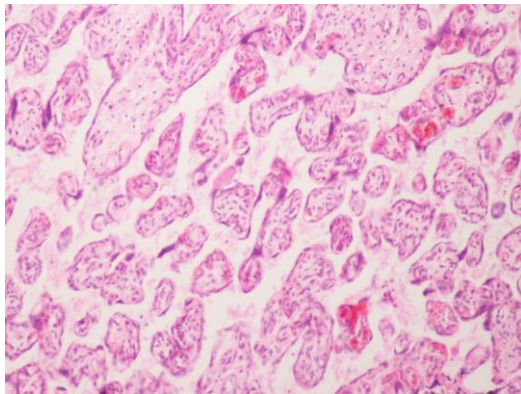


Рисунок 7 – Диспластическая ХПН, компенсированная стадия.

Окраска гематоксилин/эозин, ув.\*10.

Диагноз ангиоспастической ХПН в субкомпенсированной стадии устанавливается на основании гипоплазии и малокровия терминальных ворсин хориона, обилия синцитиальных узелков, апоптоза хориального эпителия с перивиллезными отложениями фибриноида, спазма стволых артерий, эктазии вен, тромбоза параплацентарных сосудов (рисунок 8).

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).

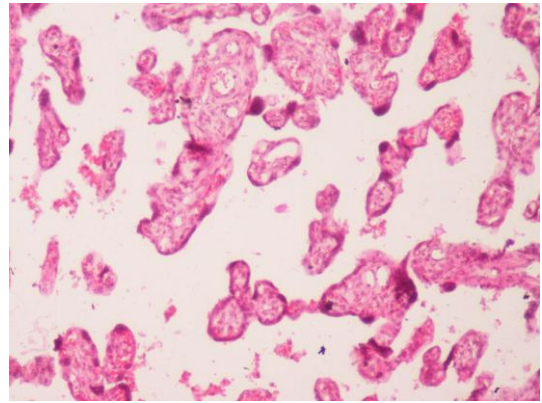
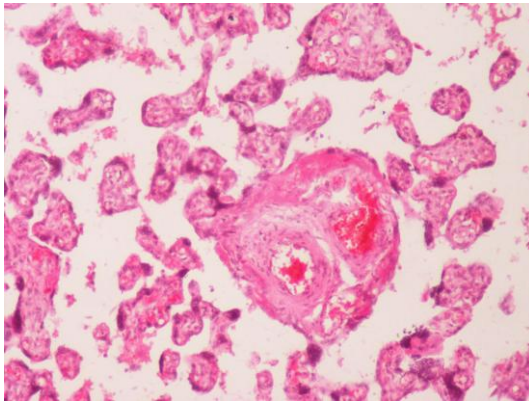


Рисунок 8 – Ангиоспастическая ХПН, субкомпенсированная стадия.

Окраска гематоксилин/эозин, ув. \*10.

При оценке восходящего инфицирования последа выделяли 3 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 включает проявления воспалительного процесса предыдущей стадии и завершается сочетанной сосудисто-клеточной реакцией матери и плода на бактериальную агрессию. Наиболее тяжёлой формой по распространённости, морфологической выраженности и клинической значимости является III стадия.

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 (119), 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 (рисунок 9).

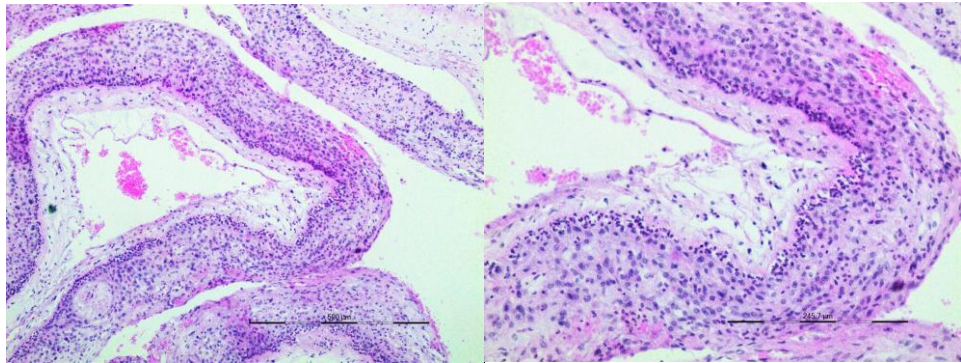


Рисунок 9 – Восходящее бактериальное воспаление последа.

Экссудативный плацентит (окраска гематоксилин-эозин)

Для гнойного воспаления характерны интенсивная лейкоцитарная инфильтрация, которая охватывала все слои плодных оболочек, появление деструктивных изменений децидуальной ткани и париетального трофобласта, крупноочаговых скоплений ПЯЛ.

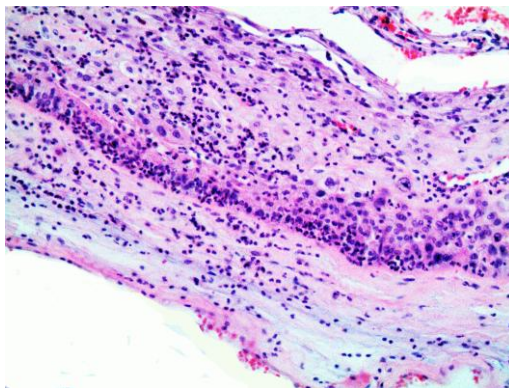


Рисунок 10 – Восходящее бактериальное воспаление последа.

Мембранит (окраска гематоксилин-эозин)

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

инфильтрация достигает субамниотического пространства (рисунок 10).

Восходящее инфицирование II стадии включало в себя следующие нозологические разновидности: плацентарный хориоамнионит, субхориальный и краевой интервиллузит. Диагноз плацентарного 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 плацентарный интервиллузит устанавливался при выявлении высокой концентрации ПЯЛ на внутренней поверхности хориальной пластины, проникновении их в прилежащий слой фибриноида Лангханса, «краевого стояния лейкоцитов» в межворсинчатом 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 гибели плода.

Краевой плацентарный 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 полиморфноядерных лейкоцитов;
- десквамативно-дистрофических изменений хориального эпителия с адгезией повреждённых ворсин хориона;
- формирования воспалительных инфарктов.

При данной нозологической форме прогрессирование процесса приводило к появлению обширных некрозов и кровоизлияний, которые могли вызывать преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты и антенатальную гибель плода.

Приведенные выше факты объясняют, почему воспалительный процесс, распространившийся на плаценту, в большом числе случаев приводил к внутриутробной гибели плода.

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 обычно начинается со стороны вены и включает в себя застойное полнокровие, отёк стенки и дискомплексацию гладкомышечных слоёв, краевое стояние лейкоцитов, дезорганизацию эндотелиальной выстилки, миграцию лейкоцитов через сосудистую стенку в вартонов студень. При прогрессировании воспалительного процесса пуповина приобретает вид утолщенного желтоватого тяжа студенистой консистенции с увеличением показателя ЛМП (до 2 и более г/см). В данном случае проводилось экстренное гистологическое исследование с использованием замораживающего микротомы, а также цитологическое исследование мазков-отпечатков с поверхности разреза пуповины. По результатам исследования экссудативный фуникулит разделяли на три последовательно развивающиеся стадии:

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.



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 острой недостаточности пуповинного кровообращения и внутриутробной гибели плода. Этот процесс сопровождается выраженным отеком стенки артерий пуповины, расслоением лейомиоцитов и, как результат, нарушением сократительного тонуса сосуда. При этом артерии визуализировались как растянутые кровью сосуды с истончённой стенкой и сглаженным рельефом интимы, что делало их схожими с полнокровной и растянутой веной. При антенатальной гибели плода в изменённых сосудах пуповины фиксировались тромбы.

При этом развитие экссудативного фуникулита возможно лишь при наличии живого плода; так как после прекращения сердечной деятельности пуповина перестаёт реагировать 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 гибели плода.

Гематогенное поражение плаценты диагностировалось при выявлении острого или хронического продуктивного виллузита (рисунок 11), специфическими патоморфологическими признаками которого являются: 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 возможно выявление специфических признаков определенного

инфекционного агента: токсоплазменных цист среди клеток стромы и в трофобласте; эндовакулита, тромбоза сосудов, обызвествления тромбов и стенок сосудов, очаговых некрозов децидуальной ткани, лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтраций при герпетической инфекции (рисунок 12).

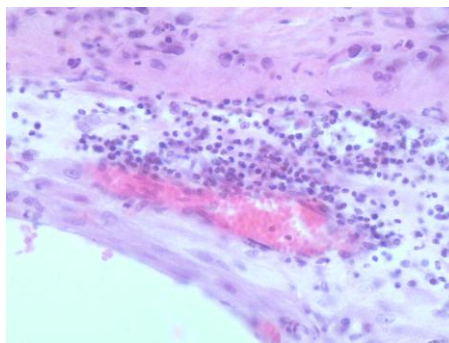


Рисунок 11 – Гематогенное инфицирование плаценты. Острый виллузит (окраска гематоксилин-эозин)

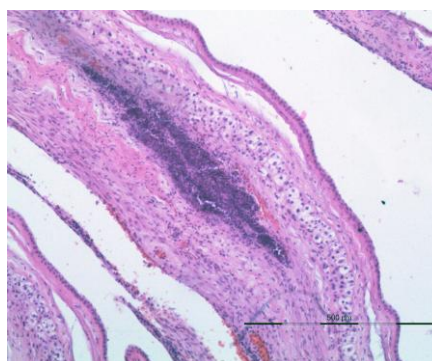


Рисунок 12 – Гематогенное инфицирование плаценты Human herpesvirus (окраска гематоксилин-эозин)

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 (119) с использованием метода прямой и непрямой иммунофлюоресценции.

Для идентификации классов иммуноглобулинов IgM и IgG (титр 1:10) применялись моноспецифические сыворотки. После окраски препаратов

люминесцирующими сыворотками проводилась их просушка при комнатной температуре с дальнейшим осмотром в люминесцентном микроскопе Zeiss Axiostar Plus HBO 50/AC (Германия) и фотографированием. При оценке полученных снимков на микроскопе Leica TCS SPE (Германия/Швейцария) с использованием компьютерной программы Video-Test-Master (Видеотест, РФ) оценивали интенсивность люминесцентного свечения в условных единицах (отн.ед.)— интенсивность свечения считали значительно выраженной если показатель превышал 30 отн.ед.

Морфометрическое исследование проводили с использованием микроскопа Leica TCS SPE (Германия/Швейцария), персонального компьютера на базе IntelPentium 4 и программного обеспечения AC-1, версия 2.12 и «Видеотест-Морфология 5,2» (Россия). 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 (normal). 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 (203), 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. Повышение уровня креатинина и мочевины указывает на наличие либо мембранозной недостаточности последа, либо почечной патологии новорождённого. 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 urealiticum*, Human herpesvirus 1,2, Rubella virus, Cytomegalovirus. Использовали диагностические тест-системы производства московских предприятий «Ниармедикплюс» и «Лабдиагностика» и флюоресцирующие иммуноглобулины для быстрой диагностики респираторных инфекций, выпускаемые ППДП 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).

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

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

1. Для детального анализа структуры перинатальных потерь в Санкт-Петербурге и Ленинградской области в отчетной Форме №32 в качестве причины смерти целесообразно указывать диагноз, основанный на данных,

полученных при патоморфологическом исследовании плода/новорожденного. В этом случае данные ежегодных отчетов будут основой для определения резервов снижения перинатальных потерь.

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

3. Статистически значимыми факторами высокого риска перинатальных потерь у беременных женщин являются: анемия ( $p < 0,0001$ ), рост условно патогенных микроорганизмов в посевах из цервикального канала ( $p < 0,0001$ ), гипертоническая болезнь и артериальная гипертензия ( $p < 0,0001$ ), гемоконтактные инфекции ( $p < 0,0001$ ), трихомониаз ( $p < 0,0001$ ) и другие (всего 33 признака). Разработанная система прогностических акушерских моделей «Комплекс прогнозирования перинатальных потерь», учитывает эти факторы и позволяет выделить группу высокого риска с высокой чувствительностью (66,4-80,9%) и специфичностью (82,3-99,7%).

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

5. Разработанная методика двухэтапного исследования последа, включающая первичное исследование в родовспомогательном учреждении для ранней диагностики плацентарной патологии, дает возможность

проведения своевременной профилактики, а при необходимости и рациональной терапии восходящей бактериальной инфекции и у матери, и у новорожденного, а также комплекса диагностических мер для выявления гипоксической кардиопатии у новорожденного еще до получения результатов гистологического исследования.

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

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

Качество разрабатываемых в настоящем исследовании бинарных классификаций оценивалось при помощи ROC-кривой. Для количественной оценки ROC-кривой применяли показатель «площадь под ROC-кривой». Чем выше данный показатель, тем выше качество классификации: 0,7-0,8 – хорошее, 0,8-0,9 – очень хорошее, 0,9-1,0 – отличное. При значении показателя 0,5 метод классификации соответствует случайному распределению.

Дальнейшая статистическая обработка проводилась с использованием

метода дискриминантного анализа. Дискриминантный анализ — раздел вычислительной математики, метод многомерной статистики, который используется для статистического анализа и решения задач распознавания образов. Метод предоставляет возможность выявления, какие переменные определяют возникающие наборы данных («классификационные группы»), и позволяет отнести объект с определенным набором признаков (симптомов) к одной из групп. Анализ применяется также для решения медико-биологических задач, в том числе диагностических, прогностических, экспертных задач, выбора методов и схем лечения. 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. Материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на ученом совете и проблемной комиссии ФГБВОУ Высшего профессионального образования "Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова" Министерства обороны РФ.

По теме диссертации опубликовано 35 научно-методических работ, в том числе 11 статей в ведущих рецензируемых журналах и изданиях, получен патент и 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).

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

**Личный вклад автора.** Все этапы работы: формулировка целей, задач, этапов и методов исследования, научных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций проводились диссертантом лично. Диссертант изучила состояние проблемы по данным отечественной и зарубежной литературы, самостоятельно провела подбор пациенток, оценку клинической документации, ультразвуковые исследования и статистическую обработку материала. Участие в обработке первичного материала – более 90%, в анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%.

**Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология по нескольким пунктам:**

Пункт 1. Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщин.

Пункт 2. Перинатальный период жизни ребенка.



Пункт 4. Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных.

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

## **1.1. Анализ причин перинатальной смерти, возможность прогнозирования перинатальной гибели плода, роль хронической плацентарной недостаточности в генезе перинатальных потерь**

В литературе неоднократно поднимался вопрос о причинах, структуре и методах прогнозирования перинатальной гибели плода (120, 226, 289, 295, 368, 470), однако систематизированных данных, особенно за последнее время, практически нет. Перинатальная гибель плода - гибель плода в перинатальном периоде: с 22 недель беременности (с массы плода 500 г и длины 25 см) до конца 7 суток внеутробной жизни (168 часов). В литературе встречается два принципиально разных подхода к этой проблеме: одни авторы (58, 120, 226, 289, 302, 470) рассматривают перинатальные потери, подчеркивая единство этиологии и патогенеза гибели плода и новорожденного вне зависимости от времени его гибели. Другие авторы (236, 368, 473, 490) разделяют перинатальные потери на антенатальные, интранатальные и ранние неонатальные, с учетом разной этиологии и патогенеза этих процессов.

Перинатальная смертность является одним из важнейших объективных критериев работы акушерской службы на всех этапах: амбулаторном (в женской консультации), стационарном (дородовой госпитализации и родовспоможения), включая этап оказания экстренной, в том числе реанимационной помощи (58, 96, 226, 302, 368, 470). Также показатель перинатальной смертности характеризует социальную обстановку в обществе (295, 345, 357, 473) и работу всей системы здравоохранения (90, 104, 215, 284, 500), в том числе педиатрической службы с её возможностями по выхаживанию глубоко недоношенных детей (37, 40, 276, 314, 323). Соответственно, в течение многих лет идет анализ статистических показателей перинатальной смертности, а также постоянное выявление

причин перинатальных потерь (97, 123, 417, 446), однако в большинстве исследований количество наблюдений невелико - от 30 до 50, что затрудняет проведение статистического анализа (128, 344, 423).

Первой задачей, поставленной при анализе литературы, была именно оценка статистических закономерностей динамики перинатальных потерь, их причин и сопутствующих состояний. В 90-х годах в России резко снизилась интенсивность деторождения, одновременно повысились материнская и перинатальная смертность во все сроки беременности и на первом году жизни новорожденных (451). Причем, при сопоставлении показателей рождаемости с уровнем материнской, перинатальной и младенческой смертности выявлена обратная зависимость, то есть чем меньше рождаемость, тем выше смертность.

В течение длительного времени с 1992 по 2013 год Россия существовала в условиях депопуляции, и только с 2014 года начался медленный естественный прирост численности населения за счет преобладания рождаемости над смертностью. Однако, эта положительная тенденция просуществовала всего 2 года и в 2016 году был опять зафиксирован отрицательный естественный прирост населения России (139, 164). За последние 12 лет (2006-2018 годы) перинатальная смертность имеет отчетливую тенденцию к снижению в основном за счет ранней неонатальной смертности (в 2,5 раза), при этом количество мертворождений относительно стабильно (таблица 3). 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. (65, 70, 392, 426).

Таблица 3 - Динамика рождаемости и перинатальных потерь за 2001-2017 годы (Росстат)

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Рождаемость на 1000 населения	8,7	9,0	9,7	10,2	10,4	10,2	10,3	11,3	12,0	12,3	12,5	12,6	13,3	13,2	13,3	12,9	11,5	10,9
Перинатальная смертность, ‰	12,8	12,1	11,3	10,8	10,2	9,6	9,1	8,3	7,8	7,37	7,16	9,98	9,64	8,81	8,29	7,89	7,5	7,23
Ранняя неонатальная смертность, ‰	6,2	5,7	5,2	4,9	4,5	4,2	3,8	3,3	3,1	2,75	2,67	3,64	3,25	2,81	2,43	2,43	1,94	1,72
Мертворождаемость, ‰	6,6	6,4	6,1	5,8	5,7	5,3	5,3	5,0	4,7	4,62	4,49	6,34	6,41	6,02	5,87	5,87	5,58	5,51

Проблеме ранней неонатальной смертности были посвящены многочисленные исследования, публикации, научные конференции (180, 292, 532, 551). Ряд авторов связывает ее снижение с увеличением числа родоразрешений путем операции кесарева сечения (451). Однако другие авторы (23, 584, 593, 618), считают, что увеличение частоты оперативного родоразрешения более чем в 10% случаев нецелесообразно и не улучшает статистических показателей.

Разные авторы дают несколько различающиеся процентные данные по удельному весу антенатальной гибели (48,3-77,9%) в структуре перинатальной смертности, в зависимости от региона и уровня оказания медицинской помощи в стационарах различного уровня (53, 99, 128, 451, 461). Относительный рост антенатальной гибели плода связывают с поздней диагностикой гипоксии плода, особенно в акушерских стационарах, где чаще всего и происходит смерть плода (452). Есть мнение (233, 524), что в основном антенатальная гибель плода происходит у социально неблагополучных беременных. Одним из механизмов развития антенатальной гибели плода, особенно происходящей внезапно, называют развитие жизнеугрожающей аритмии (233), хотя аритмия, скорее всего, симптом поражения сердца, в частности ритмогенной зоны, при вирусном миокардите. Этот симптом может появляться в терминальной стадии и его выявление никак не поможет предотвратить антенатальную гибель плода.

В отчете об основных показателях деятельности акушерско-гинекологической службы (486), выпущенном в 2005 году, были выделены основные причины гибели 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 изменениями №483 от 31.12.10 г., №520 от 29.12.11 г., №591 от 27.11.15 г. (4). В дальнейшем большинство авторов приводят результаты исследований,

пользуясь приведенным в отчете разделением (таблица 4).

Таблица 4 - Основные причины перинатальной гибели

Причина	Фролова О.Г, Токова З.З., 2005	Сорокина С.Э., 2006	Суханова Л.П., Кузнецова Т.В., 2010
Последствия гипоксии и асфиксии	48,9%	41%	14,6%
ВПР	13,3%	19%	21,4%
Респираторные нарушения	8,9%	11%	36,1%
Внутриутробные инфекции	5,3%	8%	12,2%
Родовая травма	3,4%	3%	5,7%

В этом же отчете (486) было принято определять связь перинатальной смерти с состоянием матери. Была разработана система терминов: «состояния, не связанные с беременностью» (к ним были отнесены сердечно-сосудистые заболевания, болезни обмена и др.), «осложнения беременности» (преэклампсия; гематологический конфликт), «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.

Основные материнские причины перинатальной смерти по данным разных авторов приведены в таблице 5.

Таблица 5 - Основные материнские причины перинатальной гибели

Причина	Фролова О.Г, Токова З.З., 2005	Суханова Л.П., Кузнецова Т.В., 2010	Гусак Ю.К., Чикин В.Г., Новикова А.В., 2001
Состояния, не связанные с беременностью	32,6%	17,9%	Нет данных
Осложнения беременности	10,6%	16,2%	89,8%
Осложнения со стороны плаценты, пуповины и оболочек	28,6%	35,3%	10,1%

Осложнения родов и родоразрешения	7,3%	2,5%	Нет данных
Вредные влияния, передающиеся через плаценту или грудное молоко	1,1%	Нет данных	Нет данных
Причина не установлена	23,5%	26,3%	Нет данных

Все авторы приходят к единому мнению (457, 451, 486), что такой высокий показатель неустановленных материнских причин может говорить о двух возможных проблемах. Во-первых, об отсутствии объективного анализа каждого конкретного случая, во-вторых, о крайне низком уровне оказания акушерской помощи, когда у практически здоровой женщины в родах без видимых причин гибнет ребенок (457). Ряд авторов выделяет в отдельную группу причин ятрогенные (101)

В своем отчете О.Г. Фролова и З.З. Токова (486) также предложили классифицировать все перинатальные потери, в зависимости от предотвратимости, на 4 группы:

1. непредотвратимые — вызванные факторами, действие которых устранить невозможно (несовместимые с жизнью ВПР и генетические заболевания, молниеносные формы инфекций и т.д.);
2. условно предотвратимые — обусловленные причинами, последствия которых устранить трудно, но возможно;
3. предотвратимые — вызванные факторами, действие которых можно и нужно было устранить;
4. потери с невыясненной причиной — если причина смерти не ясна и определить степень предотвратимости невозможно.

Существует классификация причин перинатальной гибели плода, выявленных при патологоанатомическом исследовании.

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 хронической плацентарной недостаточности.

Эта классификация позволяет четко разделить все смерти по их истинной этиологии и не оставляет вопросов и заключений, типа «смерть с неизвестными причинами» или «смерть, вызванная многими факторами» (119):

При наличии острого нарушения плодово-плацентарного кровотока гибель плода тоже наступает «остро» - в течение нескольких минут, иногда практически на фоне «полного здоровья». Наиболее частой причиной острого нарушения плодово-плацентарного кровотока является отслойка плаценты, как нормально, так и низко расположенной. В обоих случаях имеет место нарушение связи между стенкой матки и плацентой и кровотечение из плацентарной площадки. Нарушается газообмен между кровью матери и плода, плод гибнет от острой гипоксии. Если отслойка происходит во время беременности и в первом периоде родов, выполняется операция кесарева сечения вне зависимости от состояния плода. При отсутствии своевременной помощи отслойка нормально расположенной плаценты всегда сопровождается внутриутробной гибелью плода, при этом кесарево сечение проводится в интересах женщины, для предотвращения развития матки Кювелера. Все остальные причины ведут к развитию нарушений жизнедеятельности плода постепенно, в течение часов или даже суток. Гибель плода при этом происходит чаще всего вне лечебного учреждения, часто незаметно для женщины (119).

При анализе проблемы антенатальной гибели плода исследователи ставят перед собой различные цели. Одни авторы основной целью считают анализ её причин после произошедшей внутриутробной гибели плода. Результатом таких исследований может быть выработка общих рекомендаций по воздействию на эти причины (62, 166, 310). Другие авторы поднимают вопрос



о возможностях своевременной диагностики критических состояний плода с проведением экстренного оперативного родоразрешения (356, 597), или применение оперативного родоразрешения всем пациенткам с диагностированной гипотрофией для снижения перинатальной смертности (600). Эти авторы расценивают родоразрешение при наличии критического состояния плода как метод снижения частоты антенатальной гибели плода, разрабатывают методы диагностики этих состояний, критерии «безуспешности лечения», показания к экстренному кесареву сечению (153). 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 (23). Снижение частоты антенатальной гибели приведет в конечном итоге к увеличению частоты ранней неонатальной смертности, так как ребенок с высокой степенью вероятности все равно погибнет, но уже внеутробно. Кроме того, вырабатывая любые критерии и принимая любые тактические решения, практически невозможно говорить об их реальной роли в улучшении статистических показателей, так как в этом случае невозможно проводить контрольные исследования – врач обязан действовать в рамках должностных инструкций. То есть, постулировать определенную тактику, приводящую к отличным результатам легко, а доказать, что именно она и позволяет свести антенатальную смертность к нулю, или хотя бы серьезно снизить - невозможно.

## **1.2. Этиология перинатальных потерь**

При анализе причин перинатальных потерь, особенно при антенатальной гибели плода, практически все авторы основной причиной считают ХПН (71%). Соответственно, основной путь снижения антенатальной смертности - это своевременная диагностика и лечение ХПН (128). В настоящее время

наибольшее распространение имеет мнение о том, что практически все заболевания матери и осложнения беременности приводят к развитию ХПН, которая и ведет к антенатальной гибели плода (55, 170, 253, 260). При этом, каждое конкретно взятое заболевание или осложнение беременности само по себе может, вызвав ХПН, и не приводить к фатальным последствиям, но их сочетание запускает каскад патологических изменений, ведущих в том числе и к гибели плода (73, 278).

Фактором, способствующим развитию осложнений, является возраст женщины, особенно первородящей. Общепринятым является мнение о том, что наиболее благоприятный возраст для деторождения - 20-24 года. Данные последних лет опровергают этот постулат: наименьшее количество осложнений, в том числе самый низкий процент перинатальных потерь приходится на возраст 25-29 лет, далее идут возрастные группы 20-24 и 30-39 лет, наибольшие потери у пациенток старшей возрастной группы 40 лет и старше (450). Риск перинатальных потерь повышен у женщин, имеющих профессиональные вредности, в частности работающих с вредными и токсическими веществами (44,6%), у этой группы чаще встречаются ранняя неонатальная смерть и низкая оценка новорожденных по шкале Апгар (0-2 балла) (296). Ряд исследователей отмечают, что перинатальные потери провоцируются неблагоприятной ситуацией в семье: отсутствием зарегистрированного брака, разводом, одиночеством будущей мамы. Приводятся данные о том, что в зарегистрированном браке состоят только 50% женщин с перинатальной потерей ребенка, еще у 21,1% имеет место неблагоприятный психологический климат в семье (264). Также к факторам риска перинатальных потерь относят неблагоприятные жилищно-бытовые условия (у 14,4%) (296), хотя этот показатель оценивается как по объективным оценкам, так и по субъективному ощущению женщины, поэтому зачастую достаточно трудно определить истинное положение вещей. Установлено, что вредные привычки (курение, употребление алкоголя и наркотических

веществ) регистрируется более чем у половины женщин с перинатальными потерями (295). Большинство беременных (56,7%), впоследствии потерявших детей в перинатальный период, несвоевременно встали на учет в женские консультации и/или нерегулярно посещали акушера-гинеколога (294).

Из заболеваний матери, не связанных с беременностью, наибольшую роль в этиологии антенатальной гибели плода, отводят заболеваниям сердечно-сосудистой системы (ССС) (148). Это связано, с одной стороны, с высокой распространенностью данной патологии в популяции женщин детородного возраста (40,4%) (505). Распространенность гипертонической болезни (ГБ) в популяции беременных женщин достигает 4-9% (49, 72, 442, 512). С другой стороны, именно на фоне заболеваний ССС резко возрастает (36-86%) частота преэклампсии (140, 148, 438, 512, 260). Столь значительный разброс частоты преэклампсии объясняется различными интерпретациями гипертензивных состояний при беременности разными авторами, гипердиагностикой «сочетанного гестоза», трудностью дифференциальной диагностики (72). Также заболевания ССС и ГБ в 45-85% приводят к развитию ХПН (148, 442).

Другим фактором, провоцирующим большое количество осложнений беременности и, как следствие, ХПН, является такая социально значимая патология как анемия. Частота анемии в популяции беременных достигает 41,7%. Причиной анемии является не только недостаток железа, связанный с его повышенным потреблением плодом, но и фоновое (до беременности) недостаточное питание матери, которое характерно для женщин из малообеспеченных слоев населения. Именно поэтому, ВОЗ рассматривает анемию беременных как критерий социального благополучия общества и маркер качества жизни населения (450). Во время беременности анемия 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 (63, 69, 517, 595).

Другие экстрагенитальные заболевания также повышают риск перинатальных потерь. Так, у матерей с перинатальными потерями выявляются болезни эндокринной системы (10,3%), заболевания органов дыхания (70,3%), заболевания органов пищеварения (26,6%), в том числе хронический гастрит (6,1%), хронический холецистит (5,3%), заболевания мочевыделительной системы (22,2%), в том числе хронический пиелонефрит (18,4%), цистит (2,5%), мочекаменная болезнь (1,3%). Из инфекционной патологии авторы особую роль отводят перенесенным в анамнезе детским инфекциям (ветряной оспе - 78,7%, кори - 11,4%, эпидемическому паротиту - 14,5%), а также сифилису (8,6%) и кандидозу (4%), фиксируя их выраженное влияние на перинатальную смертность (295).

Авторы отмечают у женщин с перинатальными потерями повышенную гинекологическую заболеваемость: хронические воспалительные заболевания (15,6%), пороки развития матки (1,3%), бесплодие (31,2%); а также такие особенности сексуального поведения, как раннее начало половой жизни (в 47%), добрачная половая активность (62%). Среди инфекций полового тракта наиболее часто встречались кандидоз (26,2%), микоплазмоз (21,3%), хламидиоз (21,3%), трихомониаз (9,7%) (99, 294, 417). Причем многие авторы проводят сравнение не с заболеваемостью взрослого населения по данным Минздрава России, а с группой женщин того же региона, родивших живых детей (91, 97, 417, 432, 446).

При анализе репродуктивного анамнеза этой группы отмечено, что наибольший риск перинатальных потерь отмечается при I, IV и последующих родах. Из осложнений беременности наиболее часто встречались вульвовагиниты (65,1%), ХПН (58,9%), бактериурия (32,5%), преэклампсия (31,1%), острая плацентарная недостаточность (22,6%), многоплодие (3,1%)

(91, 97, 295, 417, 432, 446). При анализе этих данных необходимо учитывать, что, например, острая плацентарная недостаточность (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты), это не фактор, способствующий перинатальной гибели плода, а ее непосредственная причина. С другой стороны, ХПН зачастую диагностируется в родовспомогательном учреждении, куда обращается беременная с антенатальной гибелью плода, вне зависимости от того, был ли этот диагноз установлен ранее или нет. Диагноз ХПН удобен тем, что до выписки из стационара не требует гистологической верификации, позволяет объяснить женщине причину гибели ее ребенка, уменьшить количество претензий со стороны пациентки и ее родственников.

Перинатальные потери чаще встречаются при преждевременных родах (72%). Наиболее частыми осложнениями родов являются внутриутробная гипоксия (87,2%), обвитие пуповины (20,6%), выпадение пуповины (2,9%), преждевременное излитие околоплодных вод (22,5%) (91, 295, 417, 432, 446).

Таким образом, все вышеперечисленные факторы ведут к одним и тем же патогенетическим механизмам: формированию патологии со стороны матери, плаценты и плода, приводящей к антенатальной гибели (52, 80, 163, 398, 404, 507).

### **1.3. Диагностика антенатальной гибели 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 (искусственной вентиляции легких, массажа сердца, введения лекарственных

препаратов) (2). 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 (301), поэтому у любого человека, в том числе ребенка в неонатальном возрасте, реанимационные мероприятия начинаются в агональной стадии и проводятся в течение 30 минут (2).

Дифференциальная диагностика живорожденных и мертворожденных детей представлена в МКБ-10, где указано, что мертворождением является «смерть продукта зачатия до его полного изгнания или извлечения из организма матери вне зависимости от продолжительности беременности; на смерть указывает отсутствие дыхания или любых других признаков жизни у плода, таких как сердцебиение, пульсация пуповины или движения произвольной мускулатуры».

Внутриутробная смерть плода происходит в иных условиях и по иным причинам, чем умирание человека во внеутробном периоде. Основное отличие состоит в том, что плод внутриутробно всегда умирает тогда, когда прекращаются сердечные сокращения, то есть всегда гибнет от остановки сердца, тогда как внеутробно человек может умереть еще и от остановки дыхания (при сохраненных в течении какого-то времени сердечных сокращениях) и от смерти мозга. Внутриутробный плод сохраняет жизнеспособность при полном отсутствии мозга - анэнцефалии, а также при отсутствии легких, почек, желудочно-кишечного тракта 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 гибели плода (105).

Диагноз внутриутробной гибели 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 внутриутробной гибели. Это ощущение ложного шевеления обычно сохраняется до тех пор, пока не произойдет выраженное уменьшение количества околоплодных вод (обычно через 2-3 суток после гибели плода). На практике нередко встречаются случаи диагностики антенатальной гибели плода, подтвержденной при УЗИ с демонстрацией полученных результатов пациентке, однако женщина подвергает заключение сомнению, так как продолжает отчетливо «слышать» шевеления плода. При наличии жалоб на отсутствие шевелений плода выполняется аускультация сердечных сокращений плода с помощью акушерского стетоскопа, фетальных мониторов и т.д. Отсутствие сердечных сокращений при аускультации любым аппаратом достаточно для диагностики внутриутробной гибели плода в условиях приемного отделения. Диагноз подтверждается при проведении УЗИ.

Ультразвуковые изменения при антенатальной гибели плода 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 (14, 29). Согласно этим документам, определение гестационного срока рекомендовано определять анамнестически и на основании документации. Также можно ориентироваться на вес и рост плода, если плод мацерирован, то на длину диафиза бедренной кости. Аналогично, при УЗИ срок беременности лучше

всего определять анамнестически по данным документации, а при невозможности - по размерам диафизов трубчатых костей (плечевой и бедренной). В первые сутки после гибели 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 внутриутробной гибели. В срок от 24 до 48 часов (в течение вторых 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 врожденные пороки развития: гигрома шеи, спинномозговая грыжа, врожденный порок сердца, 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. Оновременно идет процесс уменьшения количества околоплодных вод, что через несколько суток приводит к выраженному маловодию, которое еще больше затрудняет процесс визуализации (105).

В настоящее время идет активная дискуссия о сопоставлении методов классической аутопсии и виртопсии (131, 428). 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 (428). Если дело касается вскрытия ребенка или взрослого человека, то родственники нередко отказываются от проведения



аутопсии, ссылаясь на религиозные запреты или волеизъявление умершего. Особенно часто это происходит в регионах, исповедующих ислам (428). Что касается акушерской практики, то такие запреты возникают нечасто. С конца прошлого века в практику патологоанатомов и судебно-медицинских экспертов активно внедряются и используются методы ультразвуковой диагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии: введен термин – «виртуальная аутопсия» (виртопсия) – построение послойного трехмерного изображения трупа с помощью томографии без классической аутопсии. Преимущества виртопсии: повышается наглядность и доказательность исследований трупа; появляется возможность детально установить механизм патологических состояний, повышается инфекционная безопасность медицинского персонала. Совпадение результатов виртопсии и традиционной аутопсии у взрослых составляет примерно 80%. Описана методика УЗИ мертворожденного, с целью выявления пороков развития (612).

В настоящее время для диагностики причин перинатальной смерти проводится патологоанатомическое исследование всех плодов и новорожденных, погибших в перинатальный период, а также их последов.

#### **1.4. Строение плаценты в норме**

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, а площадь ее обменной поверхности может даже уменьшаться (320). Для количественной оценки соотношения масс плаценты и плода используется ППК, который за время беременности снижается более, чем в 70 раз, с 9,3 на 8-й неделе до 0,13 на 40 неделе (119).

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 (119).

Плацента является органом плода, функцию которого он регулирует с момента образования; хориальная, а затем плацентарная ткань не имеют нервных окончаний, основная регуляция идет за счет гуморальных влияний. Плод и плацента вырабатывают ряд гормонов, которые регулируют как рост и развитие самих плода и плаценты, так и функционирование материнского организма: эстрогены, прогестерон, плацентарный лактоген (ПЛ), альфа-фетопротеин (АФП), хорионический гонадотропин человека (ХГЧ). При нормально развивающейся беременности плацента в полной мере обеспечивает потребности плода, который, в свою очередь, регулирует все виды деятельности плаценты. По мере роста и созревания плода потребность во многих функциях плаценты снижается и, соответственно, происходит физиологическая редукция плаценты, которая начинается после 32 недели беременности. Таким образом, плацента подвергается инволюции не из-за того, что происходит ее анатомо-физиологическое старение (аналогичное старению органов взрослого организма), а из-за возросших метаболических возможностей плода, который перестает нуждаться в обеспечении своих потребностей плацентой. С другой стороны, инволюция плаценты необходима для предотвращения чрезмерного увеличения массы плода. Отсутствие инволютивно-дистрофических изменений плаценты характерно, например, для крупных плодов с диабетической фетопатией (320, 119).

Основной физиологический атрофический процесс в плаценте -

метаболическое обызвествление - скопление солей кальция в отдельных областях ворсин плаценты (280). По данным Милованова А.П. (280), в I и II триместре средняя концентрация кальция в плацентарной ткани составляет около 4 мг/г. В конце беременности она достигает величины 10 мг/г и более, увеличиваясь в 2,5 раза по сравнению с I-II триместром, что объясняется завершением минерализации костей плода. Таким образом, появление кальцификатов в ткани плаценты является объективным критерием завершения формирования скелета 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 возможности компенсаторных реакций происходит полная или неполная регенерация плаценты (444). 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 ворсин, фибриноид, кальцификация), восстановление его функций обеспечивают соседние участки за счет гиперплазии клеток (характерно для второй половины беременности).

В плаценте возможны и патологические изменения, которые происходят обычно в незрелой плаценте и приводят к развитию ХПН. Причиной и пусковым моментом этих изменений, как правило, являются гипоксия и гипогликемия области плацентарного ложа. В результате патологических реакций формируется преждевременное или замедленное созревание плаценты. Замедление созревания плаценты связано со снижением интенсивности компенсаторно-приспособительных реакций при патологическом течении беременности (352). При этом в плаценте происходит гиперемия терминальных ворсин и вовлечение в функционирование ранее неактивных котиледонов (444) - плацента обычно увеличивается в размерах.

Одновременно происходит и увеличение перфузии сосудов виллезного дерева. Для обеспечения повышенной перфузии у плода происходит увеличение объема циркулирующей крови за счет выхода крови из депо, увеличения частоты сердечных сокращений, а в дальнейшем за счет активации эритропоэза с появлением новых очагов кроветворения в печени, почках, тимусе и поджелудочной железе. Однако, такой механизм повышения перфузии энергетически не выгоден, поэтому он существует недолго. В дальнейшем, увеличение минутного объема кровотока происходит за счет увеличения сердечного выброса: растяжения полостей сердца и одновременной гипертрофии желудочков, в основном правого. Если произошедшие компенсаторно-приспособительные реакции не могут компенсировать плацентарную патологию, функции плаценты по обеспечению плода кислородом и питательными веществами снижаются. Плод начинает существовать в условиях гипоксии и нарушенного гомеостаза, что приводит к развитию гипотрофии (420).

### **1.5. Классификация, этиология, патогенез и клинические проявления плацентарной недостаточности**

В современном акушерстве ХПН уделяется повышенное внимание в связи с высокой частотой выявления (4-45%) (406, 410, 467, 538, 557, 577, 592, 613), а также в связи с такими осложнениями, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, хроническая гипоксия и гипотрофия плода (102, 209, 279, 316, 412, 482). Именно ХПН и вызванную ею гипотрофию плода расценивают как причину перинатальной смерти, соматической и инфекционной заболеваемости новорожденных, а также дальнейших последствий в виде нарушений физического и психомоторного развития ребенка и его интеллекта (88, 89, 177, 201, 220, 267, 275, 414, 446, 467, 613).

В настоящее время ХПН рассматривают как симптомокомплекс, при котором имеют место нарушения со стороны плаценты и плода, вызванные

любыми заболеваниями матери и акушерскими осложнениями. В результате такого определения многие авторы указывают, что ХПН имеет место при всех осложнениях беременности (145, 206, 352, 356, 475, 608, 510). В нашей стране впервые проблема плацентарной недостаточности была поднята Е.П. Калашниковой (195), которая описала этиологию, патогенез, ввела понятия компенсированной и декомпенсированной ХПН. В зарубежной литературе термин «хроническая плацентарная недостаточность» встречается редко, предпочтение отдается таким понятиям как «гипотрофия плода», «плод, малый к сроку», «задержка/остановка роста плода», хотя и отмечается, что эти процессы происходят при наличии патологии плаценты (538, 557, 577, 592).

### **1.6. Классификация ХПН**

В настоящее время используется классификация Радзинского В. Е. (357) 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 гипотрофии плода, гипоксии, вплоть до перинатальной гибели (134, 357).

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 гибели, не имеет оснований. В подтверждение этих слов, можно отметить, что основным признаком ХПН является гипотрофия плода (33, 374). Соответственно, диагноз ХПН (любой степени, формы и т.д.) правомерен в тех случаях, когда имеет место гипотрофия и/или другие нарушения состояния плода. И напротив, при рождении живого здорового зрелого доношенного ребенка диагностика ХПН неправомерна (119). Возможность дифференциальной диагностики компенсаторно-приспособительных изменений в плаценте с патологическими при беременности заключается в выявлении ответных реакций плода на недостаточное снабжение питательными веществами и кислородом. Эти реакции могут быть транзиторными при кратковременном нарушении функции плаценты (увеличение частоты сердечных сокращений, отхождение мекония) или органическими (гипотрофия плода, анемия, кардиомегалия) при выраженных структурных изменениях плаценты (108, 119). Кроме того, возможны патологические изменения плодных оболочек и пуповины (119).

Возможность развития компенсаторно-приспособительных реакций зависит от степени выраженности нарушений, наличия адаптационных резервов и запаса времени, а также сохраненности маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока. Именно поэтому, острая плацентарная недостаточность при отслойке плаценты или тромбозе вены пуповины не сопровождается развитием компенсаторно-приспособительных реакций и всегда ведет к значительному нарушению состояния плода, вплоть до перинатальной гибели. И наоборот, при длительном течении патологического процесса и достаточном уровне компенсации, морфологически подтвержденная (при гистологическом исследовании последа) ХПН может и не сопровождаться нарушением состояния плода (119, 160).

### 1.7. Клинические проявления ХПН

При нарушении структуры плаценты и последующем снижении функции развивается симптомокомплекс ХПН. Ослабление плацентарного барьера ведет к снижению защитной функции плаценты и повышению риска внутриутробного инфицирования. Острая и хроническая инфекционная патология у матери может способствовать поражению плаценты любыми инфекционными агентами: бактериями, вирусами, простейшими (177, 223, 356, 366, 408, 441). Кроме того, инфекционные агенты (особенно вирусы) тропны к ряду эмбриональных тканей, например, вирус герпеса часто поражает миокард и ткани центральной нервной системы, вирус краснухи - ткани глаза и внутреннего уха и т.д. При этом клетки плода имеют очень высокий уровень метаболизма, являясь идеальной средой для размножения микроорганизмов (83, 530).

Снижение выработки плацентарных гормонов ведет к снижению анаболических процессов в матке (снижение синтеза белков, энергии, уменьшение активности пролиферации миометрия и т.д.), нарушению сократительной активности матки при беременности (угроза прерывания беременности, перенашивание беременности) и в родах (аномалии родовой деятельности). При нарушении выделительной функции последа вырабатывается патологическое количество околоплодных вод – развивается маловодие или многоводие (354, 554).

Одним из основных проявлений плацентарной недостаточности является гипоксия плода, тяжесть которой зависит от степени выраженности и длительности течения патологических изменений плаценты (352). Степень выраженности хронической гипоксии у плодов с гипотрофией коррелирует с концентрацией кислых продуктов обмена, гиперкапнией, гиперлактатемией и эритробластозом (352). Длительная внутриутробная гипоксия плода лежит в основе гипотрофии плода - снижения массы тела и основных фетометрических показателей ниже 10-го перцентиля относительно нормы для данного срока

беременности (443). При УЗИ можно определять основные фетометрические параметры: диагноз гипотрофии плода устанавливается при их отставании на 2 недели и более (242, 563, 569). Гипотрофия плода является важной проблемой не только в России, где ее частота составляет среди доношенных детей до 24% (среди недоношенных 18-46%) (261), но и в мире. Так, в Центральной Азии гипотрофия плода встречается в 31% случаев, а в Западной Европе в 6,5% (369, 394). Гипотрофия приводит к отставанию в физическом, психомоторном и неврологическом развитии детей (443, 542, 560). У 12% этих детей в дальнейшем отмечаются тяжелые поражения ЦНС, такие как ДЦП, гидроцефалия, олигофрения различной степени выраженности (161). В настоящее время во время беременности диагностируется только половина случаев гипотрофии плода (606), при этом ситуация осложняется тем, что прогностические маркеры гипотрофии отсутствуют (194). Диагностика гипотрофии плода возможна и успешна тогда, когда она начинает развиваться в срок около 30 недель, в этих случаях диагноз устанавливается при скрининговом УЗИ в 32-34 недели. При ее развитии в более ранние сроки, к моменту скринингового исследования имеет место выраженная гипотрофия, которая сочетается с тяжелой внутриутробной гипоксией, вплоть до антенатальной гибели плода (45, 71, 114, 520). При развитии гипотрофии в более поздние сроки, она практически никогда не выявляется до родов и является неожиданностью для акушеров и неонатологов. Гипотрофия плода может выявляться при перинатальной потере в доношенном сроке беременности. При ретроспективном анализе этих случаев, обычно делается вывод о том, что при известной заранее гипотрофии плода метод родоразрешения мог бы быть изменен на оперативный, особенно при возникновении осложненного течения родов (218, 246, 250, 349, 378, 395).

Плоды, развивающиеся в условиях ХПН, больше подвержены риску травматизации в родах, после рождения у них чаще нарушены процессы адаптации (119, 320, 378, 520). У большей части новорожденных (65%)



перенесенная гипоксия в родах имеет дальнейшие последствия в виде перинатальной энцефалопатии, снижения мышечного тонуса и угнетения физиологических рефлексов, гипотрофии, синдрома дыхательных расстройств и пневмонии (68, 142, 168, 320, 431, 466, 520). Кроме того, у данной группы новорожденных встречается функциональная недостаточность миокарда из-за низкого содержания сократительных белков, незрелость гемато-альвеолярного барьера в сочетании с нарушением сурфактантной системы (195, 202, 291, 362, 363), гипертрофия и гиперплазия сердечной стенки с нарушением ее диастолического расслабления (422, 496, 499). В первые дни жизни этих новорожденных формируется постгипоксический синдром дезадаптации ССС, возникают брадикардия и аритмии, зависящие от тяжести антенатальных ацидоза, гиперкалиемии и гипермагниемии (43, 115, 192, 205, 300, 340, 352, 396, 413, 421, 519). Все эти проблемы усугубляются патологией эндокринной системы: гипотрофией паренхимы и фиброзом стромы щитовидной, паращитовидных, половых желез и тимуса (247).

Степень выраженности адаптационных нарушений зависит от степени гипотрофии. У новорожденных с гипотрофией 3 степени обычно выявляются: общая морфофункциональная незрелость, синдром дыхательных расстройств (СДР), предрасположенность к развитию геморрагических осложнений (кефалогематома, внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) 2-3 степени, кровоизлияния в другие органы) (221). Все эти изменения вызваны нарушениями реологических и коагуляционных свойств крови, гипопропротеинемией, гипогликемией, снижением концентрации кальция и калия в плазме крови, и др. (321). Особенно тяжелые нарушения адаптации новорожденных бывают связаны с ХПН, обусловленной тяжелой преэклампсией (84, 300). В этом случае характерна длительная повышенная нагрузка на правый желудочек в сочетании с метаболическими расстройствами в миокарде, что может приводить к развитию острой недостаточности кровообращения и перинатальной гибели. Хроническую

правожелудочковую недостаточность, в этих случаях, можно считать «синдромом плацентарного сердца» (по аналогии с «легочным сердцем»), для которого характерны дилатация правого желудочка и водянка серозных полостей различной степени выраженности, вплоть до анасарки (119).

Также многие авторы отмечают высокую частоту сочетания ХПН и гипотрофии с инфекционным процессом, как вирусным, так и бактериальным, а также присоединение бактериальной инфекции к внутриутробной вирусной. При этом возможно поражение всех органов и систем плода, в особенности нервной и сердечно-сосудистой (258, 299, 515).

Перинатальная смертность при ХПН составляет: среди доношенных новорожденных - 10,3‰, среди недоношенных - 49‰ (408). В первый год жизни дети, перенесшие хроническую гипоксию, чаще болеют простудными заболеваниями, отстают в психомоторном и речевом развитии, страдают дисбактериозом кишечника. У детей, родившихся с гипотрофией, с рождения наблюдаются различные патологические изменения нервной системы с сочетанием и длительным течением нескольких неврологических синдромов (356). Так как у этих детей есть относительная кардиомегалия, у них чаще встречаются персистенция фетальных коммуникаций (открытое овальное окно и артериальный проток). Подобные изменения могут быть причиной фибрилляции желудочков, асистолии, выявляемых в наблюдениях синдрома внезапной смерти (110) и инфарктов миокарда в раннем возрасте.

### **1.8. Диагностика ХПН**

В настоящее время отсутствуют четкие диагностические критерии ХПН, что ведет как гипо-, так и к гипердиагностике (415, 441). При беременности диагноз ХПН основывается на клинических данных (отставание от нормативов высоты стояния дна матки, глухость сердечных тонов и снижение частоты сердцебиений) (33), данных УЗИ (112, 169, 214, 415, 464, 479), результатах кардиотокографии (КТГ), которая позволяет выявлять страдание

плода чаще, чем УЗИ с доплерографией (87, 380, 391).

Врач ультразвуковой диагностики для диагностики ХПН всегда использует комплекс симптомов (то есть сочетание гипотрофии плода, нарушения кровотока и т.д.) (87, 169, 371, 405). При этом установлено, что хромосомные аномалии плода и инфекционные поражения чаще приводят к симметричной гипотрофии (отставание всех размеров плода от нормативных на 2 и более недели) (537). Врожденные пороки развития плода чаще вызывают асимметричную гипотрофию, в зависимости от локализации патологического процесса. При ХПН одни авторы отмечают развитие как симметричной, так и асимметричной гипотрофии плода (544). Другие авторы настаивают на том, что при ХПН характерна только асимметричная форма с отставанием размеров живота при нормальных размерах головы и длинных трубчатых костей. Это объясняют тем фактом, что размер головного мозга мало изменяется при возникновении нарушений в питании плода (было подтверждено в опытах на животных) (550). А вот объем живота зависит от размеров печени, величина которой определяется количеством в ней гликогена. При ХПН гликоген расходуется в связи с недостаточным поступлением питательных веществ и кислорода, что и ведет к развитию асимметричной гипотрофии (549, 601, 611).

Врач акушер-гинеколог, получая результаты УЗИ, делает собственное заключение, зачастую диагностируя данную патологию по моносимптомам (изменению количества околоплодных вод, изменению толщины плаценты, нарушению темпов созревания плаценты) (293, 464). Еще один спорный вопрос в трактовке результатов УЗИ - возможность выявления гипотрофии плода при однократном исследовании, особенно при наличии симметричной гипотрофии. Одни авторы отмечают большой процент гипердиагностики и последующей полипрагмазии (135, 609). Другие – недопустимость гиподиагностики в связи с высоким (до 20%) риском хромосомных аномалий (552, 588), перинатальной заболеваемости и смертности (216; 439, 479), и

настаивают на диагностике ХПН при однократном выявлении гипотрофии, особенно асимметричной (545). Также в литературе описана и высокая частота гиподиагностики гипотрофии, в частности при перинатальных потерях: у 20% плодов, погибших антенатально имела место гипотрофия, не диагностированная во время беременности (287). В литературе приводятся данные о том, что гипотрофия плода не всегда имеет место при ХПН: до 55% в начальных стадиях и до 87,5% при выраженной патологии (153, 329). То есть, гипотрофия плода является надежным критерием при далеко зашедшем процессе, когда уже есть определенные, часто необратимые, поражения многих органов и систем плода.

Многие авторы отмечают высокую корреляцию между степенью гемодинамических нарушений в системе мать-плацента-плод и частотой гипотрофии и гипоксии плода, оперативным родоразрешением и перинатальными потерями (147, 338, 479). При этом необходимо учитывать, что ХПН не всегда сопровождается нарушениями маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока. Поэтому необходимо проведение комплексного обследования, включающего эхографию, доплерометрию и КТГ (217). Ряд авторов отмечает, что изолированная оценка доплерометрических показателей (без данных гормонального обследования) малоинформативна в диагностике ХПН и гипоксии плода (153).

КТГ - один из ведущих методов функциональной оценки состояния плода на основании анализа частоты сердечных сокращению плода в зависимости от сокращений матки, действия внешних раздражителей или активности самого плода. При одновременном использовании доплерометрии и КТГ информативность этих тестов повышается и составляет в диагностике ХПН до 83,3%. В настоящее время «классическая» КТГ с визуальной интерпретацией записи, особенно при использовании любых комплексных шкал, постоянно подвергается критике. Основной недостаток этого метода - человеческий фактор; одну и ту же КТГ-кривую по-разному трактуют разные врачи; один и

тот же врач по-разному трактует одну и ту же КТГ-кривую в зависимости от акушерской ситуации, подгоняя ее интерпретацию под свою тактику, и т.д. (230). Повышает точность диагностики и уменьшает субъективность методики компьютерный анализ КТГ (136). Но и этот метод зачастую (10-25%) дает ложноположительные результаты и имеет низкую долгосрочную прогностическую ценность (136, 239, 259, 528). В настоящее время предложены методики, основанные на технологии вейвлетов и представлениях о детерминированном хаосе (333, 553, 555, 561, 579, 580, 604).

Амниоскопия позволяет выявить изменение прозрачности и окраски околоплодных вод при различных нарушениях состояния плода. Выявление «мекониальных» вод, различного оттенка зеленого цвета считается признаком гипоксии плода (468). Также в диагностике гипоксии могут использоваться следующие параметры околоплодных вод: рН (ниже 7,02),  $PCO_2$  (более 7,33 кПа),  $PO_2$  (ниже 10,66 кПа), уровни К (свыше 5,5 ммоль/л), мочевины (свыше 7,5 ммоль/л), хлоридов (свыше 110 ммоль/л), глюкозы (0,8 ммоль/л и менее при тяжелой гипоксии плода) (263), определение ДНК-связывающей активности транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B (при значении от 2,9 до 3,7 ед/мг белка диагностируют компенсированную ХПН, а при значении 2,8 ед/мг белка и ниже - декомпенсированную ХПН) (429).

Таким образом, несмотря на многочисленные исследования, до сих пор не разработана качественная система диагностики ХПН, которая своевременно выявляла бы данную патологию, не приводя к гипердиагностике и неоправданному лечению. Учитывая большую распространенность ХПН, методика должна быть простой и доступной. За последние годы появилось много работ, посвященных диагностике, оценке тяжести, прогнозированию осложнений ХПН с использованием нестандартных дорогостоящих методик:

- динамическое исследование показателей гемостаза (237);
- определение малонового диальдегида,  $\alpha$ -токоферола, трофобластического бета-глобулина, антимюллерова гормона, ПЛ, эстриола,

противовоспалительных цитокинов (интерлейкинов (ИЛ) 2 и 6), а также КТГ с компьютерной оценкой по особой методике (126);

- определение типа гемодинамики, динамическое наблюдение за кровотоком в почечных и маточных артериях, параметрами гемостаза, двукратное определение уровня ангиогенных факторов роста (148);

- определение циркулирующих антифосфолипидных антител, антител к их ко-факторам и показателей системы гемостаза (151);

- проведение двух дополнительных скрининговых доплерометрических исследований (в 26-30 и 37 недель), а также скринингового УЗИ в доношенном сроке беременности накануне родов; проведение КТГ двукратно (в 32 недели и доношенном сроке) (423);

- метод не прямой ЭКГ у плода во время беременности (495);

- определение иммунного статуса (NK-клетки; интерлейкины 2 и 6; фактор некроза опухоли-альфа), функциональной активности трофобласта и доплерометрия маточного или маточно-плацентарного кровотока в 10-12, 16-18, 28-30, 34-35, 37-40 недель, оценка функции эндотелия (прессорная проба), оценка гемодинамики в системе мать-плод с определением процентного прироста минутного объема по запатентованной системе (173);

- проведение доплерометрии в маточных артериях и артерии пуповины во II и III триместрах, а также определение уровня лактата, малонового диальдегида, антиоксидантной активности крови (398);

- определение цитокинов: интерлейкинов 1, 6, 8 и фактора некроза опухоли (133);

- проведение развернутой коагулограммы, определение уровня фибронектина, трофобластического глобулина, ПЛ (194).

При этом есть работы, в которых доказывается, наоборот, низкая эффективность вышеуказанных гормональных исследований в диагностике патологии плацентарного комплекса в III триместре беременности (423). Кроме того, большинство предложенных методик требуют финансовых затрат

со стороны пациенток (не включены в стандарт обследования беременных женщин), не выполняются лабораторными службами женских консультаций и родовспомогательных учреждений, вызывают затруднения в интерпретации врачами-акушерами.

**Резюме.** Анализ данных литературы по проблеме перинатальных потерь приводит к выводу, что основной тенденцией на сегодняшний день является определение различных клинических и биохимических прогностических маркеров перинатальной смерти. Перспективным направлением научных исследований считается изучение анамнестических, клинических, инструментальных показателей, позволяющих, начиная с ранних сроков беременности, прогнозировать риск перинатальных потерь. Результаты современных исследований свидетельствуют о том, что лучшей предикторной ценностью обладают прогностические модели с многокомпонентным анализом различных параметров. Однако на сегодняшний день поиск лучших по своей предсказательной ценности клинических и анамнестических данных, лабораторных и инструментальных показателей продолжается, оставаясь одним из главных направлений научных исследований в акушерстве.

## ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП

### 2.1. Комплексное обследование пациенток основной и контрольной групп первого этапа исследования для последующего создания математической модели прогнозирования перинатальных потерь

#### 2.1.1. Комплексное обследование пациенток исследуемых групп при постановке на учет по беременности в женской консультации

При постановке на учет по беременности в основной и контрольной группах были проведены: заполнение титульного листа обменной карты, сбор анамнеза, первичный осмотр. Была проведена оценка социального статуса пациенток, взятых на учет по беременности (таблица 6).

Таблица 6 - Социальный статус пациенток

Показатели	Основная группа (n=307)	Контрольная группа (n=357)	Статистическая значимость
Брак зарегистрирован	168 (54,7%)	257 (72%)	$\chi^2 = 21,81$ ; p=0,000
Имеют постоянное место работы	184 (60,5%)	279 (78,2%)	$\chi^2 = 24,01$ ; p=0,000
Образование			$\chi^2 = 246,92$ ; p=0,001
- начальное	56 (18,2%)	0	
- среднее	199 (64,8%)	86 (24,1%)	
- высшее	52 (16,9%)	272 (75,9%)	

При наличии различных степеней качественной оценки (например, образование: начальное, среднее, высшее) дополнительно указан показатель критерия  $\chi^2$ . 40% пациенток основной группы не работают, что почти в 2 раза чаще, чем в основной группе. Пациентки основной группы в 1,5 раза чаще живут в незарегистрированном браке. При анализе уровня образования пациенток основной и контрольной групп, обращает на себя внимание, что начальное образование, которое в основной группе встречалось у каждой пятой 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 4 раза чаще, чем в основной группе. То есть, общий образовательный уровень в основной группе пациенток статистически значимо ниже, чем в контрольной, при этом основная масса женщин основной группы имеет среднее и начальное образование, а контрольной - высшее.

Экстрагенитальная заболеваемость пациенток исследуемых групп представлена в таблице 7.

Таблица 7 - Экстрагенитальная патология у пациенток исследуемых групп

Показатели	Основная группа (n=307)	Контрольная группа (n=357)	Статистическая значимость
Патология ССС	71 (23,2%)	56 (15,7%)	$\chi^2 = 6,39$ ; p=0,014
ГБ и симптоматическая АГ	49 (16,0%)	19 (5,3%)	$\chi^2 = 20,19$ ; p=0,000
Патология ЛОР-органов	63 (20,5%)	130 (36,4%)	$\chi^2 = 20,22$ ; p=0,000
Хронический тонзиллит	11 (3,6%)	107 (30,0%)	$\chi^2 = 78,65$ ; p=0,000
Патология ЖКТ и печени	33 (10,8%)	76 (21,3%)	$\chi^2 = 13,36$ ; p=0,000
Перенесенный гепатит А	11 (3,6%)	13 (3,6%)	$\chi^2 = 0,00$ ; p=0,96
Патология мочевыделительной системы	62 (20,2%)	103 (28,9%)	$\chi^2 = 6,63$ ; p=0,01
Хронический пиелонефрит	50 (16,3%)	60 (16,8%)	$\chi^2 = 0,03$ ; p=0,89
Сахарный диабет	4 (1,3%)	1 (0,3%)	$\chi^2 = 15,0$ ; p=0,000
Патология щитовидной железы	30 (9,8%)	74 (20,7%)	$\chi^2 = 2,31$ ; p=0,12
Аллергические заболевания	12 (3,9%)	28 (7,8%)	$\chi^2 = 0,03$ ; p=0,86

Заболевания кожи	8 (2,6%)	25 (7,0%)	$\chi^2 = 6,76;$ $p=0,007$
Ревматические болезни	3 (1,0%)	7 (2,0%)	$\chi^2 = 1,09;$ $p=0,292$
Травмы	11 (3,6%)	21 (5,9%)	$\chi^2 = 1,92;$ $p=0,167$
Сотрясение головного мозга	5 (1,6%)	12 (3,4%)	$\chi^2 = 1,39;$ $p=0,237$
Травмы таза	1 (0,3%)	4 (1,1%)	$\chi^2 = 3,13;$ $p=0,166$
Опухоли	5 (1,63%)	17 (4,8%)	$\chi^2 = 5,06;$ $p=0,035$
Заболевания сосудов	19 (6,2%)	66 (18,5%)	$\chi^2 = 22,36;$ $p=0,000$
Патология гемостаза	6 (2,0%)	43 (12,0%)	$\chi^2 = 24,59;$ $p=0,000$
Патология периферических нервов	8 (2,6%)	28 (7,8%)	$\chi^2 = 8,83;$ $p=0,002$
Патология головного мозга и психиатрическая патология	6 (2,0%)	9 (2,5%)	$\chi^2 = 0,24;$ $p=0,622$
Патология зрения	26 (8,5%)	83 (23,3%)	$\chi^2 = 26,27;$ $p=0,000$
Перенесенные операции	22 (7,2%)	29 (8,1%)	$\chi^2 = 0,22;$ $p=0,644$
Гемоконтактные инфекции	51 (16,6%)	14 (3,9%)	$\chi^2 = 29,94;$ $p=0,000$
«Здоровы»	90 (29,3%)	51 (14,3%)	$\chi^2 = 22,07;$ $p=0,000$
Вредные привычки			
Курение	79 (25,7%)	22 (6,2%)	$\chi^2 = 49,11;$ $p=0,000$
Употребление алкоголя	7 (2,3%)	1(0,4%)	
Употребление наркотиков	15 (4,9%)	0	

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. В основной группе диагностика всех патологических состояний была по обращаемости. Пациентки основной группы более чем в 2 раза чаще считали себя «здоровыми», о чем и сообщали при первом визите в женскую консультацию. При анализе экстрагенитальной заболеваемости у пациенток основной группы статистически значимо чаще встречался сахарный диабет (в 5 раз), патологии ССС (в 1,5 раза), ГБ и АГ (в 3 раза). В основной группе гемоконтактные инфекции (сывороточные гепатиты и ВИЧ-инфекция) до беременности были выявлены более чем в 4 раза чаще, чем в контрольной группе. В основной группе статистически значимо чаще встречались все вредные привычки: курение (более, чем в 4 раза), употребление спиртных напитков (в 6 раз) и наркотических веществ (только в основной группе).

Также проведена оценка состояния здоровья мужа (таблица 8).

Таблица 8 - Состояние здоровья мужа

Показатели	Основная группа (n=307)	Контрольная группа (n=357)	Статистическая значимость
Хр. соматическая патология	12 (3,9%)	0%	$\chi^2 = 30,11;$ $p=0,000$
Употребление алкоголя	1 (0,3%)	0%	
Употребление наркотиков	3 (1,0%)	0%	
Гемоконтактные инфекции	9 (2,9%)	0%	

Состояние здоровья мужа (полового партнера) врач описывал со слов женщины. В контрольной группе у всех пациенток муж был здоров, в основной группе беременные отмечали, что муж страдает тяжелой хронической соматической патологией: циррозом печени, алкоголизмом, наркоманией, гемоконтактными инфекциями, туберкулезом.

Гинекологический анамнез пациенток обеих групп представлен в таблице 9.

Таблица 9 - Гинекологический анамнез исследуемых пациенток

Показатели	Основная группа (n=307)	Контрольная группа (n=357)	Статистическая значимость

Возраст менархе	13,59±0,17	13,24±0,14	p<0,01
Возраст полового дебюта	17,31±0,33	18,53±0,26	p<0,01
Нарушение менструального цикла	23 (7,5%)	36 (10,1%)	$\chi^2 = 1,36$ ; p=0,242
Неинфекционная генитальная патология			
Миома матки	10 (3,3%)	28 (7,8%)	$\chi^2 = 19,31$ ; p=0,002
Опухоли и опухолевидные образования яичников	14 (4,65%)	22 (6,2%)	
Полипы эндометрия и цервикального канала	1 (0,3%)	8 (2,2%)	
Эндометриоидная болезнь	1 (0,3%)	9 (2,5%)	
Гинекологические операции	17 (5,5%)	67 (18,8%)	$\chi^2 = 37,66$ ; p=0,000
Хронический аднексит	32 (10,4%)	29 (8,1%)	$\chi^2 = 1,04$ ; p=0,306
Эктопия шейки матки	82 (26,7%)	141 (39,5%)	$\chi^2 = 12,09$ ; p=0,001
Лечение эктопии шейки матки	11 (3,6%)	33 (9,2%)	$\chi^2 = 8,54$ ; p=0,003
Инфекционная генитальная патология	110 (35,8%)	170 (47,6%)	$\chi^2 = 9,41$ ; p=0,002
Генитальные инфекции:			$\chi^2 = 90,32$ ; p<0,001
- не выявлялись	275 (89,6%)	202 (56,6%)	
- одна,	17 (5,5%)	94 (26,3%)	
- две,	12 (3,9%)	41 (11,5%)	
- три,	3 (1,0%)	14 (3,9%)	
- четыре,	-	4 (1,1%)	
- пять и более	-	2 (0,6%)	
Первичное бесплодие	7 (2,3%)	8 (2,2%)	$\chi^2 = 2,31$ ; p=0,128
Вторичное бесплодие	5 (1,6%)	18 (5,0%)	

Возраст менархе 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 стандартное отклонение представлены на рисунках 13 и 14.

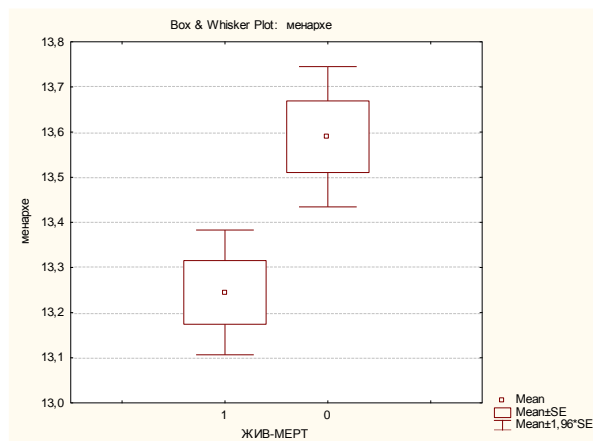


Рисунок 13 - Возраст менархе в основной и контрольной группах

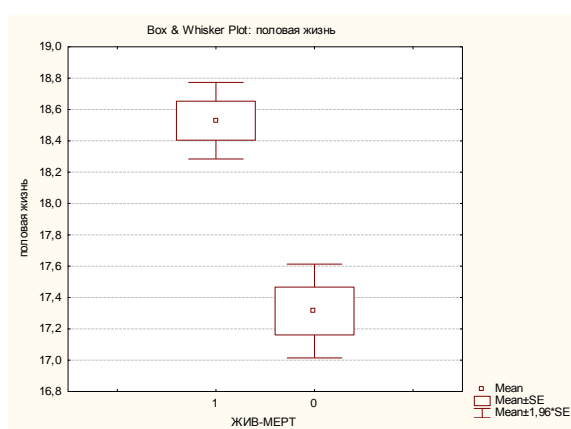


Рисунок 14 - Возраст полового дебюта в основной и контрольной группах

При анализе неинфекционной генитальной патологии выявлено, что частота нарушений менструального цикла в обеих группах статистически значимо не отличается. Миома матки, полипы эндометрия и цервикального канала, эндометриозная болезнь, 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.

Инфекционная генитальная патология (вульвит, бартолинит, вагинит, цервицит, эндометрит) встречалась статистически значимо чаще в контрольной группе, как и эктопия шейки матки. Для лечения эктопии, которая проводилась у пациенток контрольной группы в 4 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 в 4 раза чаще, (различия статистически значимы). Причем в основной группе беременные женщины при постановке на учет отмечали наличие в анамнезе 1-3 инфекционных агентов, тогда как пациентки контрольной группы - от 1 до 5 агентов. Однако, пациентки контрольной группы чаще узнавали о наличии у них данной патологии в процессе прегравидарной подготовки и своевременно проходили лечение. У пациенток основной группы выявление инфекционных агентов происходило в различные периоды их жизни и не всегда сопровождалось лечением. Контрольного обследования до получения отрицательных результатов не было проведено ни в одном случае.

Акушерский анамнез пациенток исследуемых групп представлен в таблице 10.

Таблица 10 - Акушерский анамнез у пациенток основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n=307)	Контрольная группа (n=357)	Статистическая значимость
Возраст	27,33±0,66	30,69±0,55	p<0,001
Первородящие старшего возраста	25 (8,1%)	83 (23,3%)	$\chi^2 = 27,66$ ; p=0,000
Повторнородящие старшего возраста	8 (2,6%)	18 (5%)	$\chi^2 = 2,61$ ; p=0,106
Юные первородящие	6 (2%)	1 (0,3%)	$\chi^2 = 4,4$ ; p=0,035
Беременность по счету	3,08±0,31 (1-25)	2,5±0,19 (1-18)	p<0,05
- первая,	94 (30,6%)	137 (38,4%)	$\chi^2 = 23,19$ ; p=0,57
- вторая,	66 (21,5%)	86 (24,1%)	
- третья,	45(14,7%),	61 (17,1%)	
- четвертая,	39 (12,7%)	28 (7,8%)	
- пятая,	26 (8,5%)	24 (6,7%)	
- шестая и более.	37 (12,1%)	21 (5,9%)	

Роды по счету	1,83±0,12 (1-7)	1,47±0,07 (1-4)	p<0,05
- первые,	144(46,9%)	213 (59,7%)	$\chi^2 = 23,74;$ p<0,001
- вторые,	101(32,8%)	120(33,6%)	
- третьи,	43 (14,0%)	23 (6,4%)	
- четвертые,	13 (4,2%)	1 (0,3%)	
- пятые и более.	4 (1,3%)	-	
Отягощенный акушерский анамнез	153 (49,8%)	166 (49,5%)	$\chi^2 = 0,74;$ p=0,391
Аборт перед первыми родами	34 (11,1%)	55 (15,4%)	$\chi^2 = 2,67;$ p=0,102
2 и более абортов перед повторными родами	60 (19,5%)	28 (7,8%)	$\chi^2 = 19,50;$ p=0,000
Внематочная беременность	2 (0,7%)	10 (2,8%)	$\chi^2 = 2,29;$ p=0,058
Несостоявшийся выкидыш	11 (3,6%)	14 (3,9%)	$\chi^2 = 2,13;$ p=0,711
Самопроизвольный выкидыш	43 (14%)	36 (10,1%)	$\chi^2 = 5,05;$ p=0,289
Преждевременные роды	27 (8,8%)	10 (2,8%)	$\chi^2 = 13,66;$ p=0,001
Рождение детей с ВПР	4 (1,3%)	6 (1,7%)	$\chi^2 = 0,15;$ p=0,694
Осложненная беременность	15 (4,9%)	14 (3,9%)	$\chi^2 = 0,37;$ p=0,543
Осложненные роды	33 (10,8%)	32 (9%)	$\chi^2 = 0,59;$ p=0,443
Перинатальная гибель плода	13 (4,2%)	9 (2,5%)	$\chi^2 = 2,60;$ p=0,464
Кесарево сечение в анамнезе	25 (8,2%)	35 (9,8%)	$\chi^2 = 0,64;$ p=0,725

Число юных первородящих было в 7 раз больше в основной группе, число и первородящих, и повторнородящих старшего возраста - больше в контрольной группе (различия статистически значимы). 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 стандартное отклонение представлены на рисунке 15.

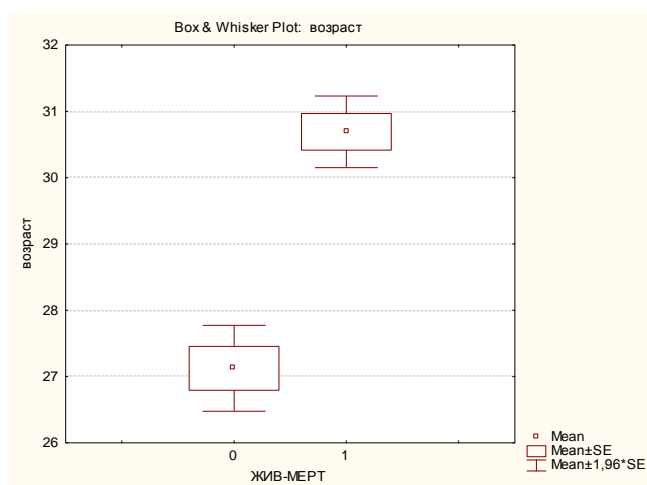


Рисунок 15 - Возраст пациенток основной и контрольной групп при постановке на учет по беременности

Количество беременностей у пациенток основной группы было статистически значимо выше, чем в контрольной группе. При этом статистически значимых различий в частоте I-V беременности не выявлено, VI и более беременности статистически значимо чаще встречались у пациенток основной группы. Порядковый номер родов в основной группе также был статистически значимо выше, чем в контрольной. При этом частота I-III родов статистически значимо не различалась, IV и последующие роды статистически значимо чаще встречались в основной группе.

В обеих группах акушерский анамнез был отягощен примерно у половины пациенток. Частота аборта перед первыми родами, замерших и внематочных беременностей статистически значимо не различалась - акушерский анамнез у первородящих женщин основной и контрольных групп статистически значимых различий не имел.

У повторнородящих женщин основной группы статистически значимо чаще встречалось выполнение 2 и более абортов перед повторными родами, более чем в 3 раза чаще встречались преждевременные роды. Осложненное течение беременности и родов, оперативное родоразрешение, рождение детей с различными ВПР и перинатальные потери в обеих группах было выявлено с



одинаковой частотой.

У исследованных пациенток проведен анализ антропометрических данных до беременности. Результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Антропометрические данные в основной и контрольной группах

Показатели	Основная группа (n=307)	Контрольная группа (n= 357)	Статистическая значимость
Масса	67,26±2,25	62,81±1,28	p<0,001
Рост	163,80±0,85	166,33±0,59	p<0,001
ИМТ	25,01±0,77	22,71±0,43	p<0,001
Недостаток массы	17 (6,1%)	25 (8,3%)	$\chi^2 = 13,66$ ; p=0,001
Норма массы	140 (50,5%)	210 (69,6%)	$\chi^2 = 15,44$ ; p=0,004
Избыток массы:			
Предожирение	81 (29,2%)	55 (18,2%)	$\chi^2 = 35,30$ ; p=0,000
Ожирение 1	24 (8,7%)	9 (3%)	
Ожирение 2	9 (3,3%)	3 (1,0%)	
Ожирение 3	6 (2,2%)	0%	

Абсолютные показатели массы, роста и индекса массы тела (ИМТ) до беременности в обеих группах имеют 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 стандартного отклонения представлено на рисунках 16, 17 и 18. При анализе распределения пациенток по ИМТ было выявлено, что недостаток массы и нормальная масса статистически значимо чаще встречались в контрольной группе, тогда как избыточный вес статистически значимо чаще отмечался 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.

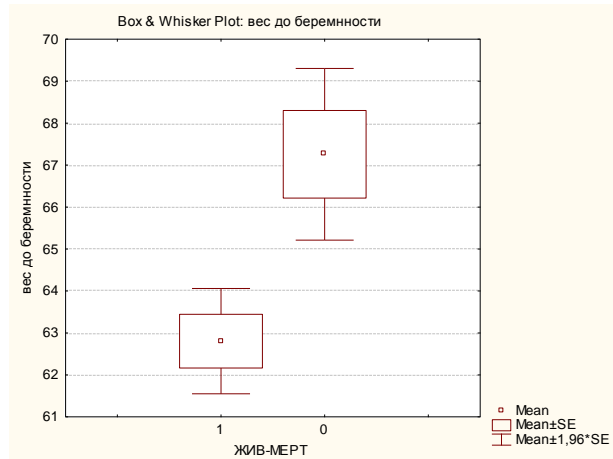


Рисунок 16 - Средний вес пациенток основной и контрольной групп

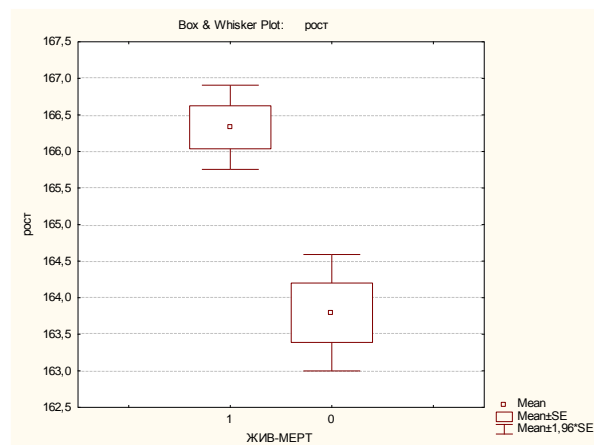


Рисунок 17 - Средний рост пациенток основной и контрольной групп

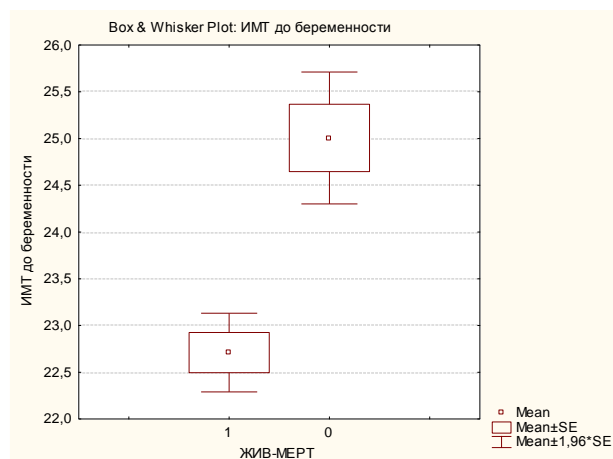


Рисунок 18 - Средний ИМТ пациенток основной и контрольной групп

**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 постоянного места работы, 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 сахарного диабета, патологии ССС, ГБ и симптоматической АГ, гемоконтактных инфекций; более позднее менархе, более ранний половой дебют; наличие в анамнезе: инфекционной генитальной патологии, большего количества беременностей и родов (3 и более), 2 и более аборт перед повторными родами, преждевременных родов; более низкий рост, высокие масса и ИМТ, предожирение и ожирение различной степени. Данные показатели в последующем будут оценены, с точки зрения возможности их использования в прогностической модели.

### **2.1.2. Комплексное обследование пациенток исследуемых групп при беременности 22 недели**

В I-II триместрах беременности все пациентки, состоящие на учете в женской консультации, 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 женской консультации представлена в таблице 12. В основной группе на учете состояли 254 пациентки, в контрольной группе 356 беременных.

Таблица 12 - Срок постановки на учет по беременности

Показатели	Основная группа (n=254)	Контрольная группа (n= 356)	Статистическая значимость
Срок постановки на учет по беременности	11,66±0,84 недель	10,52± 0,45 недель	p<0,05
Встали на учет до 12 недель беременности	184 (59,9%)	265 (74,2%)	$\chi^2 = 8,64;$ p=0,015

Беременные контрольной группы встали на учет статистически значимо раньше, чем основной. Срок постановки на учет по беременности в основной и контрольной группах и стандартное отклонение представлен на рисунке 19.

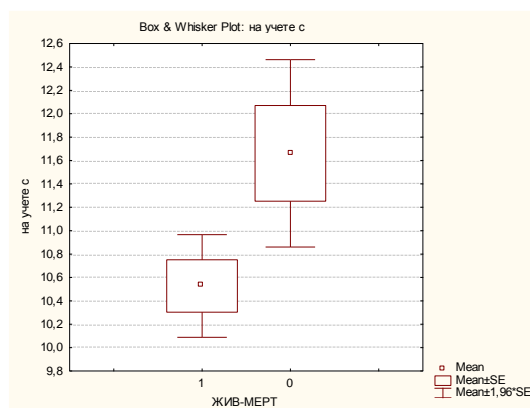


Рисунок 19 - Срок постановки на учет по беременности у пациенток основной и контрольной групп

Анализ течения беременности у пациенток основной и контрольной групп представлен в таблице 13.

Таблица 13 - Течение беременности у пациенток исследуемых групп

Показатели	Основная группа (n=307)	Контрольная группа (n= 357)	Статистическая значимость
Ранний токсикоз	17 (6,7%)	12 (3,7%)	$\chi^2 = 4,63;$ p=0,046
Резус-отрицательная принадлежность крови:			$\chi^2 = 11,47;$ p=0,003
- без титра антител,	27 (7,8%)	11 (3,1%)	
- при наличии антител	3 (1,0%)	1 (0,3%)	

При анализе течения беременности у пациенток основной и контрольной групп выявлено, что 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 3 раза чаще. Анализ результатов обследования, проведенного в женской консультации, представлен в таблице 14.

Таблица 14 - Результаты обследования, проведенного в женской консультации

Показатели	Основная группа (n=254)	Контрольная группа (n= 356)	Статистическая значимость
Воспалительные заболевания полового тракта	83 (32,7%)	59 (16,5%)	$\chi^2 = 14,99$ ; $p=0,002$
Выявленные инфекционные агенты			$\chi^2 = 13,60$ , $p<0,001$
- не выявлены	148 (64,4%)	256 (71,1%)	
- один,	56 (22,1%)	76 (21,3%)	
-два,	19 (7,5%)	20 (5,6%)	
- три и более.	15 (4,8%)	5 (1,4%)	
Гемоконтактные инфекции	51 (20,1%)	9 (2,5%)	$\chi^2 = 41,05$ ; $p=0,000$
Сифилис:			$\chi^2 = 11,37$ ; $p=0,003$
- в анамнезе,	8 (3,1%)	1 (0,3%)	
- при настоящей беременности	4 (1,6%)	1 (0,3%)	
Повышения уровня билирубина и «печеночных проб»	6 (2,4%)	4 (1,1%)	$\chi^2 = 14,67$ ; $p=0,001$
Нарушения толерантности к глюкозе	16 (6,3%)	4 (1,1%)	$\chi^2 = 19,70$ ; $p=0,003$
Патология гемостаза:			$\chi^2 = 0,19$ ; $p=0,667$
- тромбоцитопения,	11 (4,3%)	13 (3,6%)	

тромбоцитопатии, - тромбофилии	3 (1,2%)	5 (4,2%)	
Патологические результаты биохимического скрининга I триместра	6 (2,4%)	4 (1,1%)	$\chi^2 = 2,31;$ $p=0,063$
Лейкоцитоз неясной этиологии	3 (1,2%)	1 (0,3%)	$\chi^2 = 1,85;$ $p=0,173$
Бактериурия и микрогематурия	21 (8,3%)	29 (8,1%)	$\chi^2 = 0,00;$ $p=0,948$
Рост бактерий из носоглотки	6 (2,4%)	33 (9,2%)	$\chi^2 = 16,67;$ $p=0,000$
ИЦН: - АРП, - циркулярный шов, - АРП+шов	21 (8,3%) 5 (2,0%) 7 (2,8%) 3 (1,2%)	10 (2,8%) 5 (1,4%) 1 (0,3%) -	$\chi^2 = 13,31;$ $p=0,005$
Гипергомоцистеинемия	5 (2,2%)	-	$\chi^2 = 12,08;$ $p=0,002$
ВПР	24 (7,8%)	3 (0,8%)	$\chi^2 = 5,31;$ $p=0,021$
Маркеры хромосомных аномалий	11 (4,8%)	5 (1,4%)	$\chi^2 = 9,18;$ $p=0,011$

Воспалительные заболевания полового тракта (вульвит, вагинит, цервицит, бактериальный вагиноз) встречались у беременных основной группы в 2 раза чаще (различия статистически значимы). Гемоконтактные инфекции во время беременности в основной группе выявлялись в 8 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 10 раз чаще, во время настоящей беременности - в 5 раз чаще, чем в контрольной группе.

Повышение уровня билирубина и «печеночных проб» (АЛТ, АСТ, ЛДГ и щелочной фосфатазы) более, чем в 2 раза чаще встречалось в основной группе (различия статистически значимы). Патология обмена углеводов от нарушения толерантности к глюкозе до гестационного сахарного диабета

были выявлены у пациенток основной группы более, чем в 5 раз чаще, чем в контрольной (различия статистически значимы). Бактериурия, микрогематурия, лейкоцитоз неясной этиологии, патология свертывающей системы крови, патологические результаты биохимического скрининга I и II триместра встречались в обеих группах с одинаковой частотой. Рост бактерий из носоглотки статистически значимо чаще встречался у пациенток контрольной группы, что можно объяснить более полным обследованием этого контингента исследуемых. Гипергомоцистеинемия встречалась только в основной группе (различия статистически значимы). В основной группе при проведении УЗИ статистически значимо чаще выявлялись ВПР плода и маркеры хромосомных аномалий.

Риск перинатальной гибели плода значительно повышается при наличии истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), которая в основной группе встречалась 3 раза чаще (различия статистически значимы). При этом такой метод лечения, как акушерский разгружающий пессарий (АРП), в обеих исследуемых группах был применен с одинаковой частотой, наложение циркулярного шва на шейку матки в различных модификациях более чем в 9 раз чаще встречалось в основной группе, сочетание наложение шва на шейку матки с АРП применялось только в основной группе (различия статистически значимы).

При обследовании пациенток на наличие инфекций, передающихся половым путем и TORCH-комплекса, было определено, что отсутствие инфекций, 1 и 2 инфекции встречаются у пациенток исследуемых групп с одинаковой частотой, сочетание 3 и более инфекционных агентов в 3 раза чаще (статистически значимо) было выявлено у беременных основной группы. Результаты обследования на инфекции, передаваемые половым путем, TORCH-комплекс и посевов из цервикального канала у пациенток исследуемых групп представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Инфекционные агенты, выявленные при обследовании пациенток основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n=230)	Контрольная группа (n=357)	Статистическая значимость
<i>Trichomonas vaginalis</i>	15 (5,9%)	0	$\chi^2 = 21,61$ ; p=0,000
Human herpesvirus 1,2	20 (8,8%)	21 (5,9%)	$\chi^2 = 0,94$ ; p=0,332
Citomegalovirus	14 (5,5%)	4 (1,1%)	$\chi^2 = 10,01$ ; p=0,001
<i>Ureaplasma parvum</i> / <i>Ureaplasma urealyticum</i> .	37 (14,6%)	56 (15,7%)	$\chi^2 = 0,14$ ; p=0,703
<i>Mycoplasma hominis</i> / <i>Mycoplasma genitalium</i>	11 (4,3%)	10 (2,8%)	$\chi^2 = 1,04$ ; p=0,310
<i>Chlamydia trachomatis</i>	5 (2,0%)	1 (0,3%)	$\chi^2 = 4,35$ ; p=0,037
Human herpesvirus 4	1 (0,4%)	0	$\chi^2 = 1,41$ ; p=0,243
<i>Toxoplasma gondii</i>	7 (2,8%)	2 (0,6%)	$\chi^2 = 4,93$ ; p=0,026
Human papillomavirus	2 (0,8%)	5 (1,4%)	$\chi^2 = 3,06$ ; p=0,077
Условно патогенные микроорганизмы	35 (13,8%)	12 (3,4%)	$\chi^2 = 22,68$ ; p=0,000

Ряд микроорганизмов встречается с одинаковой частотой у пациенток основной и контрольной групп: *Ureaplasma parvum*/*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*/*Mycoplasma genitalium*, Human herpesvirus 1, 2 и 4 типов, Human papillomavirus. Ряд микроорганизмов статистически значимо чаще встречается у пациенток основной группы: *Trichomonas vaginalis* (не диагностирован в контрольной группе), Citomegalovirus (в 5 раза чаще), *Chlamydia trachomatis* (в 7 раз чаще), *Toxoplasma gondii* (в 4 раза чаще), и условно патогенные микроорганизмы (в 4 раза чаще). К условно патогенным



микроорганизмам относились *Staphylococcus epidermidis/aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* и *Gardnerella vaginalis*.

При ретроспективном анализе результатов микробиологического исследования последов (основной и контрольной группы), плодов и новорожденных (основной группы) была определена частота инфекционной пораженности. Результаты анализа представлены в таблице 16.

Таблица 16 - Ретроспективный анализ результатов бактериологического и вирусологического исследования последов, плодов и новорожденных

Показатели	Основная группа (n=307)	Контрольная группа (n= 357)	Статистическая значимость
Вирусная инфекция	115 (37,5%)	34 (9,5%)	$\chi^2 = 74,01$ ; p=0,000
Human herpesvirus 1	50 (16,3%)	30 (8,4%)	$\chi^2 = 76,05$ ; p=0,000
Human herpesvirus 2	39 (12,7%)	64 (17,9%)	$\chi^2 = 44,01$ ; p=0,001
Citomegalovirus	35 (11,4%)	3 (0,8%)	$\chi^2 = 19,06$ ; p=0,000
<i>Ureaplasma parvum</i> / <i>Ureaplasma urealyticum</i> .	31 (10,1%)	8 (2,2%)	$\chi^2 = 6,68$ ; p=0,009
<i>Mycoplasma hominis</i> / <i>Mycoplasma genitalium</i>	31 (10,1%)	1 (0,3%)	$\chi^2 = 12,51$ ; p=0,000
<i>Chlamydia trachomatis</i>	23 (7,5%)	1 (0,3%)	$\chi^2 = 7,88$ ; p=0,006
РНК-вирусы (грипп, парагрипп)	4 (1,33%)	0	$\chi^2 = 7,18$ ; p=0,032
Primate erythrovirus 1	6 (2,0%)	0	$\chi^2 = 7,22$ ; p=0,038
<i>Toxoplasma gondii</i>	5 (1,6%)	0	$\chi^2 = 6,18$ ; p=0,045
Бактериальная инфекция	144 (46,9%)	45 (12,6%)	$\chi^2 = 110,40$ ; p=0,000

И вирусное, и бактериальное поражение последа в основной группе было

диагностировано примерно в 4 раза чаще, чем в контрольной (различия статистически значимы). Инфекционные агенты, статистически значимо чаще встречавшиеся в основной группе, представлены микроорганизмами, хорошо поддающимися комплексной терапии: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma parvum/Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis/Mycoplasma genitalium*. При этом следует отметить, что при обследовании во время беременности такие агенты, как *Ureaplasma parvum/Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis/Mycoplasma genitalium* выявлялись у пациенток обеих групп с одинаковой частотой. То есть, санация организма беременной именно от данных возбудителей является резервом снижения перинатальной смертности. Также при исследовании последов у пациенток основной группы статистически значимо чаще выявляются *Human herpesvirus 1*, *Citomegalovirus*, РНК-вирусы (грипп и парагрипп), *Primate erythrovirus 1*, *Toxoplasma gondii*. *Human herpesvirus 2* статистически значимо чаще диагностировался в последах пациенток контрольной группы.

**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», патологии обмена углеводов, гипергомоцистеинемии, ИЦН (особенно в сочетании с наложением циркулярного шва на шейку матки и наложением шва на шейку матки с АРП); выявление при микробиологическом исследовании *Trichomonas vaginalis*, *Citomegalovirus*, *Chlamydia trachomatis*, *Toxoplasma gondii*, условно патогенных микроорганизмов.

Полученные результаты в дальнейшем могут быть использованы для создания прогностической модели.

### 2.1.3. Комплексное обследование пациенток исследуемых групп при беременности 32-34 недели

В III триместре беременности (в 32-34 недели) был проведен анализ течения беременности, результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования. Анализ течения беременности у пациенток основной и контрольной групп представлен в таблице 17.

Таблица 17 - Течение беременности у пациенток исследуемых групп

Показатели	Основная группа (n=307)	Контрольная группа (n= 357)	Статистическая значимость
Количество явок	9,6±0,63	13,3±0,31	p<0,05
Угроза прерывания беременности			$\chi^2 = 242,09$ ; p=0,001
- отсутствует	152 (53,7%)	293 (82,1%)	
-однократная,	101 (32,9%)	46 (12,9%)	
- 2-3 раза,	30 (9,8%)	11 (3,1%)	
- 4 и более раз.	36 (11,7%)	7 (1,9%)	
Прибавка веса	11,2±1,05	11,6±0,9	p>0,05
Патологическая прибавка веса	69 (22,5%)	182 (50,9%)	$\chi^2 = 35,14$ ; p=0,000
Систолическое АД	123,3±2,31	122,1±1,19	p>0,05
Диастолическое АД	78,0±1,65	77,2±0,96	p>0,05
АГ	105 (34,3%)	97 (27,2%)	$\chi^2 = 4,21$ , p=0,040
Отеки	81 (26,5%)	208 (58,3%)	p<0,05
Гестационная АГ			$\chi^2 = 39,85$ ; p=0,001
- отсутствует	228 (74,3%)	197 (55,2%)	
- без протеинурии,	61 (19,9%)	155 (43,4%)	
- умеренно выраженная преэклампсия,	6 (2,0%)	1 (0,3%)	
- тяжелая преэклампсия	11 (3,6%)	3 (0,8%)	
Минимальный уровень гемоглобина (г/л)	111,9±1,69	118,4± 0,9	p<0,05
Анемия отсутствует	159 (56,2%)	299 (83,7%)	$\chi^2 = 106,75$ ; p=0,001
- легкой степени	123 (40,1%)	57 (16%)	
- средней степени	12 (3,9%)	1 (0,3%)	

- тяжелой степени	4 (1,3%)	-	
Токсические поражения	14 (4,6%)	-	$\chi^2 = 19,22$ ; $p=0,000$
Травмы	4 (1,3%)	1 (0,3%)	$\chi^2 = 3,03$ ; $p=0,081$
Острые инфекции	55 (21,7%)	38 (10,6%)	$\chi^2 = 13,94$ ; $p=0,000$
Обострения хронических инфекций	14 (5,5%)	5 (1,4%)	$\chi^2 = 8,32$ ; $p=0,004$
Пиелонефрит	30 (11,8%)	32 (9,0%)	$\chi^2 = 1,32$ ; $p=0,253$

Количество явок к акушеру во время диспансерного учета по беременности у пациенток основной и контрольной групп и стандартное отклонение представлены на рисунке 20.

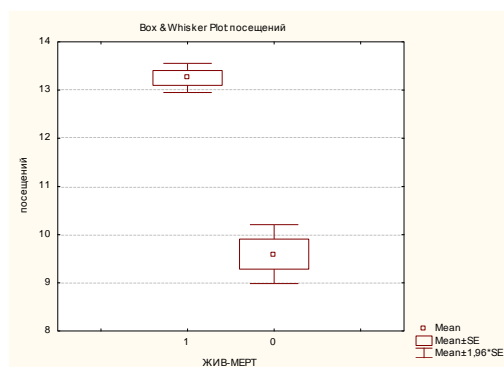


Рисунок 20 -Количество явок к акушеру во время диспансерного учета по беременности у пациенток основной и контрольной групп

Угроза прерывания осложняла течение беременности в основной группе статистически значимо чаще, чем в контрольной. Однократная угроза прерывания беременности отмечалась в основной группе более, чем в 2 раза, повторная - в 3 раза, а многократная (4 и более раза) - более, чем в 6 раз чаще. Патологическая прибавка веса и 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. Общая прибавка веса во время беременности у пациенток основной и контрольной групп и стандартное отклонение представлены на рисунке 21.

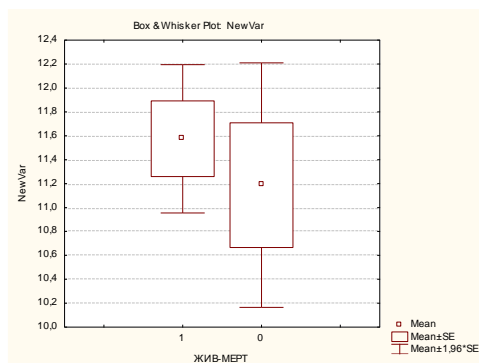


Рисунок 21 - Общая прибавка веса у пациенток исследуемых групп

Статистически значимых различий в уровне систолического и диастолического АД в основной и контрольной группах выявлено не было. Средний уровень систолического и диастолического АД у пациенток основной и контрольной групп и стандартное отклонение представлен на рисунках 22 и 23.

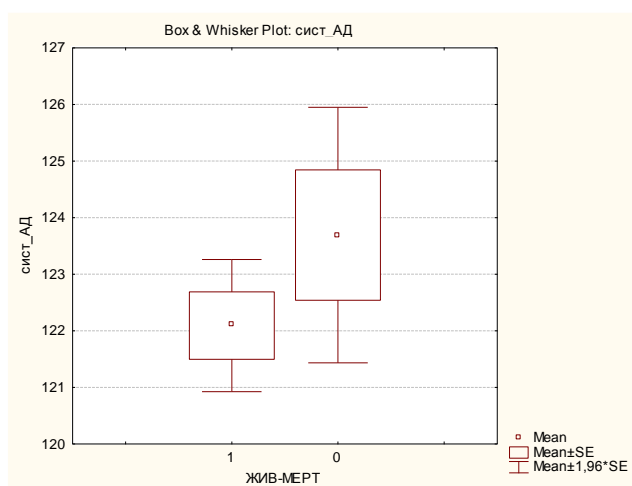


Рисунок 22 - Средний уровень систолического АД у пациенток основной и контрольной групп

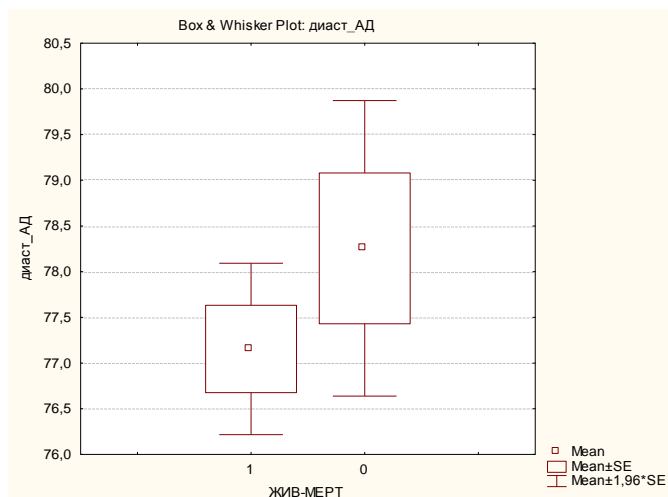


Рисунок 23 - Средний уровень диастолического АД у пациенток основной и контрольной групп

АГ в основной группе встречалась в 1,5 раза чаще, чем в контрольной (различия статистически значимы). Диагноз гестационной АГ и преэклампсии различной степени тяжести у пациенток контрольной группы выставлялся почти в 2 раза чаще, однако это различие достигается за счет превалирования в контрольной группе вызванной беременностью гипертензии без значительной протеинурии (О13) (более, чем в 2 раза чаще, чем в основной группе - различия статистически значимы). Умеренно выраженная преэклампсия почти в 10 раз чаще, тяжелая преэклампсия более чем в 4 раза чаще встречается в основной группе (различия статистически значимы). Эклампсия в настоящем исследовании не диагностировалась.

Токсические воздействия во время беременности отмечались у 15 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).

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 стандартное отклонение представлены на рисунке 24. В основной

группе у пациенток статистически значимо чаще диагностировались анемия легкой (более, чем в 2 раза), средней (более, чем в 10 раз) и тяжелой степени (диагностирована только в основной группе).

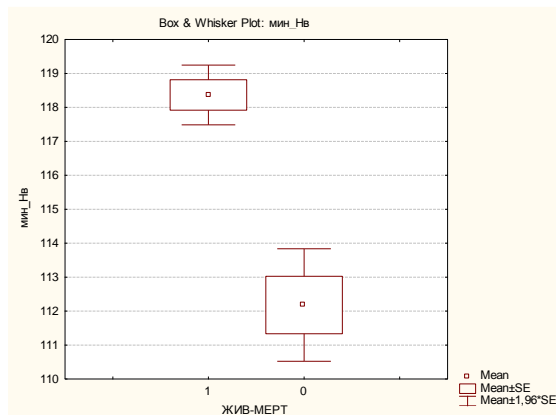


Рисунок 24 - Минимальный уровень гемоглобина у пациенток основной и контрольной групп

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

При проведении УЗИ, доплерометрического исследования и КТГ были выявлены следующие отклонения в состоянии фето-плацентарного комплекса: ХПН, хроническая гипоксия и гипотрофия плода, изменение количества околоплодных вод (таблица 18).

Таблица 18 - Особенности фето-плацентарного комплекса у пациенток основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n=230)	Контрольная группа (n= 356)	Статистическая значимость
ХПН	15 (6,5%)	18 (5,0%)	$\chi^2 = 0,00$ ; $p=0,984$
Хроническая гипоксия	5 (2,2%)	29 (8,1%)	$\chi^2 = 10,68$ ; $p=0,001$
Гипотрофия плода	12 (5,2%)	17 (4,8%)	$\chi^2 = 0,00$ ; $p=0,9822$
Аномалии количества			$\chi^2 = 12,14$ ;

околоплодных вод:	33 (14,3%)	20 (5,6%)	p=0,000
- многоводие,	18 (7,8%)	16 (4,5%)	
- маловодие	15 (6,5%)	4 (1,1%)	

ХПН и гипотрофия плода были диагностированы практически с одинаковой частотой в обеих группах. При этом диагноз хронической гипоксии плода в контрольной группе выставлялся почти в 4 раза чаще, что можно объяснить более регулярным наблюдением в женской консультации (различия статистически значимы). Аномалии количества околоплодных вод статистически значимо чаще (более, чем в 2 раза) встречались в основной группе: многоводие, как проявление инфекционного процесса и маркер ВПР плода, выявлялось в основной группе в 1,5 раза чаще, маловодие - в 6 раз чаще, чем в контрольной.

**Резюме:** При анализе течения беременности получены следующие результаты, которые имели статистически значимые различия и в дальнейшем могут быть использованы для создания прогностической модели: более поздняя явка на диспансерный учет по беременности; меньшее количество явок в женскую консультацию; большее количество эпизодов угрожающего прерывания беременности; умеренно выраженная и тяжелая преэклампсия; токсические воздействия на организм матери и плода; анемия; острые инфекции и обострения хронических инфекций; аномалии количества околоплодных вод (маловодие и многоводие) у пациенток основной группы.

#### **2.1.4. Комплексное обследование пациенток и новорожденных исследуемых групп на вторые-третьи сутки послеродового периода в родовспомогательном учреждении**

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

Пол плода в основной и контрольной группах статистически значимо не



различался, соотношение мальчики/девочки примерно составило 1/1: в основной группе 56%/44%, в контрольной - 51%/49%.

Срок беременности на момент родоразрешения представлен в таблице 19.

Таблица 19 - Срок беременности на момент родоразрешения

Показатели	Основная группа (n=307)	Контрольная группа (n=357)	Статистическая значимость
Недоношенный срок беременности/ преждевременные роды	175 (57,1%)	16 (4,5%)	$\chi^2 = 12,98$ ; $p=0,000$
Срок беременности в неделях	32,55±6,07	38,9±1,19	$p<0,001$

У пациенток основной группы беременность более чем в 12 раз чаще заканчивалась преждевременными родами (различия статистически значимы). Срок беременности на момент родоразрешения в основной группе был статистически значимо ниже, составляя в среднем 32-33 недели против 38-39 недель в контрольной группе. Срок беременности на момент родоразрешения у пациенток основной и контрольной групп и стандартное отклонение представлены на рисунке 25.

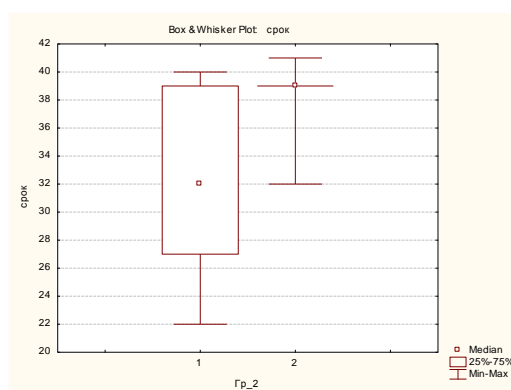


Рисунок 25 - Срок беременности на момент родоразрешения у пациенток основной и контрольной групп

Проведен анализ пельвиометрии у исследованных пациенток. Результаты представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Результаты пельвиометрии у пациенток основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n=307)	Контрольная группа (n=357)	Статистическая значимость
Нормальные размеры таза	233 (75,8%)	299 (83,7%)	$\chi^2 = 11,24;$ $p=0,009$
Аномалии костного таза	74 (24,2%)	58 (16,3%)	
Общеравномерносуженный таз	49 (16,2%)	36 (10,1%)	
Поперечносуженный таз	25 (8,1%)	11 (3,1%)	
Плоский таз	0	11 (3,1%)	

Аномалии костного таза в основной группе встречались почти в 1,5 раза чаще, чем в контрольной: общеравномерносуженный таз отмечен в 1,5 раза чаще, поперечносуженный таз более чем в 2 раза чаще (различия статистически значимы).

Особенности течения родов представлены в таблице 21.

Таблица 21 - Особенности течения родов у пациенток основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n=307)	Контрольная группа (n=357)	Статистическая значимость
Длительность первого периода родов (часы)	6,5± 0,6	7,8±0,41	$p<0,05$
Длительность второго периода родов (минуты)	14,4±1,7	11,2±0,51	$p<0,05$
Длительность третьего периода родов (минуты)	8,6±0,86	6,6±0,5	$p<0,05$
Преждевременное излитие околоплодных вод	76 (24,7%)	68 (19,1%)	$\chi^2 = 3,18;$ $p=0,073$
Длительность безводного промежутка (часы)	18,3±14	7,36±1,15	$p>0,05$
Тазовое предлежание	35 (11,4%)	24 (6,7%)	$\chi^2 = 42,96;$ $p=0,000$

Гипотрофия новорожденного	15 (15,2%)	8 (2,2%)	$\chi^2 = 9,38;$ $p=0,005$
---------------------------	------------	----------	-------------------------------

Роды в тазовом предлежании в основной группе происходят почти в 2 раза чаще, чем в контрольной (различия статистически значимы). Данный факт можно объяснить большей частотой в ней преждевременных родов, которые являются фактором риска формирования тазового предлежания плода в связи с незрелостью его вестибулярного аппарата и большей подвижностью. Гипотрофия новорожденного была диагностирована в 7 раз чаще, чем в контрольной группе (различия статистически значимы). Преждевременное излитие околоплодных вод у пациенток основной и контрольной групп происходило с одинаковой частотой 20-25% (различия статистически не значимы).

Длительность безводного промежутка у пациенток обеих групп статистически значимо не различалась. Средняя длительность безводного промежутка у пациенток основной и контрольной групп и стандартное отклонение представлены на рисунке 26.

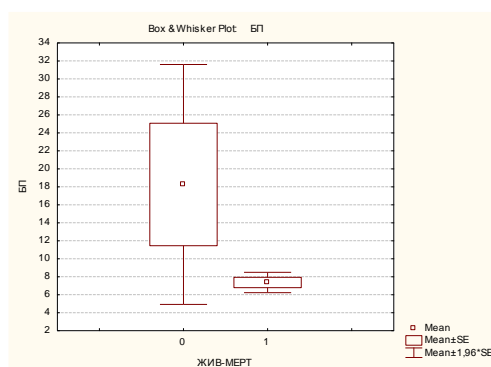


Рисунок 26 - Средняя длительность безводного промежутка у пациенток основной и контрольной групп

Для определения возможных различий в длительности безводного промежутка у пациенток основной и контрольной групп были построены таблицы сопряженности. При этом было выбрано следующее разделение

пациенток на группы по длительности: безводный промежуток отсутствует (плановое кесарево сечение, кесарево сечение с началом родовой деятельности, роды в плодном пузыре), безводный промежуток до 30 минут (излитие вод во II периоде родов при продвижении головки по родовым путям), безводный промежуток 30 минут и более, но менее 12 часов, от 12 до 24 часов, и более 24 часов (таблица 22). То есть, наряду с отсутствием статистически значимых различий в средней длительности безводного промежутка, в основной группе статистически значимо чаще отмечался безводный промежуток до 30 минут и более 24 часов.

Таблица 22 – Длительность безводного промежутка в основной и контрольной группе

Признаки	Градации	Основная группа (n=307)	Контрольная группа (n=357)	Уровень значимости по $\chi^2$ и p
Безводный промежуток	нет	52 (17,0%)	108 (30,3%)	$\chi^2 = 63,35$ , p=0,000
	менее 30 минут	37 (12,0%)	3 (0,9%)	
	30 минут - 12 часов	173(56,4%)	211 (59,1%)	
	12часов 1 минута-24 часа	20 (6,4%)	31 (8,7%)	
	более 24 часов	25 (8,2%)	4 (1,1%)	

Средняя длительность периода родов у пациенток основной и контрольной групп и стандартное отклонение представлены на рисунках 27, 28, 29. Длительность I периода родов у рожениц основной группы статистически значимо меньше, что можно объяснить большей частотой у них преждевременных родов, быстрых и стремительных родов. Только в основной группе встречались домашние роды и роды в машине скорой помощи.

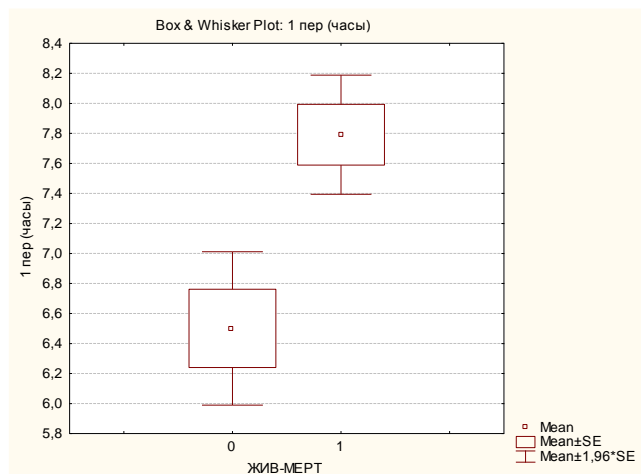


Рисунок 27 - Средняя длительность I периода родов у пациенток основной и контрольной групп

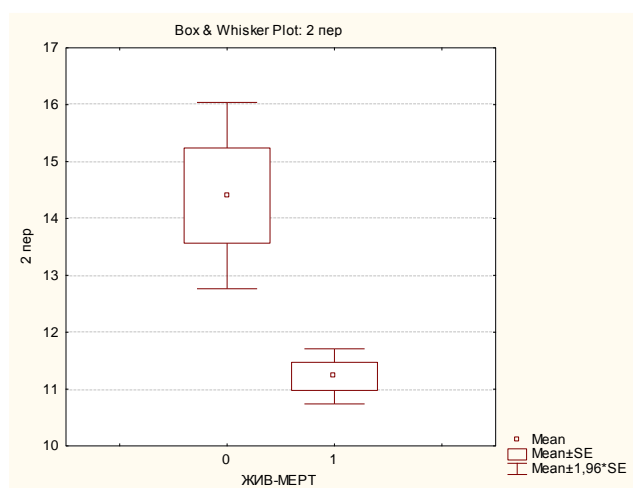


Рисунок 28 - Средняя длительность II периода родов у пациенток основной и контрольной групп

Длительность II периода родов у рожениц основной группы статистически значимо больше, что связано с более частым формированием у них клинически узкого таза и травматичным течением II периода родов, вплоть до проведения плодоразрушающих операций. Длительность III периода родов у пациенток основной группы также статистически значимо больше в связи с более частым формированием патологии отделения плаценты и выделения последа, которое часто формируется на фоне воспалительного процесса.



Рисунок 29 - Средняя длительность III периода родов у пациенток основной и контрольной групп

Характеристики новорожденных детей представлены в таблице 23. Сравнительная характеристика массы и роста приведены для всех доношенных детей основной группы, в том числе и мертворожденных (132 ребенка) и контрольной группы (341 ребенок). Оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте – только для живорожденных детей.

Таблица 23 - Характеристики новорожденных детей у пациенток основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	Статистическая значимость
Масса доношенных новорожденных	3104,3±707,2 (n=132)	3424,9±457,7 (n=341)	p<0,001
Рост доношенных новорожденных	51,0±3,8 (n=132)	51,7±2,1 (n=341)	p<0,05
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте	4,5±2,32 (n=99)	7,9±0,05 (n= 357)	p<0,05
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте	6,1±2,16 (n=99)	8,9±0,05 (n= 357)	p<0,05

Масса и рост доношенных новорожденных в основной группе статистически значимо ниже. Масса и рост доношенных новорожденных и стандартное отклонение представлены на рисунках 30 и 31. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте и 5-й минуте жизни в основной группе статистически значимо ниже, чем в контрольной. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте и 5-й минуте у новорожденных детей основной и контрольной групп и

стандартное отклонение представлены на рисунках 32 и 33.

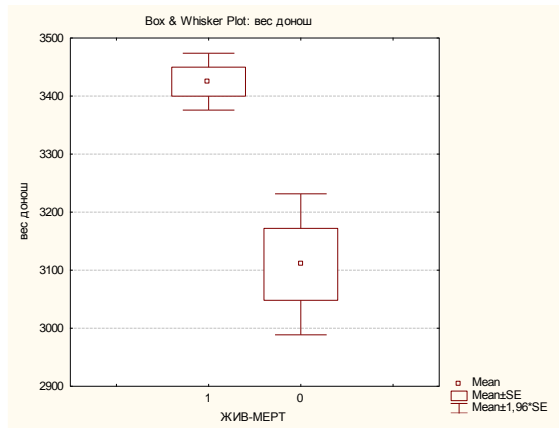


Рисунок 30 - Масса доношенных новорожденных в основной и контрольной группе

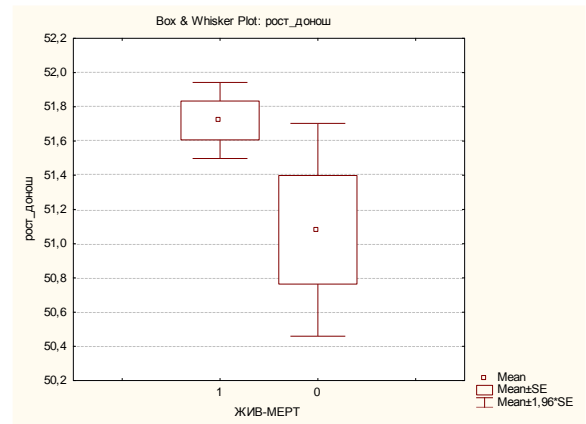


Рисунок 31 - Рост доношенных новорожденных в основной и контрольной группе

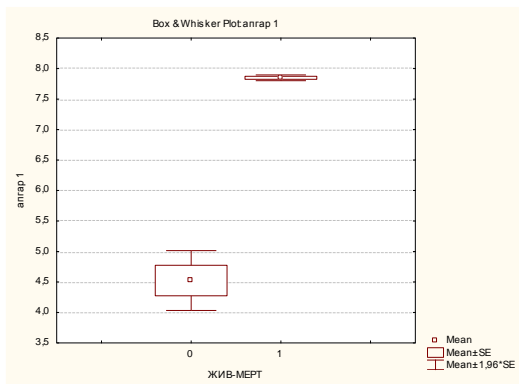


Рисунок 32 - Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте у новорожденных детей основной и контрольной групп

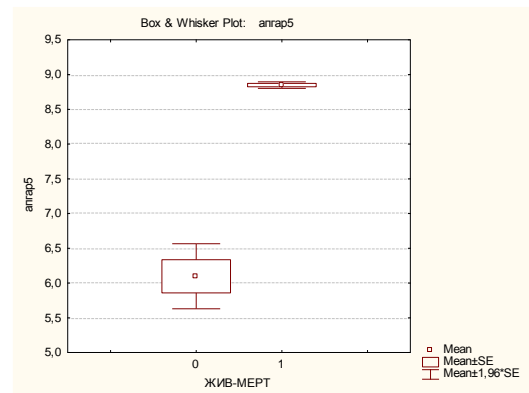


Рисунок 33 - Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте у новорожденных детей основной и контрольной групп

Оперативные пособия в родах у пациенток основной и контрольной групп представлены в таблице 24.

Таблица 24 - Оперативные пособия в родах у пациенток основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n=307)	Контрольная группа (n=357)	Статистическая значимость
Медикаментозное родовозбуждение и родостимуляция	16 (5,2%)	38 (10,6%)	$\chi^2 = 6,52$ , p=0,010
Кесарево сечение	87(28,3%)	152 (42,6%)	$\chi^2 = 14,52$ , p=0,000
Ручное/инструментальное обследование полости матки	32 (10,4%)	14 (3,9%)	$\chi^2 = 10,82$ , p=0,000
Региональная анестезия	1 (0,03%)	2 (0,56%)	$\chi^2 = 0,20$ , p=0,653
Медикаментозный сон-отдых	3 (1%)	3 (0,84%)	$\chi^2 = 0,34$ , p=0,852
Рассечение промежности	26 (8,5%)	25 (7%)	$\chi^2 = 0,50$ , p=0,479
Амниотомия	72(23,5%)	44 (12,3%)	$\chi^2 = 14,17$ , p=0,000
Наложение акушерских щипцов	2 (0,6%)	-	$\chi^2 = 2,33$ , p=0,127
Наложение вакуум-экстрактора	3 (1,0%)	6 (1,7%)	$\chi^2 = 0,63$ , p=0,428
Гемотрансфузия	8 (2,6%)	-	$\chi^2 = 9,41$ , p=0,002

При сравнении частоты оперативных вмешательств в конце беременности и в родах у пациенток основной и контрольной групп было выявлено, что рассечение промежности, региональная (длительная перидуральная) анестезия, наложение акушерских щипцов, наложение вакуум-экстрактора и предоставление медикаментозного сна-отдыха выполняются в обеих группах с одинаковой частотой.

В основной группе статистически значимо выше частота выполнения амниотомии, как этапа проведения родовозбуждения при антенатальной



гибели плода. В контрольной группе родовозбуждение и родостимуляция статистически значимо чаще проводились с использованием медикаментозных препаратов (простагландины, окситоцин). Кесарево сечение статистически значимо чаще выполнялось в контрольной группе, что в частности, связано с наличием относительного противопоказания (мертвого плода) в основной группе. Ручное и инструментальное обследование полости матки в 2,5 раза чаще проводилось в основной группе, что можно объяснить более частым формированием нарушений прикрепления плаценты вследствие воспалительного процесса. Исходная анемия, патологическое течение III периода родов, более высокая частота преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты у пациенток основной группы обуславливает статистически значимо более высокую частоту гемотрансфузии.

Результаты изучения массометрических показателей плацентарного комплекса представлены в таблице 25. Масса плаценты и ППК указаны только для доношенных новорожденных, так как эти показатели зависят от срока беременности.

Таблица 25 - Массометрические показатели плацентарного комплекса у пациенток основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	Статистическая значимость
Масса плаценты донош. новорожденных, г	406,2±22,6 (n=132)	452,4±10,57 (n=341)	p<0,05
ППК доношенных новорожденных: 0,10 и менее 0,11-0,17 0,18 и более	0,133±0,006 (n=132)	0,134±0,003 (n=132)	p>0,05 $\chi^2 = 12,90$ ; p=0,002
	21 (16,1%)	25 (7,2%)	
	96 (72,9%)	297 (87,1%)	
ЛМП	0,84±0,07 (n=307)	0,72±0,03 (n= 357)	p<0,001

При анализе массометрических показателей плацентарного комплекса было выявлено, что масса плаценты доношенных новорожденных

контрольной группы статистически значимо больше, чем основной. Среднее значение массы плаценты и стандартное отклонение представлены на рисунке 34. Средний ППК в основной и контрольной группе статистически значимых различий не имеет. Однако, после проведенного с помощью статистического анализа подготовительного этапа было выявлено, что при разделении значений ППК по группам: до 0,10, 0,11-0,17 и 1,8 и более, имеет место статистически значимая закономерность. У пациенток контрольной группы статистически значимо чаще ППК имеет значения от 0,11 до 0,17, тогда как в основной группе статистически значимо чаще преобладают гипоплазия плаценты (ППК 0,10 и менее) и гиперплазия плаценты (ППК 0,18 и более). ЛМП у пациенток основной группы статистически значимо выше, чем контрольной, что можно объяснить высокой частотой восходящего бактериального инфицирования (фуникулита) у пациенток основной группы и развитием у них циркуляторного отека пуповины при острой правожелудочковой недостаточности, например, при вирусном атриальном миокардите и гипоксической кардиопатии при ХПН. Среднее значение ППК и ЛМП у пациенток основной и контрольной групп и стандартное отклонение представлены на рисунках 35 и 36.

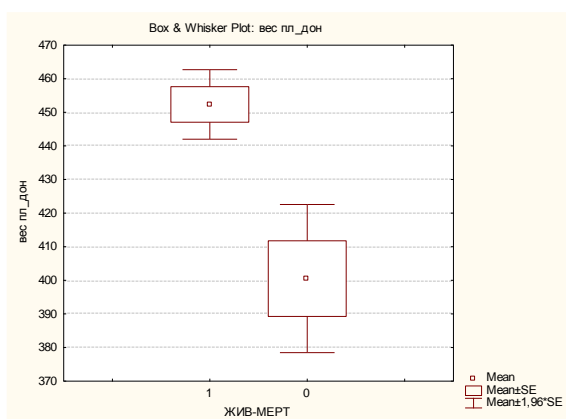


Рисунок 34 - Масса плаценты у пациенток основной и контрольной групп

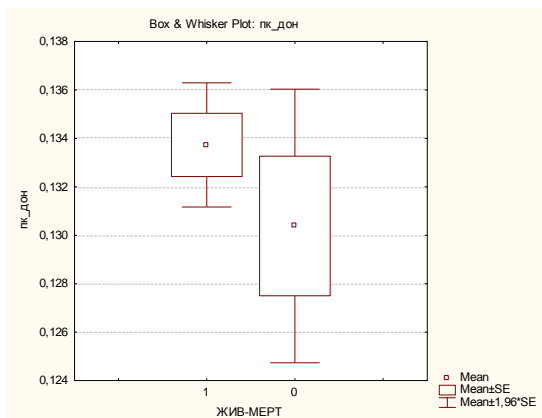


Рисунок 35 - ППК у пациенток основной и контрольной групп

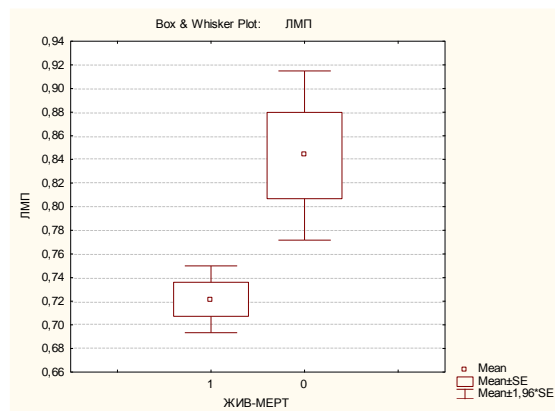


Рисунок 36 - ЛМП у пациенток основной и контрольной групп

Результаты клинического анализа крови родильниц основной и контрольной групп представлены в таблице 26.

Таблица 26 - Результаты клинического анализа крови у родильниц основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n=307)	Контрольная группа (n=357)	Статистическая значимость
Гемоглобин, г/л	112,5±2,26	112,6±1,78	p>0,05
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> в литре	12,22±0,75	10,98±0,37	p<0,05
Тромбоциты, *10 <sup>9</sup> в литре	237,78±12,16	260,33±5,83	p<0,05

Уровень гемоглобина у родильниц исследуемых групп при стандартном определении на 3 сутки послеродового периода статистически значимо не различался. Уровень лейкоцитов был статистически значимо выше у пациенток основной группы, что можно объяснить более часто встречающимся у них воспалительным процессом; тогда как уровень тромбоцитов - статистически значимо ниже. Уровень лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови у пациенток исследуемых групп и стандартное отклонение представлены на рисунках 37 и 38.

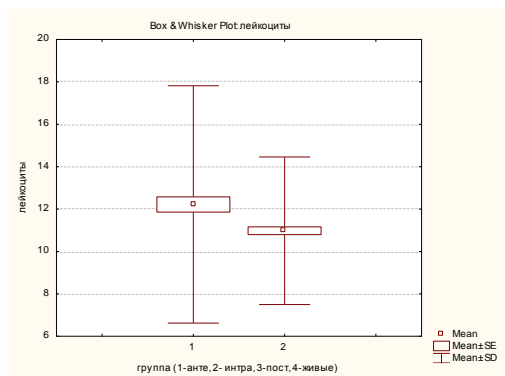


Рисунок 37 - Уровень лейкоцитов в периферической крови у пациенток основной и контрольной групп

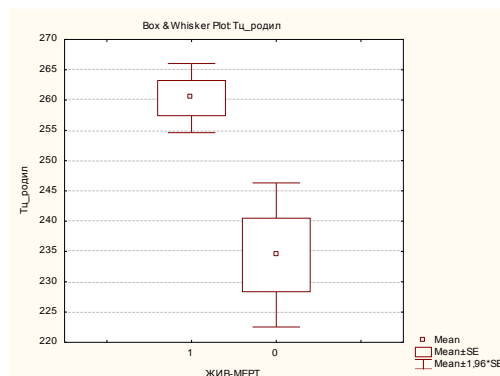


Рисунок 38 - Уровень тромбоцитов в периферической крови у пациенток основной и контрольной групп

Результаты клинического анализа крови новорожденных основной (n=74) и контрольной групп представлены в таблице 27.

Таблица 27 - Результаты клинического анализа крови у новорожденных основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n=74)	Контрольная группа (n=357)	Статистическая значимость
Гемоглобин, г/л	168,12±10,84	184,2±2,87	p<0,001
Эритроциты, *10 <sup>12</sup> в литре	4,57±0,34	5,35±0,08	p<0,001
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> в литре	19,13±3,59	17,59±0,81	p>0,05
до 8*10 <sup>9</sup> в литре	12 (16,2%)	4 (1,1%)	χ <sup>2</sup> = 52,14; p<0,0001
8-30,9*10 <sup>9</sup> в литре	49 (66,2%)	331 (92,7%)	
31*10 <sup>9</sup> в литре и более	13 (17,6%)	22 (6,2%)	
Тромбоциты, *10 <sup>9</sup> в литре	216,2±30,5	265,68±9,18	p<0,001
Глюкоза, ммоль/л	6,81±1,84	3,52±0,35	p<0,001

Уровень гемоглобина у новорожденных в I-II 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 существовавший патологический процесс различного генеза, нарушающий пренатальное развитие. Уровень гемоглобина и эритроцитов в

периферической крови у новорожденных основной и контрольной групп и стандартное отклонение представлены на рисунках 39 и 40.

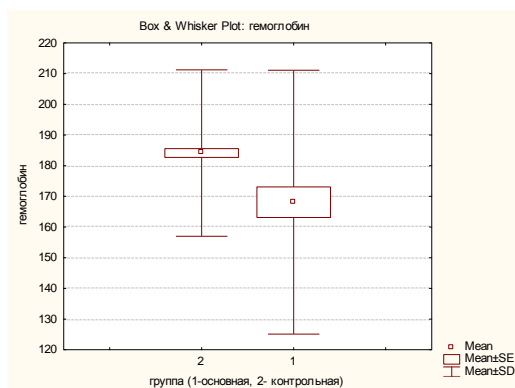


Рисунок 39 - Уровень гемоглобина в периферической крови у детей основной и контрольной групп

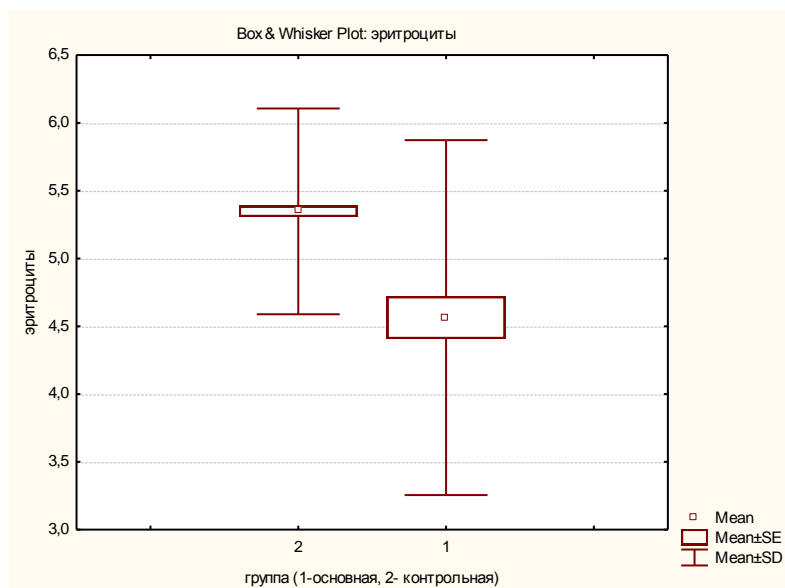


Рисунок 40 - Уровень эритроцитов в периферической крови у детей основной и контрольной групп

Уровень лейкоцитов периферической крови у новорожденных основной и контрольной групп статистически значимо не различался, при этом в результате проведенного статистического анализа было выявлено, что в основной группе статистически значимо чаще имеют место лейкопения (уровень лейкоцитов ниже  $8 \cdot 10^9$  в литре), и лейкоцитоз выше  $31 \cdot 10^9$  в литре. Уровень лейкоцитов в периферической крови у новорожденных основной и контрольной групп и стандартное отклонение представлено на рисунке 41.

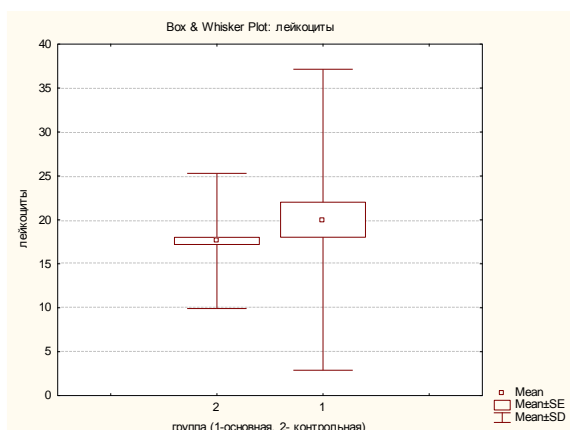


Рисунок 41 - Уровень лейкоцитов в периферической крови у детей основной и контрольной групп

Уровень тромбоцитов у новорожденных основной группы статистически значимо ниже, чем контрольной, что повторяет ситуацию с родильницами. Уровень тромбоцитов в периферической крови у новорожденных основной и контрольной групп и стандартное отклонение представлены на рисунке 42. Уровень глюкозы в венозной крови у новорожденных основной группы статистически значимо выше, чем контрольной, что часто ассоциируют с системным воспалительным ответом. Уровень глюкозы в венозной крови у детей пациенток основной и контрольной групп и стандартное отклонение представлены на рисунке 43.

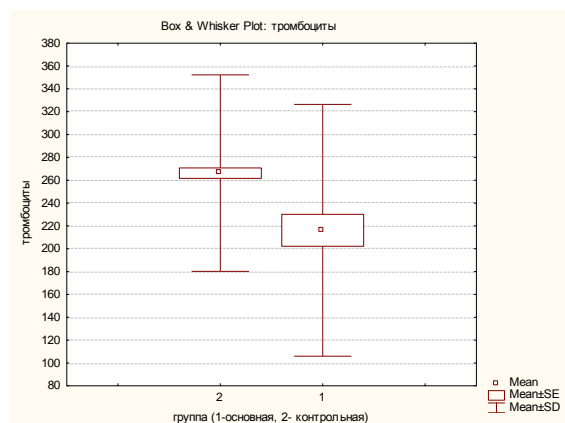


Рисунок 42 - Уровень тромбоцитов в периферической крови у детей основной и контрольной групп

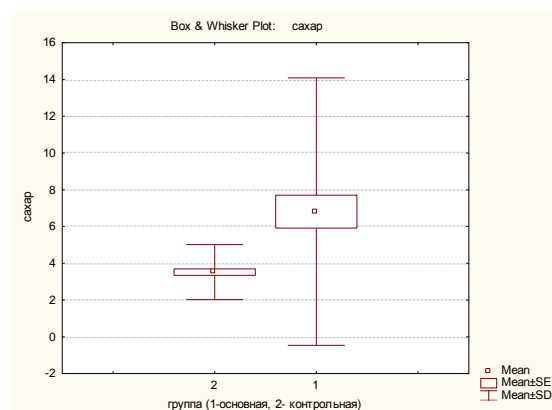


Рисунок 43 - Уровень глюкозы в венозной крови у детей основной и контрольной групп

Результаты гистологического исследования последов родильниц основной и контрольной групп представлены в таблице 28.

Таблица 28 - Результаты гистологического исследования последов родильниц основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n=307)	Контрольная группа (n=357)	Статистическая значимость
Нормальное строение	24 (7,8%)	203 (56,9%)	$\chi^2 = 176,45$ ; p=0,000
Восходящее инфицирование	144 (46,9%)	45 (12,6%)	$\chi^2 = 110,40$ ; p=0,000
- первой степени	32 (10,4%)	25 (7,0%)	
- второй степени	37 (12,1%)	11 (3,1%)	
- третьей степени	75 (24,4%)	9 (2,5%)	
Гематогенное инфицирование	115 (37,5%)	34 (9,5%)	$\chi^2 = 74,01$ ; p=0,000
Вирусно-бактериальное инфицирование	37 (12,1%)	5 (1,4%)	$\chi^2 = 86,43$ ; p=0,000
ХПН, всего	161 (52,4%)	103 (28,9%)	$\chi^2 = 101,65$ ; p=0,000
- компенсированная	41 (13,4%)	68 (19,1%)	
- субкомпенсированная	48 (15,5%)	33 (9,2%)	
- декомпенсированная	72 (23,5%)	2 (0,6%)	
Острая плацентарная и пуповинная недостаточность	43 (14,0%)	2 (0,6%)	$\chi^2 = 47,23$ ; p<0,000

У пациенток контрольной группы в 7 раз чаще встречается нормальное гистологическое строение плаценты (различия статистически значимы). Гематогенное вирусное и восходящее бактериальное инфицирование последа было выявлено в основной группе почти в 4 раза чаще, вирусно-бактериальное поражение в 8 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. Острая плацентарная (преждевременная отслойка плаценты) и пуповинная (истинный узел и/или тромбоз пуповины) недостаточность встречались в основной группе более, чем в 20 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. При этом компенсированная ХПН статистически значимо чаще встречалась в контрольной группе, в основной группе (а именно в случаях мертворождений) статистически значимо чаще диагностировались суб- (в 2 раза) и декомпенсированная (в 40 раз) стадии. Причины гибели детей в основной группе представлены в таблице 29.

Таблица 29 - Причина перинатальной потерь в основной группе

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

Таким образом, причина перинатальной потери была установлена у всех пациенток: в основном это инфекционная патология (вирусная, бактериальная и смешанная вирусно-бактериальная) (в 56% случаев). В 9% случаев к перинатальной гибели ведут ВПР. Около 15% случаев вызвано острой сердечной недостаточностью при отслойке плаценты. ХПН, приводящая к развитию гипоксической кардиопатии, является причиной перинатальной



смерти примерно в 11% случаев, комплекс сосудистых и дыхательных нарушений у недоношенных детей – в 7% случаев. Структура перинатальных потерь представлена на рисунке 45.

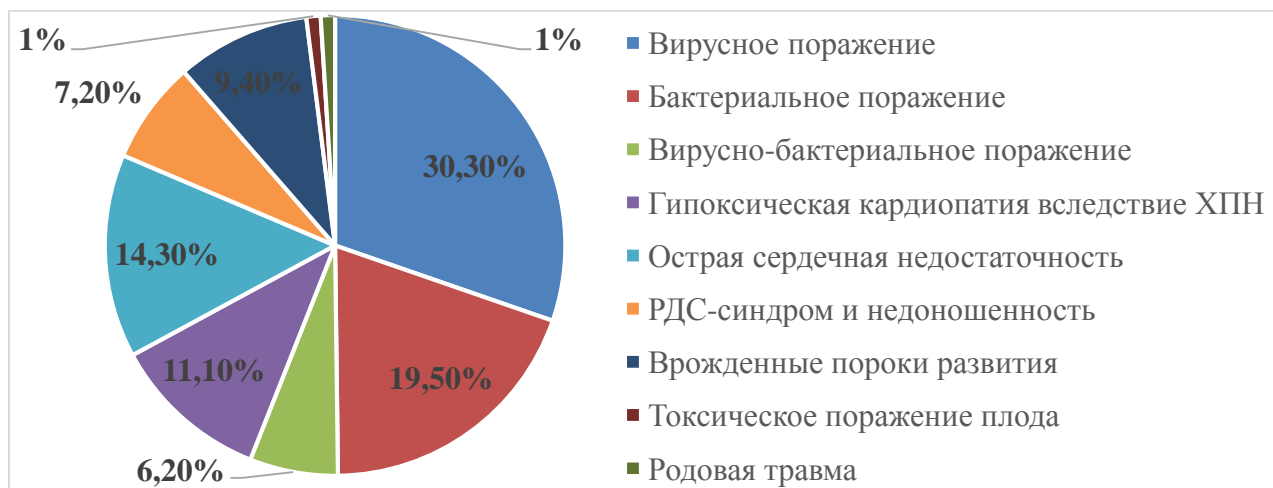


Рисунок 45 – Структура перинатальных потерь в основной группе

Частота выявления микробных агентов в плацентарном комплексе пациенток основной и контрольной групп, а также при исследовании плода/новорожденного представлена в таблице 30.

Таблица 30 -Частота выявления микробных агентов при исследовании плаценты и/или плода(новорожденного) пациенток обследованных групп

Микробный агент	Основная группа (n=307)	Контрольная группа(n= 357)	Статистическая значимость
Human herpesvirus 1	44 (14,3%)	30 (8,4%)	$\chi^2 = 34,95$ ; p=0,000
Human herpesvirus 2	7 (2,3%)	64 (17,9%)	$\chi^2 = 51,69$ ; p=0,000
Citomegalovirus	35 (11,4%)	3 (0,8%)	$\chi^2 = 51,69$ ; p=0,000
Ureaplasma parvum/ Ureaplasma urealyticum	31 (10,1%)	8 (2,2%)	$\chi^2 = 6,68$ ; p=0,009
Mycoplasma hominis/ Mycoplasma genitalium	31 (10,1%)	1 (0,3%)	$\chi^2 = 12,51$ ; p=0,000
Chlamydia trachomatis	23 (7,5%)	1 (0,3%)	$\chi^2 = 4,35$ ; p=0,037
РНК-вирусы (гриппа,	3 (0,8%)	0	$\chi^2 = 7,18$ ;

парагриппа)			p=0,032
Primate erythroparvovirus 1	6 (2,0%)	0	$\chi^2 = 7,22$ ; p=0,038
Toxoplasma gondii	5 (1,6%)	0	$\chi^2 = 4,93$ ; p=0,026

Human herpesvirus 2 – единственный вирус, который статистически значимо чаще был диагностирован в контрольной группе. Пораженность остальными микробными агентами статистически значимо выше в основной группе: Human herpesvirus 1 был выявлен в 2 раза чаще; Ureaplasma parvum/urealyticum в 5 раз чаще; Citomegalovirus, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis/genitalium более чем в 10 раз чаще; Primate erythroparvovirus 1, РНК-вирусы (гриппа и парагриппа), и Toxoplasma gondii выявлялись только в основной группе в единичных случаях.

**Резюме:** после родов у женщин и детей основной группы были выявлены следующие чаще встречающиеся показатели с высокой статистической значимостью различия: аномалии костного таза у родильниц; преждевременные роды; роды в тазовом предлежании; гипотрофия плода/новорожденного; меньшая длительность I периода родов, большая длительность II и III периодов родов; более высокая частота выполнения рассечения промежности, 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; гематогенное вирусное и восходящее бактериальное инфицирование последа и их сочетание, острая плацентарная и пуповинная недостаточность, декомпенсированная ХПН; лейкоцитоз и тромбоцитопения в анализе крови у родильниц, снижение уровня гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов и повышение уровня глюкозы венозной крови у новорожденных. Данные показатели в последующем будут рассмотрены при создании прогностической модели перинатальной гибели.

Основными причинами перинатальных потерь являются: инфекционная патология (56%), ВПР (9%), острая сердечная недостаточность (14%), гипоксическая кардиопатия как результат ХПН (11% случаев).

В основной группе выше пораженность вирусными и бактериальными агентами, статистически значимо чаще были выявлены следующие микроорганизмы: Human herpesvirus 1, Citomegalovirus, РНК-вирусы (гриппа и парагриппа), Primate erythroparvovirus 1, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis/genitalium, Ureaplasma parvum/urealyticum и Toxoplasma gondii. Полученные данные подтверждают необходимость проведения обследования с последующим лечением беременных с высоким риском перинатальных потерь.

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

На втором этапе исследования для оценки правомерности диагностики ХПН в женских консультациях и родильных домах СПб, был проведен анализ причин установления данного диагноза.

Диагноз ХПН хотя бы один раз при беременности выставлялся 59 пациенткам (группы I и II) на основании клинических данных (отставание от нормативов высоты стояния дна матки, глухость сердечных тонов и снижение частоты сердцебиений) в 6% случаев или данных УЗИ. В 20% случаев ХПН диагностировал врач ультразвуковой диагностики, однако чаще (74%) диагноз выставлялся врачом-акушером на основании описания ультразвуковой картины в протоколе УЗИ (рисунок 45).

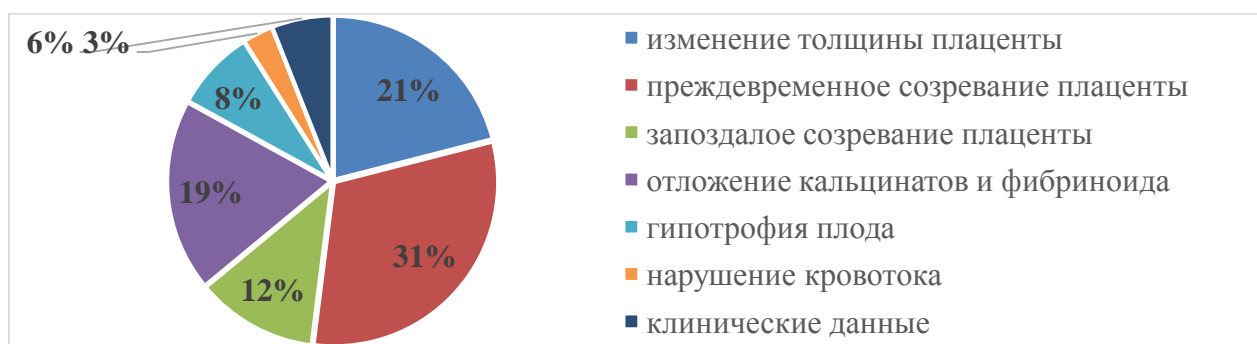


Рисунок 45 - Основные причины диагностики ХПН

Врач ультразвуковой диагностики чаще всего использует для постановки диагноза комплекс симптомов (сочетание гипотрофии плода, нарушения кровотока и т.д.). Акушер-гинеколог, получая результаты УЗИ, делает собственное заключение, зачастую диагностируя данную патологию по моносимптомам (нарушению темпов созревания плаценты, изменению толщины плаценты и количества околоплодных вод). При этом в ряде случаев акушеры используют устаревшие и непроверенные данные о нормативах ультразвуковых показателей. Так, по данным Демидова В.Н., 1981 г (137) толщина плаценты может варьироваться: в срок III скринингового УЗИ толщина плаценты в норме составляет 26-44 мм (ни в одном из рассмотренных

случаев толщина плаценты не выходила за эти пределы). Однако, по распространенному заблуждению, толщина плаценты в мм должна соответствовать сроку беременности в неделях. Отклонение более чем на 2 мм расценивается как патология. На основании этого моносимптома диагностируется ХПН. В проанализированной документации в ряде случаев имело место подчеркивание, обвод, выделение цветом данного «отклонения».

После установления диагноза ХПН, всем 59 пациенткам было назначено лечение, а некоторым предложена госпитализация. Всего 59 пациенток были госпитализированы 60 раз, также отмечено 8 отказов от госпитализации, максимальное число госпитализаций у одной пациентки (I группы) - 5. Среднее количество койко-дней у пациенток I и II групп составил 6,8 и 5,6 соответственно. Показатели амбулаторного и стационарного лечения представлены в таблице 32.

Таблица 32 –Амбулаторное и стационарное лечение у пациенток I и II групп

	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=37)	Статистическая значимость
Количество госпитализаций	1,05±1,09	0,70±0,66	p>0,1
Количество койко-дней	6,82±6,47	5,62±5,1	p>0,1
Длительность амбулаторного лечения, в неделях	2,81±3,97	2,68±3,31	p>0,1

Суммарная длительность лечения на амбулаторном этапе составляла от 10 дней до 13 недель. Средняя длительность лечения не имела статистически значимых различий между I и II группами и составила 2,8 и 2,7 недели у пациенток с наличием ХПН и гипердиагностикой ХПН, соответственно. 6 пациенток получали по 6-7 сеансов абдоминальной декомпрессии, одной пациентке выполнялись по 3 сеанса плазмофореза и ультрафиолетового облучения крови (других показаний к проведению данных манипуляций, кроме ХПН, не было). Статистически значимых различий в тактике

амбулаторного и стационарного лечения между пациентками I и II групп выявлено не было. То есть, вне зависимости от того, уверен ли врач в диагнозе ХПН, сомневается ли в его наличии, опровергает ли его - тактика ведения, в том числе лечения, от этого не меняется.

Был проведен анализ безопасности применения препаратов, использованных во время беременности. Для анализа использованы аннотации, приведенные в справочных материалах «Реестр лекарственных средств, разрешенных к применению на территории Российской Федерации 2012 года» (122). Основные препараты для лечения ХПН на амбулаторном и стационарном этапе представлены в таблице 33.

Таблица 33 -Частота и безопасность применения основных лекарственных препаратов во время беременности

Препарат	Частота применения	Возможность применения при беременности
Трентал	28 (47,5%)	При беременности противопоказан
Эссенциале-форте	15 (25,4%)	Данные о безопасности отсутствуют
Актовегин	12 (20,3%)	Применение возможно по показаниям
Эуфиллин	11 (18,6%)	Применение по жизненным показаниям
Хофитол	24 (40,6%)	Применение возможно
Курантил	39 (66,1%)	Применение возможно
Милдронат	4 (6,8%)	При беременности не рекомендован
Цитохром С	3 (5,1%)	Применение возможно
Мафусол	1 (1,7%)	Данные о безопасности отсутствуют
Пирацетам	3 (5,1%)	При беременности противопоказан

В реестре, в частности, отмечено, что у препарата Курантил имеются побочные эффекты, возможность развития которых повышается при длительном применении, например, повышение кровоточивости во время и после хирургических вмешательств. Схема применения курантила для

лечения ХПН: 75 мг (3 таблетки) в сутки, максимальная длительность непрерывного приема – 8 недель в I группе и 7 недель в II группе.

Основными клиническими проявлениями ХПН являются гипоксия и гипотрофия плода, соответственно был проведен сравнительный анализ массы и роста новорожденных (данные представлены в таблице 34). Масса и рост новорожденных I и II групп статистически значимо не отличается от контрольной группы и между собой. Масса и рост новорожденных у пациенток III группы был статистически значимо выше, чем в контрольной группе. С этим можно связать появление признаков гипоксии плода в родах, наряду с другими причинами: переносенной беременностью, родостимуляцией в связи с вторичной слабостью родовой деятельности. У пациенток IV группы масса и рост новорожденных статистически значимо меньше, чем в норме. У этих пациенток имеется ХПН, не диагностированная во время беременности.

Таблица 34- Масса и рост новорожденных

	Масса, в среднем, г	Рост, в среднем, см	Статистическая значимость
Контрольная группа	3433,18±389,16	51,68±1,72	
I группа 1 (n=22)	3349,47±308,56	51,44±2,27	p>0.05
II группа 2 (n=37)	3491,11±344,20	51,85±1,45	p>0.05
III группа 3 (n=6)	3770 ±632,12	53,33±2,45	p<0.05
IV группа 4 (n=3)	2430±28,28	46,33±0,71	p<0.001

Данные частоты выявления ХПН при гистологическом исследовании плаценты приведены в таблица 35.

Таблица 35 – Частота выявления ХПН у пациенток I-IV групп

	ХПН отсутствует	ХПН, компенси- рованная	ХПН, субкомпен- сированная	Статистическая значимость
Контрольная группа	160 (100%)	-	-	$\chi^2 = 197,22;$ $p=0,0001$
I группа 1 (n=22)	15 (68%)	5 (23%)	2 (9%)	
II группа 2 (n=37)	30 (81%)	4 (11%)	3 (8%)	
III группа 3 (n=6)	4 (67%)	2 (33%)	-	
IV группа 4 (n=3)	-	-	3 (100%)	

Была выявлена ХПН компенсированной и субкомпенсированной стадии, декомпенсированная стадия не диагностирована ни в одной группе. При гистологическом исследовании ХПН была диагностирована у 19 (27,9%) пациенток, причем у 3 женщин (IV группы) этот диагноз впервые был выставлен после родов. У пациенток с окончательным послеродовым диагнозом ХПН (I группа, n=22) диагноз был верифицирован при гистологическом исследовании только у 7 пациенток (32% случаев). То есть, даже при абсолютной уверенности врача в диагнозе во время беременности и после родов, гистологическое подтверждение имеет место только в 1/3 случаев. У пациенток II группы гистологическое исследование выявило ХПН в 19% случаев. Правильная и своевременная диагностика ХПН имела место только у 7 пациенток (10,3%), гипердиагностика ХПН во время беременности и после родов – у 49 пациенток (72,1%), гипердиагностика ХПН в окончательном послеродовом диагнозе (I и III группы) – у 19 (27,9%) пациенток, гиподиагностика – у 10 (14,7%), причем у 3 (4,4%) пациенток (IV группы) несвоевременная поздняя диагностика привела к рождению ребенка с гипотрофией. То есть, 45 (66,2%) пациенток (I и II группы с гистологически нормальным строением плаценты) получали лечение заболевания, которого у



них не было, что вело к материальным затратам со стороны государства и каждой конкретной семьи. У 19 (27,9%) пациенток гипердиагностированная ХПН была перенесена в послеродовой диагноз, а соответственно, в отчеты всех уровней, вплоть до государственного.

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

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

2. Современные диагностические критерии не позволяют диагностировать и прогнозировать развитие ХПН, что приводит, как к гипердиагностике, так и к гиподиагностике. Правомерная и своевременная диагностика имела место только у 10% пациенток.

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

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

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

Во время беременности диагноз ХПН устанавливается на основании клинических признаков и результатов инструментальных обследований. Окончательная верификация диагноза ХПН происходит во время гистологического исследования последа. Для решения вопроса о возможности пренатальной диагностики ХПН на третьем этапе исследования был проведен анализ результатов УЗИ и доплерометрического исследования, а также течения родов, состояния новорожденных детей, заключений гистологического исследования последов 357 пациенток (контрольная группа I этапа настоящего исследования). Все пациентки были разделены на 2 группы: основную (103 пациентки (28,9%), имеющую по данным гистологического заключения последа с наличием ХПН, и контрольную (264 пациентки 71,1%) - с нормальным строением последа (реактивные, компенсаторно-реактивные и инволютивные изменения). При гистологическом исследовании выделяли следующие формы ХПН: гиперпластическую, гипопластическую, диспластическую и ангиоспастическую. В каждом случае определялась стадия процесса: компенсированная, субкомпенсированная, декомпенсированная. Распределение форм и стадий ХПН представлено на рисунках 47 и 48 и в таблице 36.

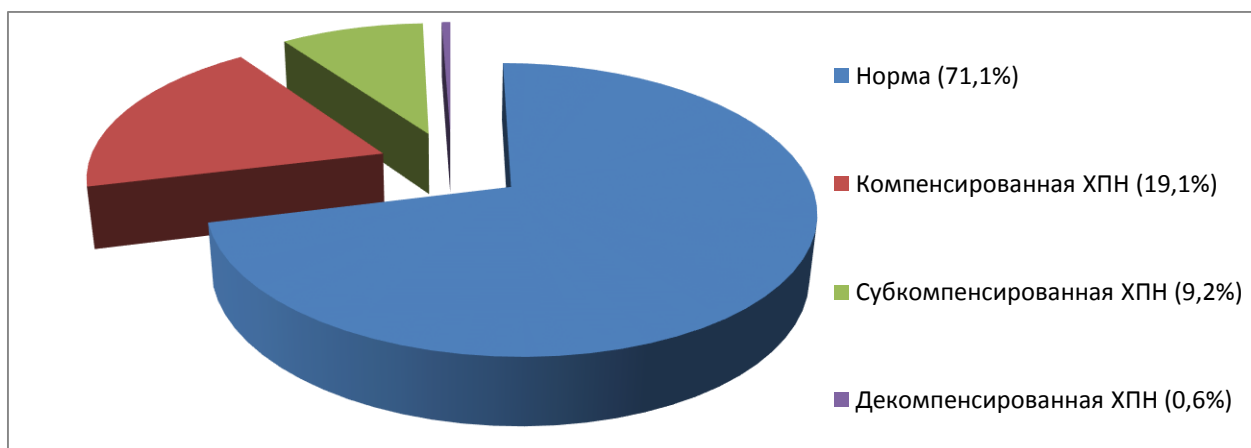


Рисунок 46 – Частота выявления ХПН по данным гистологического исследования плаценты

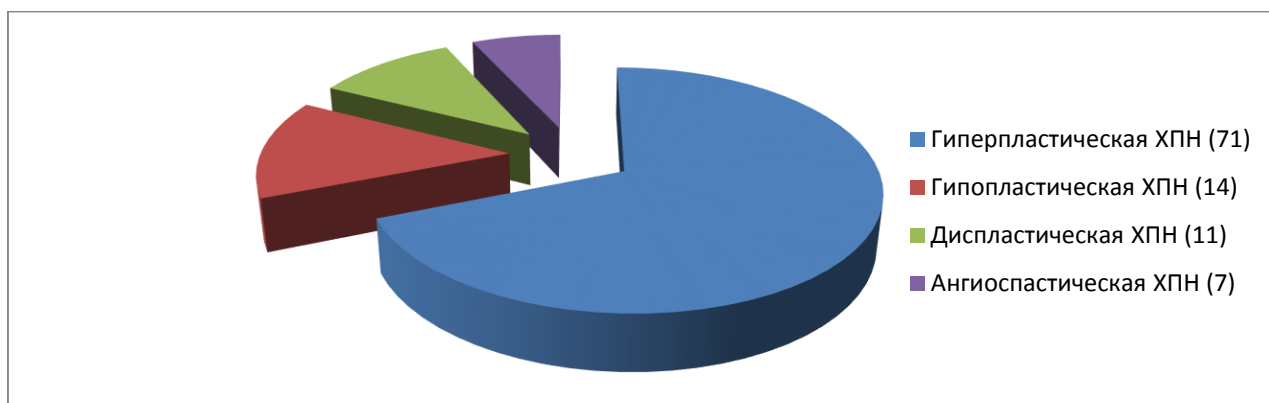


Рисунок 47 – Гистологические формы плацентарной недостаточности

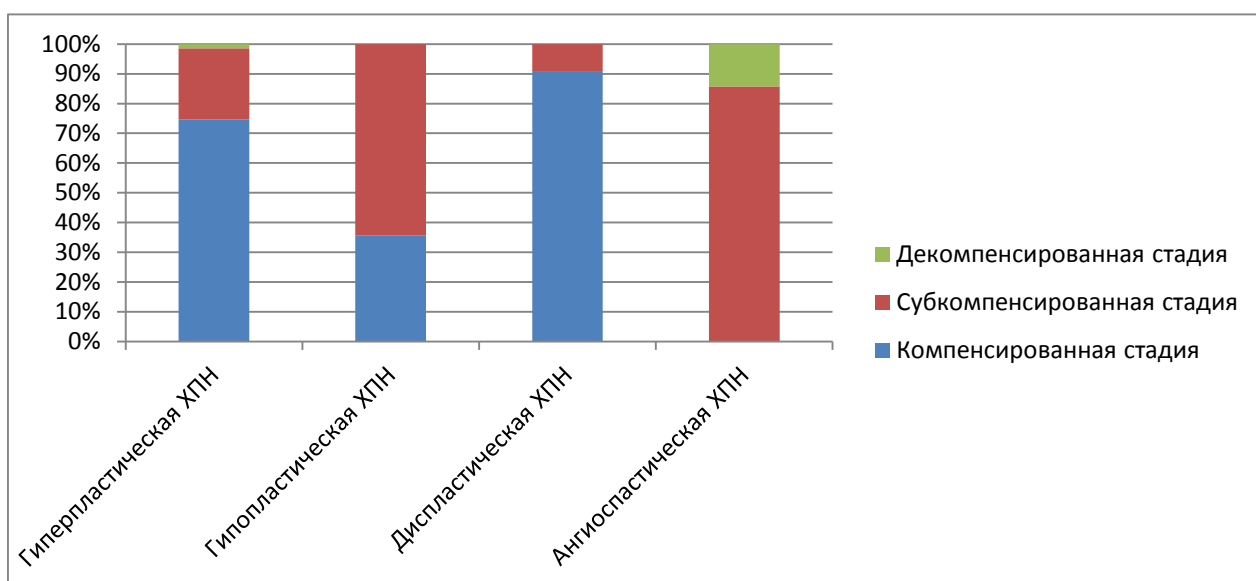


Рисунок 48 - Распределение гистологических форм и стадий ХПН

Таблица 36 - Гистологические формы и стадии ХПН в основной группе.

Гистологическая характеристика	Число женщин	%
Гиперпластическая ХПН:	71	68,9
- компенсированная	53	51,5
- субкомпенсированная	17	16,5
- декомпенсированная	1	1
Гипопластическая ХПН:	14	13,6
- компенсированная	5	4,9
- субкомпенсированная	9	8,7
- декомпенсированная	-	-
Диспластическая ХПН:	11	10,7
- компенсированная	10	9,7

-субкомпенсированная	1	1
- декомпенсированная	-	-
Ангиоспастическая ХПН:	7	6,8
- компенсированная	-	
-субкомпенсированная	6	5,8
- декомпенсированная	1	1
Всего ХПН:	103	100
- компенсированная	68	66,0
- субкомпенсированная	33	32,0
- декомпенсированная	2	2,0

Ввиду малочисленности многих классификационных групп отдельный анализ гистологических форм ХПН представляется нецелесообразным, дальнейшее сравнение проведено по стадиям процесса. Компенсированная стадия ХПН встречалась чаще, чем суб- и декомпенсированная (таблица 36). Декомпенсированная стадия была отмечена реже всего, поэтому в дальнейшем суб- и декомпенсированные стадии в ряде случаев были объединены.

Был проведен ретроспективный анализ историй родов: метода и срока родоразрешения, массы, роста и оценки по шкале Апгар новорожденных детей (таблицы 37-41).

Таблица 37 – Метод родоразрешения у пациенток исследуемых групп

	Роды через естественные родовые пути	Кесарево сечение	Статистическая значимость
Контрольная группа (n=254)	160 (62,3%)	94 (37,0%)	$\chi^2 = 11,46,$ $p=0,005$
Основная группа (n=103):	45 (43,7%)	58 (56,3%)	
- компенсированная ХПН (n=68)	31 (45,6%)	37 (54,4%)	
-суб и декомпенсир. ХПН (n=35)	14 (40,0%)	21 (60,0%)	

У пациенток с нормальным строением плаценты родоразрешение статистически значимо чаще проводилось через естественные родовые пути, тогда как у пациенток с ХПН – путем операции кесарева сечения. Оперативное

родоразрешение осуществлялось как в плановом порядке в доношенном сроке беременности (в основном по показаниям со стороны матери: рубец на матке, тяжелая экстрагенитальная патология и т.д.), так и в экстренном порядке при беременности и в родах по показаниям со стороны матери и плода (тяжелая преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, гипоксия и гипотрофия плода).

Таблица 38 – Срок родоразрешения у пациенток исследуемых групп

	Роды в срок	Роды преждевременные	Статистическая значимость
Контрольная группа (n=254)	248 (97,6%)	6 (2,4%)	$\chi^2 = 30,65$ , $p=0,0001$
Основная группа (n=103):	93 (90,3%)	10 (9,7%)	
- компенсированная ХПН (n=68)	66 (97,1%)	2 (2,9%)	
-суб и декомпенсир. ХПН (n=35)	27 (77,1%)	8 (22,9%)	

При наличии ХПН роды статистически значимо чаще происходят преждевременно однако значение имеют только суб-и декомпенсированные стадии (таблица 38).

Одним из основных симптомов ХПН (33) традиционно считается гипотрофия плода, соответственно были проанализированы масса и рост доношенных новорожденных (таблица 39), а также частота встречаемости гипотрофии плода (у всех новорожденных) (таблица 40).

Таблица 39 - Средние масса и рост доношенных новорожденных исследуемых групп

	Масса, в г	Стат. значим.	Рост, в см	Стат. значим.
Контрольная группа (n=254)	3457,8±427,34		51,9±2,03	
Основная группа (n=103):	3289,5±572,78	$p<0,001$	51,01±2,5	$p<0,001$

- компенсированная ХПН (n=68)	3404±466,2	p>0,05	51,66±2,2	p>0,05
-суб и декомпенсир. ХПН (n=35)	2925±509,2	p<0,001	49,6±2,42	p<0,001

Таблица 40 - Гипотрофия у новорожденных в исследуемых группах

	Гипотрофия плода	Без гипотрофии	Статистическая значимость
Контрольная группа (n=254)	3 (1,2%)	251 (98,8%)	$\chi^2 = 14,97$ , p=0,001
Основная группа (n=103):	5 (4,9%)	98 (95,1%)	
- компенсированная ХПН (n=68)	1 (1,5%)	67 (98,5%)	
-суб и декомпенсир. ХПН (n=35)	4 (11,4%)	31 (88,6%)	

При наличии ХПН масса и рост доношенных детей статистически значимо ниже, а частота гипотрофии выше, чем при нормальном строении плаценты. Однако, значение имеют только суб- и декомпенсированная стадии ХПН. Аналогично, гипотрофия плода статистически значимо чаще встречается при суб- и декомпенсированной стадии ХПН и может служить их диагностическим критерием.

Таблица 41 – Оценка новорожденных по шкале Апгар на 1 и 5 минуте

	Оценка по шкале Апгар		Статистическая значимость
	1-я минута	5-я минута	
Контрольная группа (n=254)	7,9±0,35 (7-9)	8,9±0,36 (8-10)	
Основная группа (n=103):	7,69±0,63 (5-8)	8,7±0,59 (6-9)	p<0,001
- компенсированная ХПН (n=68)	7,76±0,55 (5-8)	8,76±0,55 (6-9)	p>0,05
-суб и декомпенсир. ХПН (n=35)	7,58±0,72 (5-8)	8,61±0,62 (7-9)	p<0,001

Оценка по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минуте имеет закономерности аналогичные с массометрическими показателями: у детей основной группы она статистически значимо ниже, чем в контрольной. При этом, при компенсированной ХПН различий в оценке по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минуте не выявлено, при суб- и декомпенсированной стадиях оценка по шкале Апгар новорожденных на 1-ой и 5-ой минуте статистически значимо ниже, чем в контрольной группе.

Для выявления возможных предикторов ХПН были проанализированы толщина, масса плаценты и ППК при доношенной беременности - данные, которые могут быть получены непосредственно после рождения ребенка (данные параметры у детей, рожденных преждевременно, не учитывались, в связи с изменением нормативных показателей в зависимости от срока беременности). Результаты представлены в таблицах 42-45.

Таблица 42- Толщина плаценты у доношенных новорожденных исследуемых групп

	Толщина плаценты, мм	Статистическая значимость
Контрольная группа (n=254)	20,19±4,84	
Основная группа (n=103):	20,49±4,79	p>0,05
- компенсированная ХПН (n=68)	20,42±4,04	p>0,05
-суб и декомпенсир. ХПН (n=35)	21,1±5,4	p>0,05

Таблица 43- Масса плаценты у доношенных новорожденных

	Масса плаценты, г.	Статистическая значимость
Контрольная группа (n=254)	438,45±81,41 (239-679)	
Основная группа (n=103):	468,39±131,34 (251-804)	p<0,05
- компенсированная ХПН (n=68)	514,136±117,6 (323-804)	p<0,001
-суб и декомпенсир. ХПН (n=35)	384,0±81,41 (251-759)	p<0,001

Таблица 44 – ППК у доношенных новорожденных

	Основная группа (n=91)	Контрольная группа (n=243)	Статистическая значимость
ППК доношенных новорожденных:	0,129±0,018 (0,08-0,19)	0,149±0,03 (0,08-0,24)	p<0,001
0,08-0,15	54 (59,3%)	222 (91,4%)	$\chi^2 = 47,30,$ p=0,0001
0,16 и более	37 (40,7%)	21 (8,6%)	

Таблица 45 – Распределение ППК у доношенных новорожденных

	ППК доношенных новорожденных:		Статистическая значимость
	0,08-0,15	0,16 и более	
Контрольная группа (n=254)	222 (91,4%)	21 (8,6%)	$\chi^2 = 56,39,$ p=0,000
Основная группа (n=103):	54 (59,3%)	37 (40,7%)	
- компенсированная ХПН (n=68)	33 (51,6%)	31 (48,4%)	
-суб и декомпенсир. ХПН (n=35)	21 (77,8%)	6 (22,2%)	

Толщина плаценты у доношенных новорожденных с нормальным строением плаценты и ХПН статистическая значимо не различаются. Масса плаценты у доношенных новорожденных с ХПН статистически значимо выше, чем при нормальном строении плаценты. При этом, при компенсированной стадии ХПН масса плаценты статистически значимо выше, но на суб- и декомпенсированной стадии масса плаценты статистически значимо ниже, чем в норме. Данная закономерность наглядно иллюстрирует тенденцию к увеличению массы плаценты в стадии компенсации, а затем к её снижению в стадии суб- и декомпенсации. То есть, выявление снижения массы плаценты при постнатальном исследовании последа может служить маркером ХПН в суб- и декомпенсированной стадии.



При наличии ХПН любой стадии ППК статистически значимо выше, чем при нормальном строении плаценты (таблица 44). Однако в таблице 45 представлено распределение ППК, у доношенных новорожденных, разработанное на основании предварительного анализа. Из таблицы следует, что при компенсированной ХПН имеется тенденция к увеличению ППК, тогда как при суб-и декомпенсированной стадиях ППК снижается. Был проведен статистический анализ с построением ROC-кривой для определения возможности выявления ХПН по данным ППК (рисунки 49 и 50).

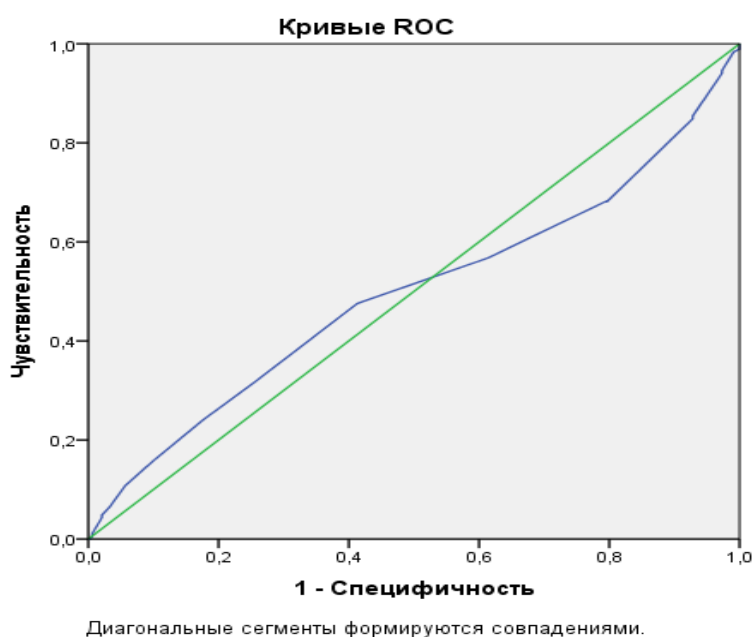


Рисунок 49 – РОК кривая анализа использования ППК для диагностики ХПН

**Площадь под кривой**

Тестовая переменная(ые): ппк донош

Площадь	Стд. ошибка <sup>a</sup>	Асимптотическая Знч.. <sup>b</sup>	Асимптотический 95% Доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,495	,028	,843	,440	,550

Тестовая переменная : ппк донош имеет, по крайней мере, одно совпадение в положительной и отрицательной группах реального состояния. Статистики могут быть смещенными.

a. В непараметрическом случае.

b. Нулевая гипотеза: истинная площадь = 0.5

Рисунок 50 – ROC -анализ, площадь под кривой

Несмотря на статистически значимые различия ППК в норме и при ХПН, разброс ППК в каждой стадии настолько велик (0,1-0,25), что в сравнении с ППК при нормальном строении плаценты (0,08-0,19) делает данный показатель неприемлемым к использованию в практической работе. То есть, отклонение ППК от рекомендованной нормы (0,11-0,14) может встречаться и при нормальном строении, и при ХПН. Проведенный анализ ROC-кривой наглядно показывает, что прогностическая модель, построенная на основе использования ППК будет обладать неудовлетворительным качеством (площадь под кривой около 0,5).

С учетом данных, представленных в главе 2.3 был поставлен вопрос о возможности и целесообразности диагностики ХПН по время скринингового УЗИ в III триместре беременности. Во время УЗИ определялись толщина и степень зрелости плаценты, особенности ее строения (наличие кальцификатов и расширений межворсинковых пространств - МВП). Проводилась фетометрия, оценивалась частота встречаемости гипотрофии плода и недостаточности кровообращения (НК) по данным доплерометрического исследования. Результаты исследований представлены в таблицах 46-49.

Толщина плаценты, степень ее зрелости, частота выявления структурных особенностей плаценты (отложений солей кальция, фибриноида и расширения МВП) при скрининговом УЗИ в III триместре беременности при нормальном строении плаценты и ХПН статистически значимо не различаются. Эти параметры являются особенностями структуры и функционирования плаценты, а не проявлениями ХПН.

Статистически значимых различий в количестве околоплодных вод (значении амниотического индекса - АИ) в норме и при ХПН не получено. Частота выявления многоводия и маловодия статистически значимо не различалась, однако частота маловодия была несколько увеличена при суб- и декомпенсированной ХПН (различия статистически незначимы).

Таблица 46 – Толщина и степень зрелости плаценты при скрининговом исследовании в III триместре беременности

	Толщина плаценты	Статистическая значимость	Степень зрелости			Статистическая значимость
			Норма	Отстает	Опережает	
Контрольная группа (n=254)	33,42±3,27 (26-41)		233 (91,7%)	2 (0,8%)	19 (7,5%)	$\chi^2 = 0,25,$ $p=0,89$
Основная группа (n=103):	32,71±4,36 (24-46)	$p>0,05$	88 (85,4%)	2 (1,9%)	13 (12,6%)	
- компенсированная ХПН (n=68)	32,74±4,45 (25-46)	$p>0,05$	59 (86,8%)	2 (2,9%)	7 (10,3%)	
-суб и декомпенсир. ХПН (n=35)	32,87±3,55 (24-43)	$p>0,05$	29 (82,9%)	-	6 (18,1%)	

Таблица 47 – Структурные особенности плаценты при скрининговом исследовании в III триместре беременности

	Фибриноид и кальцинаты		Статистическая значимость	Расширения МВП		Статистическая значимость
	нет	есть		нет	есть	
Контрольная группа (n=254)	230 (90,6%)	24 (9,4%)	$\chi^2 = 1,31,$ $p=0,526$	243 (95,7%)	11 (4,3%)	$\chi^2 = 1,97,$ $p=0,544$
Основная группа (n=103):	93 (90,3%)	10 (9,7%)		100 (97,1%)	3 (2,9%)	
- компенсированная ХПН (n=68)	63 (92,6%)	5 (7,3%)		68 (100%)	-	
-суб и декомпенсир. ХПН (n=35)	30 (85,7%)	5 (14,3%)		32 (91,4%)	3 (8,2%)	

Таблица 48 - Изменения количества околоплодных вод во время скринингового УЗИ в III триместре беременности

	АИ, см	Статистическая значимость	Количество околоплодных вод			Статистическая значимость
			Норма	Многоводие	Маловодие	
Контрольная группа (n=254)	15,96±3,25		245 (96,4%)	8 (3,2%)	1 (0,4%)	$\chi^2 = 3,61,$ $p=0,162$
Основная группа (n=103):	15,68±3,8	p>0,05	93 (90,3%)	7 (6,8%)	3 (2,9%)	
- компенсированная ХПН (n=68)	16,23±3,47	p>0,05	63 (92,7%)	5 (7,4%)	-	
-суб и декомпенсир. ХПН (n=35)	14,76±4,31	p>0,05	30 (85,7%)	2 (5,7%)	3 (8,6%)	

Таблица 49 - Гипотрофия плода и НК, выявленные при скрининговом УЗИ в III триместре беременности

	Гипотрофия плода		Статистическая значимость	НК		Статистическая значимость
	нет	есть		нет	есть	
Контрольная группа (n=254)	247 (97,2%)	7 (2,8%)	$\chi^2 = 25,65,$ $p=0,000$	248(97,6%)	6 (2,4%)	$\chi^2 = 1,10,$ $p=0,585$
Основная группа (n=103):	93 (90,3%)	10 (9,7%)		99(96,1%)	4 (3,9%)	
- компенсированная ХПН (n=68)	66 (97,1%)	2 (2,9%)		66(97,1%)	2 (2,9%)	
-суб и декомпенсир. ХПН (n=35)	27 (77,1%)	8 (22,9%)		33 (94,3%)	2 (5,7%)	

Для определения возможности использования показателя АИ в диагностике ХПН был проведен анализ ROC-кривой (рисунки 51 и 52).

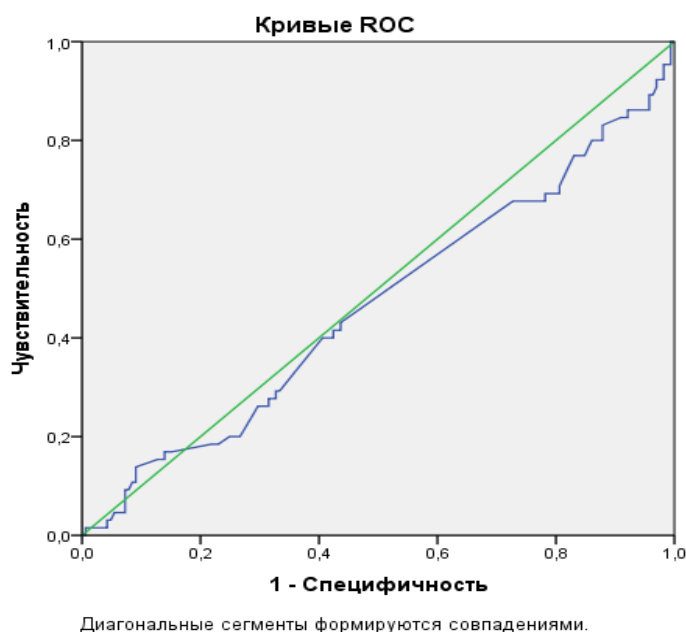


Рисунок 51 – ROC-кривая амниотического индекса при наличии и отсутствии ХПН

**Площадь под кривой**

Тестовая переменная(ые): АИ

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

Рисунок 52 – Площадь под ROC-кривой амниотического индекса при наличии и отсутствии ХПН

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

Во время скринингового УЗИ в III триместре беременности всем пациенткам проводилась стандартная фетометрия с определением соответствия показателей норме для данного срока беременности. При

отставании параметров от нормы для срока гестации на 2 и более недель диагностировалась гипотрофия плода.

Гипотрофия плода статистически значимо чаще встречалась при суб- и декомпенсированной стадиях ХПН (таблица 49). При компенсированной стадии ХПН статистически значимых различий в частоте ее выявления по сравнению с нормой выявлено не было. Таким образом, диагностировать ХПН можно во время скринингового УЗИ в III триместре беременности по наличию гипотрофии плода начиная с субкомпенсированной стадии процесса.

Также беременным женщинам проводилась доплерометрия в сосудах плодового (среднемозговая артерия - СМА), плацентарного (пупочная артерия) и маточного русла (правая и левая маточные артерии) (у 306 пациенток). Недостаточность кровообращения (НК) диагностировали по общепринятой методике (33, 34). НК встречалась у женщин с ХПН и нормальным строением плаценты примерно с одинаковой частотой (различия статистически не значимы) (таблица 49). Данный факт представляет особую ценность с учетом большой клинической нагрузки, которую несет данный параметр в различных учебных пособиях и рекомендациях (33, 34, 216).

**Резюме:** при анализе показателей, используемых в диагностике ХПН, установлено, что единственным признаком, имеющим статистически значимые различия в группах сравнения, является гипотрофия плода. Остальные признаки, традиционно используемые в диагностике (особенности структуры плаценты, степень зрелости плаценты, количество околоплодных вод и недостаточность кровообращения по данным доплерометрического исследования) статистически значимых различий в группах сравнения не имеют.

### ГЛАВА 3.

## ДИНАМИКА ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОТЕРЬ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ И ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ В 2006-2018 ГОДАХ

Была проанализирована динамика и основные причины перинатальных потерь в СПб и ЛО за 2006-2018 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 (164, 165), которые отличались от них по ряду показателей, в настоящей главе не учитывались.

При анализе литературных данных, касающихся проблемы перинатальных потерь, было установлено, что большинство авторов выделяют 5 основных причин: гипоксия/асфиксия и ее последствия, ВПР, респираторные нарушения, внутриутробные инфекции (ВУИ) и родовые травмы (Глава 1, таблица 4). 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 (71, 526, 540, 586). Авторы приходят к единому мнению, что такой высокий показатель неустановленных материнских причин может говорить об отсутствии объективного анализа каждого конкретного случая (451, 486). Zanconato, G. (540) отмечает, что, при тщательном анализе течения беременности, родов и результатов аутопсии причину смерти можно идентифицировать в подавляющем большинстве случаев.

Динамика перинатальной смертности (в %) в СПб и ЛО представлена в таблицах 50 и 51 и на рисунке 53.

Таблица 50 - Динамика перинатальной смертности в Ленинградской области за 2006-2018 годы

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Родилось всего	10145	9746	11073	12367	12548	12447	13502	13256	13563	13707	14227	13167	12137
Погибли перинатально	97	108	106	99	93	86	129	130	144	119	128	98	99
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
- 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
- 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

Таблица 51 - Динамика перинатальной смертности в Санкт-Петербурге за 2006-2018 годы

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Родилось всего	39568	43275	47262	51535	54287	55618	60885	62528	65279	68906	70761	64590	62127
Погибли перинатально	248	250	299	253	253	235	491	468	482	483	477	413	379
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
- 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
- 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



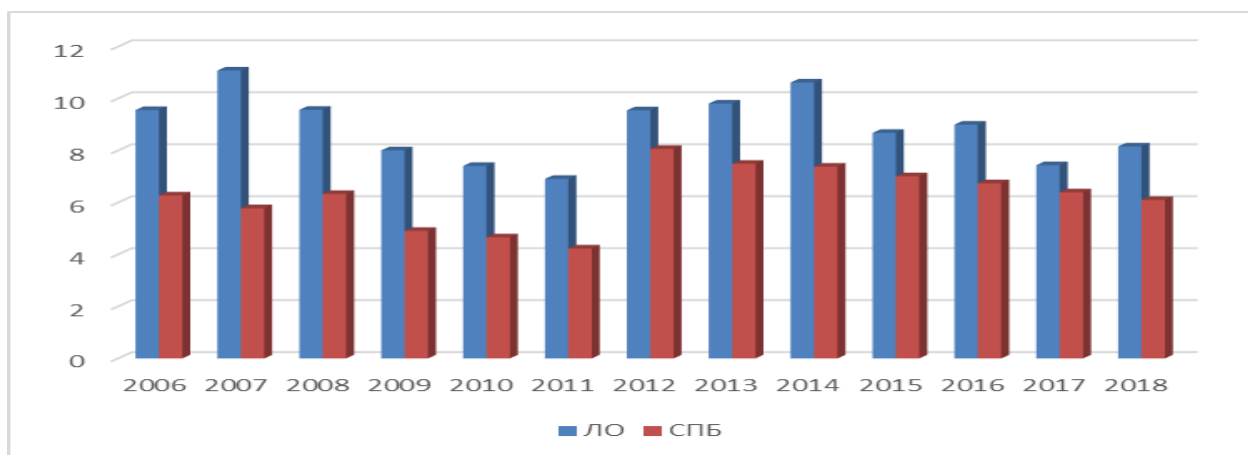


Рисунок 53 - Перинатальная смертность в СПб и ЛО (в‰) в 2006-2018 годах

Перинатальная смертность в СПб и ЛО за последнее десятилетие имеет тенденцию к снижению. В 2012 году в связи с переходом на критерии живорождения, рекомендованные ВОЗ (срок 22 недели, вес 500 г) данный показатель в обоих регионах значительно вырос (в 2 раза в СПб и в 1,5 раза в ЛО) (рисунок 53). В СПб перинатальная смертность была максимальной в 2012 году (8,1‰), в дальнейшем происходило ее неуклонное снижение до 6,1‰ в 2018 году. В ЛО максимальный показатель был отмечена 2014 году – 10,6‰, его снижение началось только в 2015 году, составив в 2017 году 7,4‰, увеличившись до 8,2‰ в 2018 году.

При анализе структуры перинатальной смертности следует отметить, что и абсолютное количество, и удельный вес в ней ранней неонатальной смертности неуклонно уменьшается. Увеличение данного показателя отмечалось сразу после перехода на новые критерии живорождения, однако уже через 2 года ситуация стабилизировалась (рисунок 54). В то же время, абсолютное число мертворожденных детей не имеет тенденции к снижению.

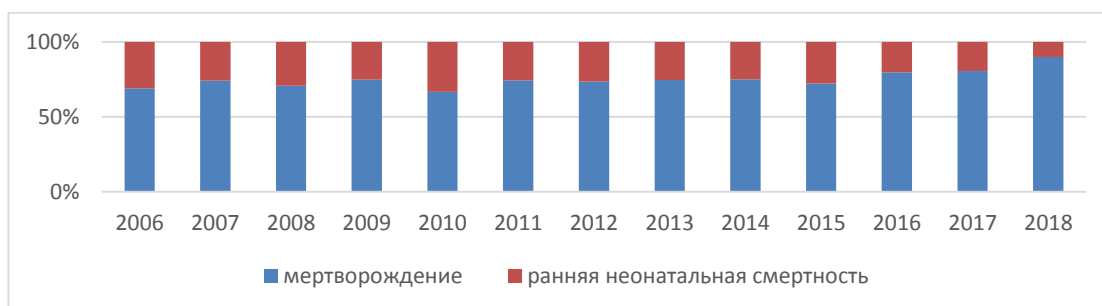


Рисунок 54 - Структура перинатальных потерь в ЛО



Рисунок 55 - Структура перинатальных потерь в СПб

В СПб до 2014 года имела место аналогичная ситуация, однако в течение последних 4 лет вклад ранней неонатальной смертности в структуру перинатальных потерь увеличился, составив в 2018 году максимальные за весь период наблюдения 16,1% (рисунок 55). В ЛО вклад мертворождений в перинатальную смертность постоянно увеличивается, составляя в начале анализируемого периода около 70%, достигнув к 2018 году около 90% перинатальных потерь. Таким образом, основной резерв снижения перинатальных потерь – в снижении количества мертворождений.

В статистических отчетах (385) содержится показатель смертности детей до 18 лет (без учета мертворожденных). При сравнении числа детей, погибших перинатально и детей, переживших перинатальный период и умерших до 18 лет, оказалось, что доля детей, погибших перинатально в СПб стабильно составляет около 60%, в ЛО - около 50% смертности детей до 18 лет (таблица 52, рисунки 56, 57).

Таблица 52 – Перинатальная смертность и смертность детей до 18 лет

	2012	2013	2014	2015	2016
Санкт-Петербург					
Перинатальная смертность, чел.	491	468	482	483	477
Умершие до 18 лет, без ранней неонатальной смертности, чел	352	362	325	383	317

Ленинградская область					
Перинатальная смертность, чел.	129	130	144	119	128
Умершие до 18 лет, без ранней неонатальной смертности, чел	129	113	217	137	114

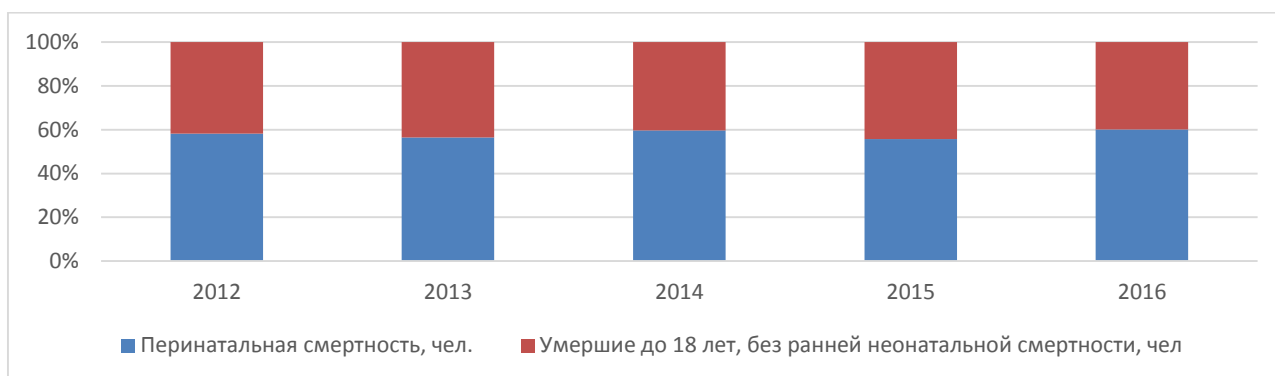


Рисунок 57 – Перинатальная смертность и смертность детей до 18 лет в СПб

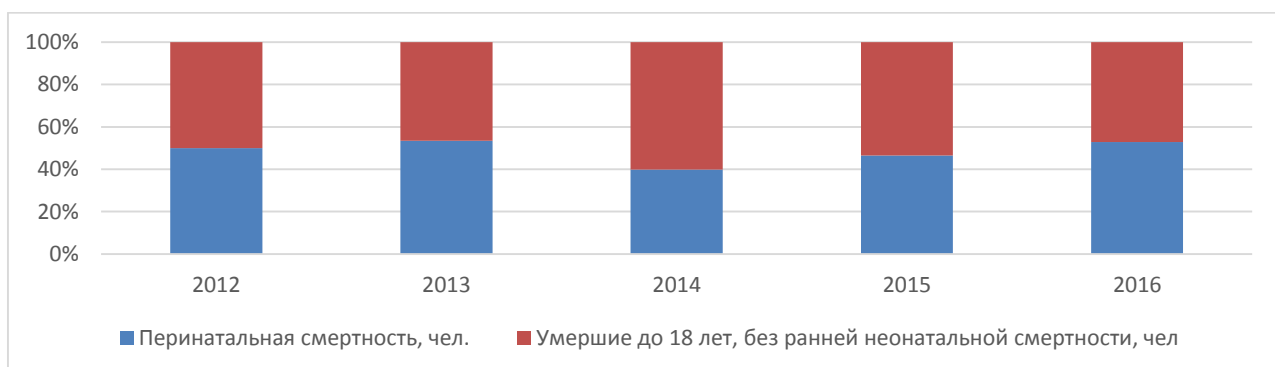


Рисунок 58 – Перинатальная смертность и смертность детей до 18 лет в ЛО

Таким образом, основным резервом снижения показателя смертности детей до 18 лет является снижение перинатальной смертности.

### 3.1. Структура перинатальной смертности по массе рожденного ребенка

Был проведен анализ перинатальных потерь 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 53 и 54 и рисунках 58 и 59.

Таблица 53 - Масса мертворожденных детей за период 2006-2018 годы в ЛО

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

Таблица 54 - Масса мертворожденного ребенка за период 2006-2018 годы в СПб

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

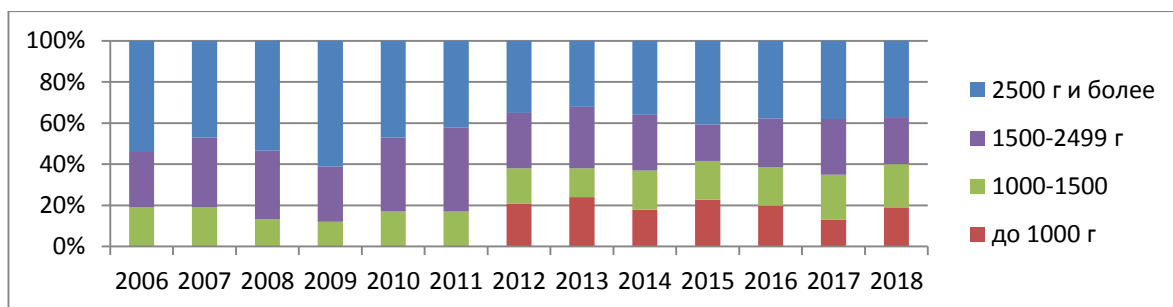


Рисунок 58 – Масса мертворожденных детей в ЛО в 2006-2018 годах

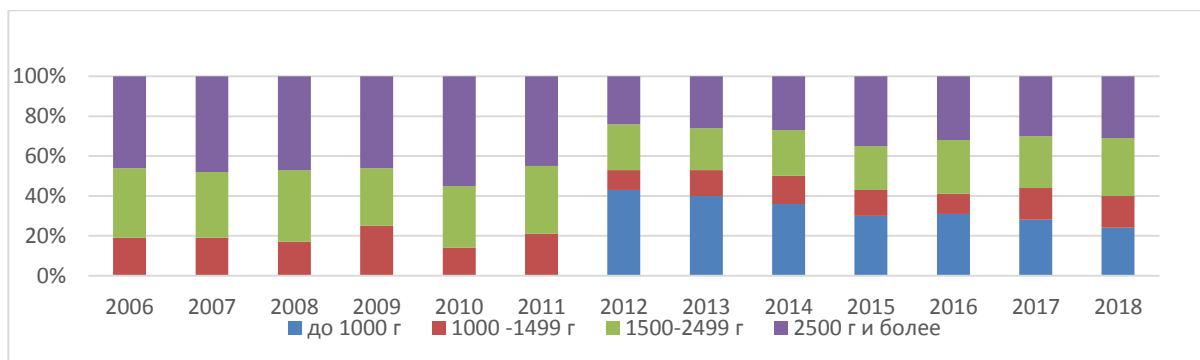


Рисунок 59 - Масса мертворожденных детей в СПб в 2006-2018 годах

При анализе таблиц 53 и 54 и рисунков 58 и 59 обращает на себя внимание неожиданная закономерность: основную часть мертворожденных (32-61% в ЛО и 24-55% в СПб) в течение всего периода наблюдения составляют плоды с массой 2500 г и более (доношенные новорожденные без гипотрофии). Минимальный удельный вес этой группы был отмечен в 2012 и 2013 годах в связи с переходом на новые критерии живорожденности. То есть, основной резерв снижения мертворождений находится в группе доношенных детей с нормальной массой тела. Это делает необходимым разработку комплекса мероприятий, направленных на своевременную диагностику страдания плода, в частности выявления гипоксии в сроке беременности более 34-36 недель.

При анализе массы новорожденных детей, погибших в первые 7 суток жизни, часть полученных результатов была вполне ожидаемой и логичной: так с момента введения новых критериев живорождения (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 55, 56, рисунки 60, 61).

Таблица 55 - Масса новорожденных детей, погибших в первые 7 суток жизни за период 2006-2016 годы в ЛО

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

Таблица 56 - Масса новорожденных детей, погибших в первые 7 суток жизни за период 2006-2016 годы в СПб

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

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 3-21% и 6-24% соответственно, в СПб 5-26% 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 до 37%, в СПб до 31%. То есть, дети с ожидаемой высокой жизнеспособностью при весе 1500 г и более по какой-то причине составляют высокий процент среди ранних неонатальных потерь.

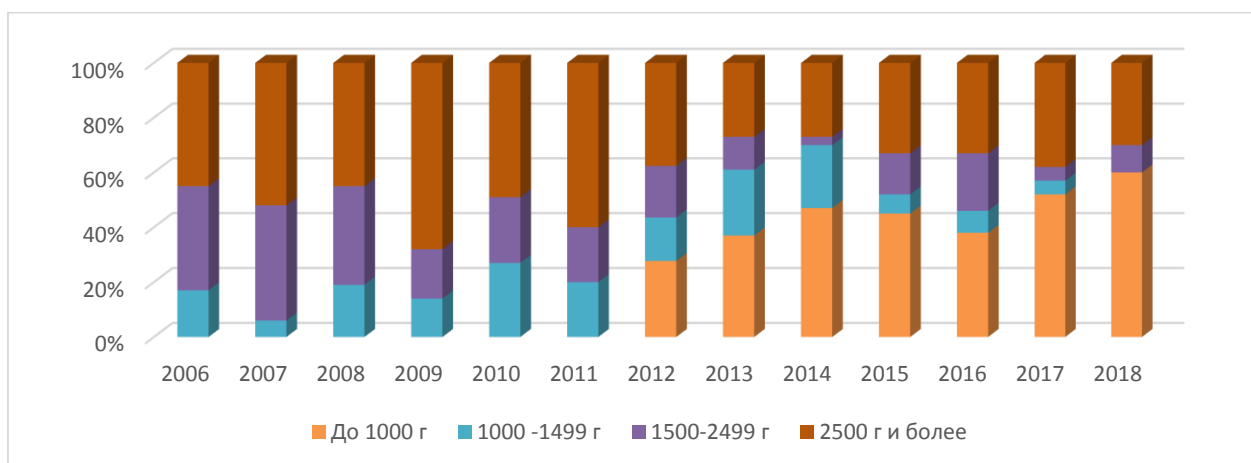


Рисунок 60 – Масса новорожденных детей, погибших в первые 7 суток внеутробной жизни, в ЛО

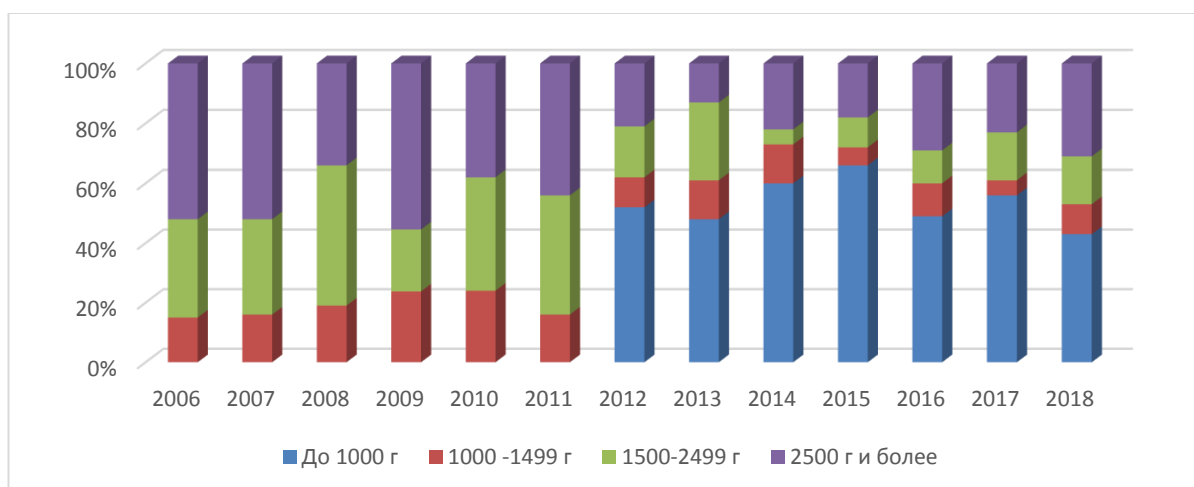


Рисунок 61 - Масса новорожденных детей, погибших в первые 7 суток внеутробной жизни, в СПб

Таким образом, наряду с успехами неонатологов по выхаживанию детей с экстремально низкой массой тела, остается проблема гибели потенциально жизнеспособных детей, родившихся с массой более 1500 г, что требует анализа причин их гибели и разработки комплекса мер по профилактике ранней неонатальной смертности.

### **3.2. Структура перинатальной смертности по нозологии**

Анализ структуры перинатальной смертности 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 гибели детей. К сожалению, в государственных отчетных статистических документах подробных данных о причинах перинатальных потерь нет. Статистическая Форма №32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам (Форма N 32 (годовая))», представляемая в государственные статистические службы (Медицинские информационно-аналитические центры СПб и ЛО), содержит всего несколько отчетных пунктов (рисунок 62).

В официальных отчетах представлены такие заболевания/состояния, как:

- замедление роста и недостаточность питания (P05) (аналог диагноза «декомпенсированная ХПН», устанавливаемого в ЛОПАБ);
- 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 внутричерепных 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 62 - Таблица из статистического отчета «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам (Форма N 32 (годовая))»

В ЛОПАБ сложилась иная ситуация: в этой организации 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, так как составляются на основании клинического диагноза по данным историй родов.

Методология установления причины смерти в 2006-2016 году в ЛОПАБ была следующей: при выявлении хронической гипоксии, как причины мертворождения, диагностировалась антенатальная асфиксия (P20.0 - внутриутробная гипоксия, впервые отмеченная до начала родов).

Гипоксическая кардиопатия - патологоанатомическое заключение, подтверждающее наличие у плода ХПН, приводящей к изменению гемодинамики плода в связи с увеличением периферического сопротивления в сосудах плацентарного русла. Данное состояние может сопровождаться гипотрофией плода (O36.5 - недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери, P05 - замедленный рост и

недостаточность питания плода). При выявлении гипоксической кардиопатии диагностируется ХПН (О43.8 - другие плацентарные нарушения: дисфункция, инфаркт) как причина перинатальной потери.

В родовспомогательных учреждениях СПб и ЛО диагноз интранатальной (антенатальной) асфиксии, внутриутробной гипоксии устанавливался при появлении признаков гипоксии плода в родах (Р.20.1. 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 гибели плода без гипотрофии при отсутствии других явных причин гибели. Диагноз внутриутробной гипоксии является ведущим по частоте в СПб (по данным Формы 32), что, скорее всего, свидетельствует об отсутствии системного анализа причин перинатальной гибели.

Асфиксия при рождении редко указывается в окончательном диагнозе, как причина смерти (Р21.0 - Тяжелая асфиксия при рождении), так как является описанием симптома и требует уточнения причины развития данного состояния: родовая травма, генерализованная внутриутробная инфекция, ВПР и т.д. Указывать данный диагноз как окончательный и как причину смерти можно только в случае развития острой гипоксии при беременности и в родах (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, массивное кровотечение при предлежании плаценты, выпадение петель пуповины, истинный узел пуповины и т.д.).

Объединение внутриутробной гипоксии плода и острой асфиксии в один пункт является методологически неправильным (хотя именно такое деление присутствует во всех отчетах по Форме 32), так как причины развития данных состояний (как было указано выше) 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. Неонатальный аспирационный синдром (P24), включает в себя следующие состояния: P24.0 - Неонатальная аспирация мекония, P24.1 - Неонатальная аспирация амниотической жидкости и слизи, P24.2 - Неонатальная аспирация крови, P24.3 - Неонатальная аспирация молока и срыгиваемой пищи, P24.8 - Другие неонатальные аспирационные синдромы, P24.9 - Неонатальный аспирационный синдром неуточненный. Чаще всего встречается аспирация околоплодных вод с меконием. 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), или как проявление внутриутробной гипоксии/асфиксии в родах (при наличии аспирации мекония и дальнейшем развитии аспирационной пневмонии).

Геморрагические и гематологические нарушения у плода и новорожденного (P50-P61) выделены в структуре причин смерти в отдельную группу аналогично кодированию в МКБ-10. 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 ВПР, и в группу внутриутробных инфекций (ВУИ), в зависимости от того, удалось или нет установить причину формирования анемии.

Группа ВУИ на протяжении наблюдения претерпела самые большие изменения. За 10 лет произошло переосмысление роли ВУИ в генезе перинатальных потерь. В начале анализируемого периода чаще выставлялся топический диагноз: пневмония, миокардит, сепсис и т.д. В конце анализируемого периода чаще указывается этиология процесса: герпетическое, цитомегаловирусное и другое поражение. Однако, к сожалению, при составлении отчета невозможно один случай отнести к разным классификационным категориям, так например, цитомегаловирусная и герпетическая микст-инфекция с поражением легких и мозговых оболочек в отчете не может быть представлена одновременно и как врожденная цитомегаловирусная инфекция (P35.1), и как врожденная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (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 гибели плода. 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 гибели 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 (R36 - бактериальный сепсис новорожденного).

За анализируемый период были выявлены различные ВПР (центральной нервной системы (ЦНС), ССС, мочевыделительной системы (МВС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и другие), а также хромосомные аномалии. ВПР могут указываться, как причина гибели, 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 гибели, окончательным диагнозом может быть установлена как острая гипоксия, так и ВПР или хромосомная аномалия. При детальном анализе непосредственной причиной смерти хромосомная аномалия является редко, например, в случае прерывания беременности по медицинским показаниям в сроке более 22 недель.

В отдельные годы в отчетах ЛОПАБ причиной перинатальной потери указана «смерть по неуточненной причине» (R95 - внезапная смерть грудного ребенка, R98 - смерть без свидетелей, обнаружение трупа при обстоятельствах, не позволяющих установить причину смерти, R95 - смерть плода по неуточненной причине). Данные диагнозы обычно выносились при выраженной мацерации плода при рождении/гнилостных изменениях трупа ребенка, что не позволяло сделать однозначный вывод о причинах смерти.

Методология установления причин перинатальной гибели в СПб и ЛО по данным официальной статистики одинакова и по ряду позиций отличается от подходов, разработанных и внедренных в ЛОПАБ. Так, в ЛОПАБ ХПН выявлялась за весь анализируемый период достаточно часто (в течение нескольких лет являясь ведущей причиной перинатальных потерь), при этом диагноз устанавливался после патологоанатомического исследования плода в случае выявления гипоксической кардиопатии. По отчетам МИАЦ СПб и ЛО

диагноз «Поражения плода и новорожденного, обусловленные осложнениями со стороны плаценты, пуповины и плодных оболочек» (P02) не устанавливался, а диагноз «Замедление роста и недостаточность питания» (P05) верифицировался крайне редко. Причины такой редкой диагностики не понятны и, скорее всего, объясняются преимущественной диагностикой симптоматических состояний - внутриутробной гипоксии, асфиксии при родах (P20, P21) без уточнения причин их развития (ХПН, инфекционное поражение плода и плаценты, преждевременная отслойка плаценты вследствие тяжелого гестоза и т.д). Подобные особенности ведения государственной отчетной документации значительно затрудняют анализ причин перинатальных потерь и проведение комплекса профилактических мер.

В течение всего анализируемого периода крайне высокой оставалась доля неуточненных причин, которые в официальных отчетах либо указываются как «отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» (P00-P99), либо не указываются вообще (сумма по отдельным столбцам таблиц Формы №32 не совпадает с общим числом детей, погибших перинатально).

Была проанализирована структура перинатальных потерь по данным ЛОПАБ, МИАЦ ЛО и СПб. В отчетах ЛОПАБ представлены те перинатальные потери, патоморфологическое исследование которых проводилось в данной организации (в том числе из числа детей, не зарегистрированных в ЛО). После исследования проводился детальный анализ каждого случая, затем делался вывод о причинах гибели. В отчетах МИАЦ проанализированы перинатальные потери, случившиеся в СПб и ЛО в соответствии с данными, предоставленным учреждениями здравоохранения, а также зарегистрированные на территории СПб и ЛО по данным органов ЗАГС.

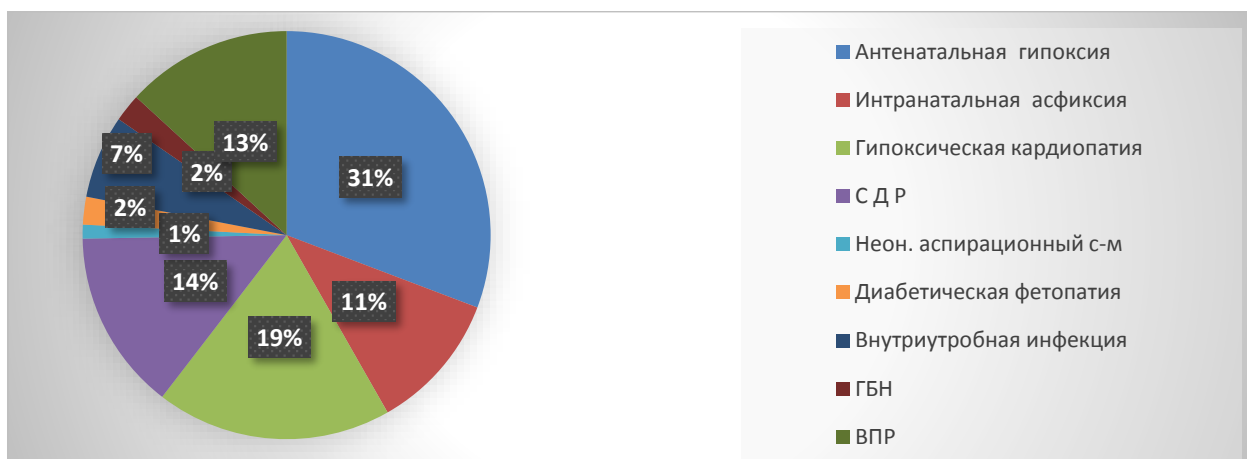


Рисунок 62 - Структура перинатальных потерь в 2006 году по данным ЛОПАБ (96 детей: 33 новорожденных/63 мертворожденных)

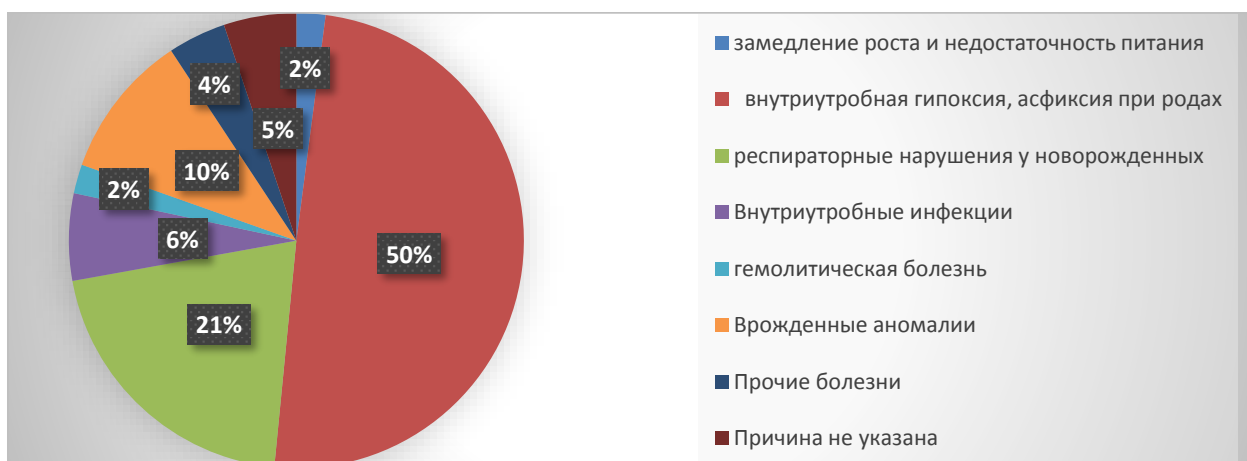


Рисунок 63 - Структура перинатальных потерь в 2006 году по данным МИАЦ ЛО (97 детей: 30 новорожденных/67 мертворожденных)

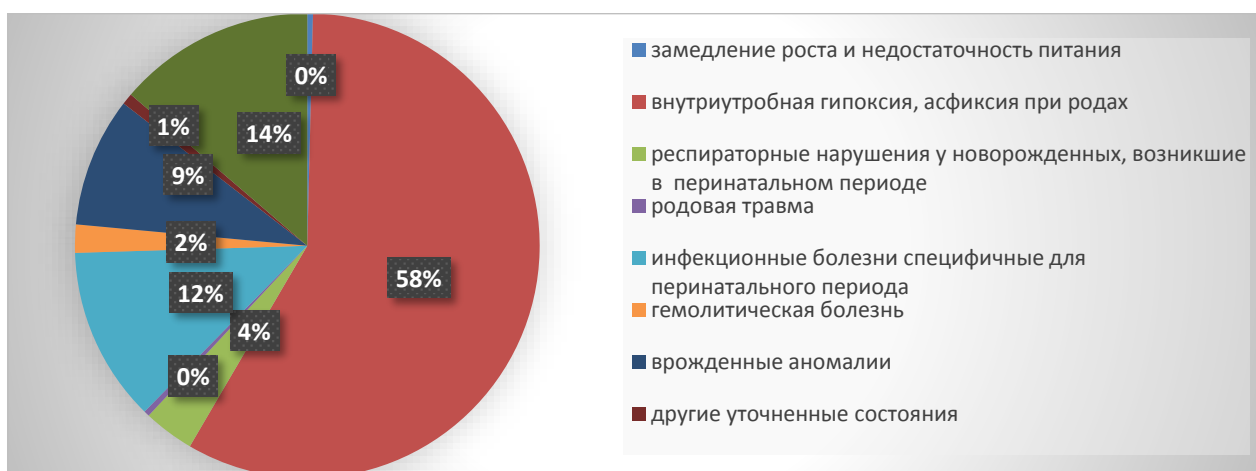


Рисунок 64 - Структура перинатальных потерь в 2006 году по данным МИАЦ СПб (255 детей: 34 новорожденных/221 мертворожденный)

Основными причинами перинатальных потерь в 2006 году (рисунки 62-64) явились антенатальная гипоксия, интранатальная асфиксия и гипоксическая кардиопатия, 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 (гипоксическая кардиопатия) при этом по данным МИАЦ ЛО гипотрофия плода (как проявление ХПН) встречалась только в 2% случаев, а по данным МИАЦ СПб менее 1%. 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. Так, например, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (по отчетам МИАЦ СПб и ЛО – «внутриутробная гипоксия, асфиксия при родах») может являться осложнением гематогенного или бактериального плацентита на фоне нормального строения плаценты («внутриутробная инфекция» по данным ЛОПАБ), тяжелой преэклампсии с развитием ХПН, гипотрофии и гипоксической кардиопатии и т.д.

Основная причина ранней неонатальной смертности – респираторные нарушения, в частности СДР (ЛОПАБ - 16%, МИАЦ ЛО - 20%, МИАЦ СПб - 4%), также значимый вклад в перинатальную смертность (в основном в раннюю неонатальную) вносят ВПР (ЦНС, ССС, ЖКТ, МВС, надпочечников) (ЛОПАБ - 13%, МИАЦ ЛО - 10%, МИАЦ СПб – 9%).

В диаграммах по данным МИАЦ ЛО и СПб введен пункт «Причина не указана». Подобная графа в отчетной Форме № 32 отсутствует, однако сумма во всех графах причин перинатальной гибели и число детей, погибших перинатально, не совпадают. Данная ситуация возможна в тех случаях, когда родильница выписывается с диагнозом «Роды. Антенатальная гибель плода». В 2006 году число случаев, в которых причина смерти не указана, составило по данным отчета МИАЦ в ЛО 5%, в СПб 14%.



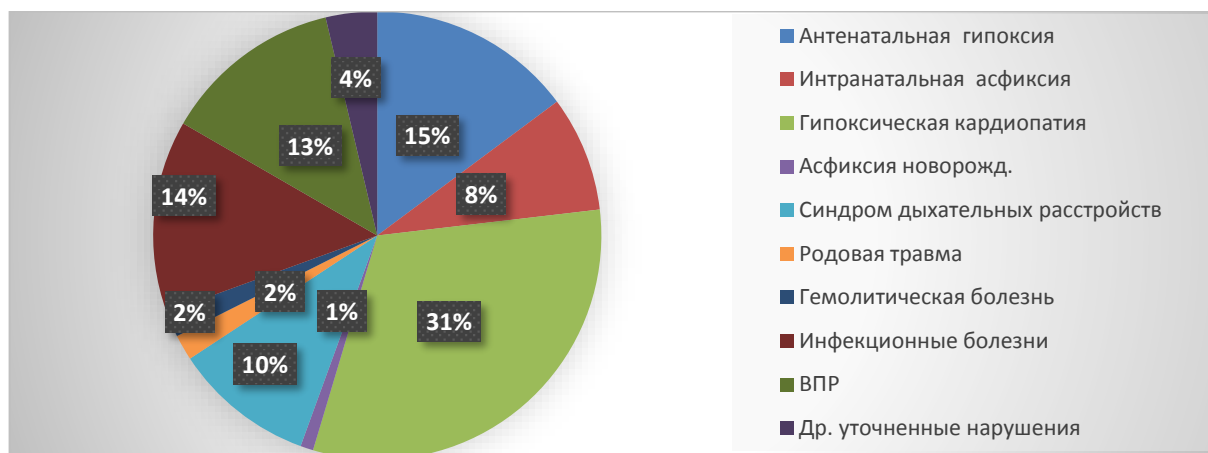


Рисунок 65 - Структура перинатальных потерь в 2007 году (ЛОПАБ): 108 детей: 31 новорожденный/77 мертворожденных

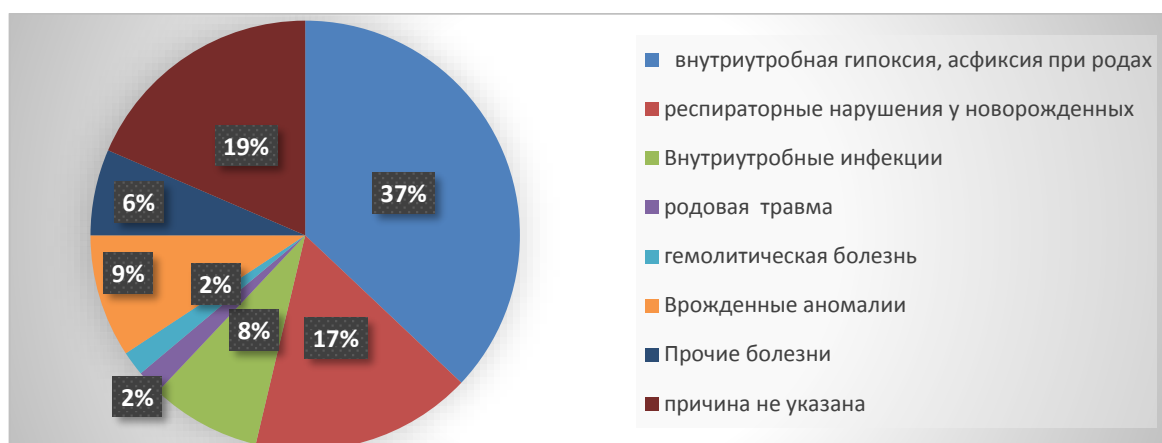


Рисунок 66 - Структура перинатальных потерь в 2007 году по данным МИАЦ ЛО (108 детей: 28 новорожденных/80 мертворожденных)

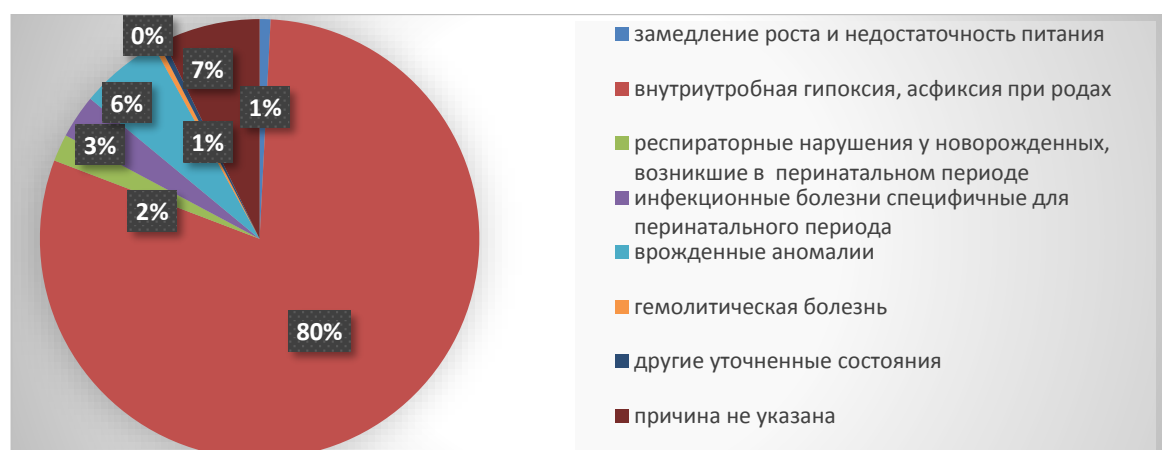


Рисунок 67 - Структура перинатальных потерь в 2007 году в по данным МИАЦ СПб (250 детей: 31 новорожденный/291 мертворожденный)

В 2007 году (рисунки 65-67) ведущей причиной перинатальных потерь

оставалась «гипоксия плода» (антенатальная гипоксия и интранатальная асфиксия, гипоксическая кардиопатия) (по данным ЛОПАБ - 54,6%, по данным МИАЦ ЛО – 37%, по данным МИАЦ СПб – 80%). Гипоксическая кардиопатия, как основное проявление ХПН в ЛОПАБ диагностировано в 31% случаев, тогда как по данным МИАЦ ЛО гипотрофия плода не была диагностирована ни в одном случае. При этом, даже при крайне поверхностном анализе данных Формы №32 можно отметить, что в группе ранней неонатальной гибели с массой менее 2500 грамм родилось 19 детей, при этом недоношенных – 18, то есть, хотя бы у одного новорожденного имела место гипотрофия, не отмеченная в отчетных документах. По данным МИАЦ СПб гипотрофия плода, как причина перинатальной потери отмечена в 1% случаев (аналогично, в учетной форме отмечены 130 перинатально погибших детей с массой менее 2500 г, при этом недоношенных детей – 121, то есть гипотрофия имела место как минимум у 9 детей – 4%).

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 новорожденного, куда вошли обязательные тесты для выявления наиболее распространенных инфекционных агентов.

Частота ВПР (ЦНС, ССС, дыхательной системы, множественные ВПР), как причины перинатальных потерь, осталась в 2007 году на том же уровне и составила 13% - ЛОПАБ, 9% - МИАЦ ЛО, 6% - МИАЦ СПб.

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

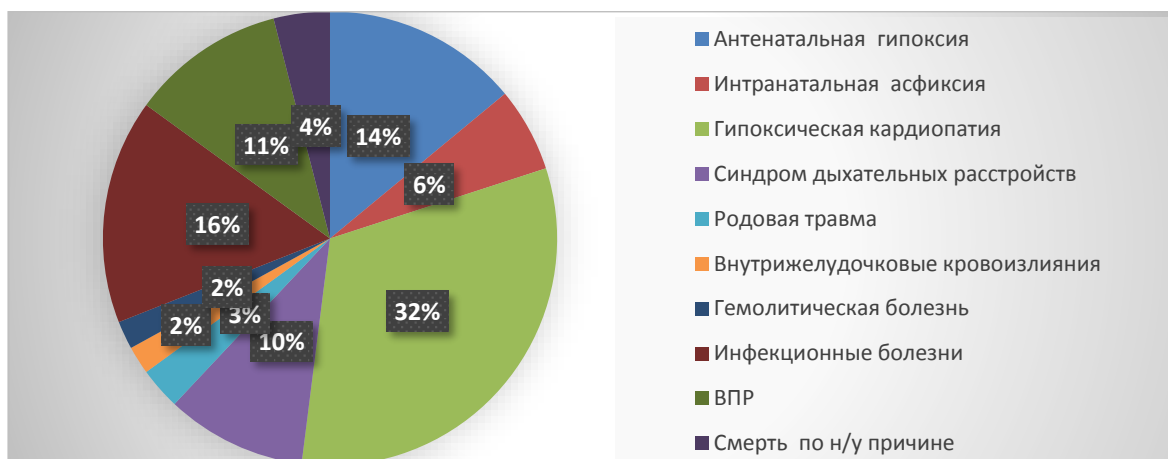


Рисунок 68 - Структура перинатальных потерь в 2008 году по данным ЛОПАБ (100 детей: 29 новорожденных/71 мертворожденных)



Рисунок 69 - Структура перинатальных потерь в 2008 году по данным МИАЦ ЛО (126 детей: 39 новорожденных/87 мертворожденных)

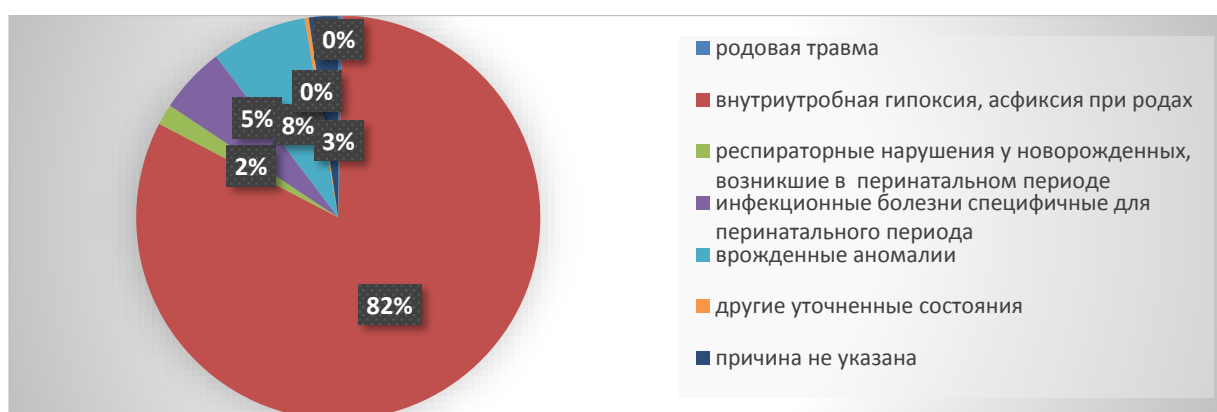


Рисунок 70 - Структура перинатальных потерь в 2008 году по данным МИАЦ СПб (299 детей: 38 новорожденных/261 мертворожденный)

В 2008 году (рисунки 68-70) в ЛО сохранилась тенденция к снижению частоты выявления гипоксии (52% по данным ЛОПАБ и 40% по данным МИАЦ), при этом по данным МИАЦ ЛО не было зафиксировано ни одного

случая гипотрофии плода, хотя по данным Формы №32 с массой 2000-2499 родилось 9 детей, 7 из них недоношенные, то есть как минимум 2 детей из группы ранней неонатальной смерти за 2008 год имели недиагностированную гипотрофию. 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 СДР (12%), по данным ЛОПАБ и МИАЦ СПб частота СДР 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%). ВПР (ЦНС, ССС, органов дыхания, костно-мышечной системы, множественные ВПР) в 2008 году в структуре перинатальных потерь по данным обоих источников ЛО составили 11%, по данным МИАЦ СПб – 8%. 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 гибели от родовой травмы.

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

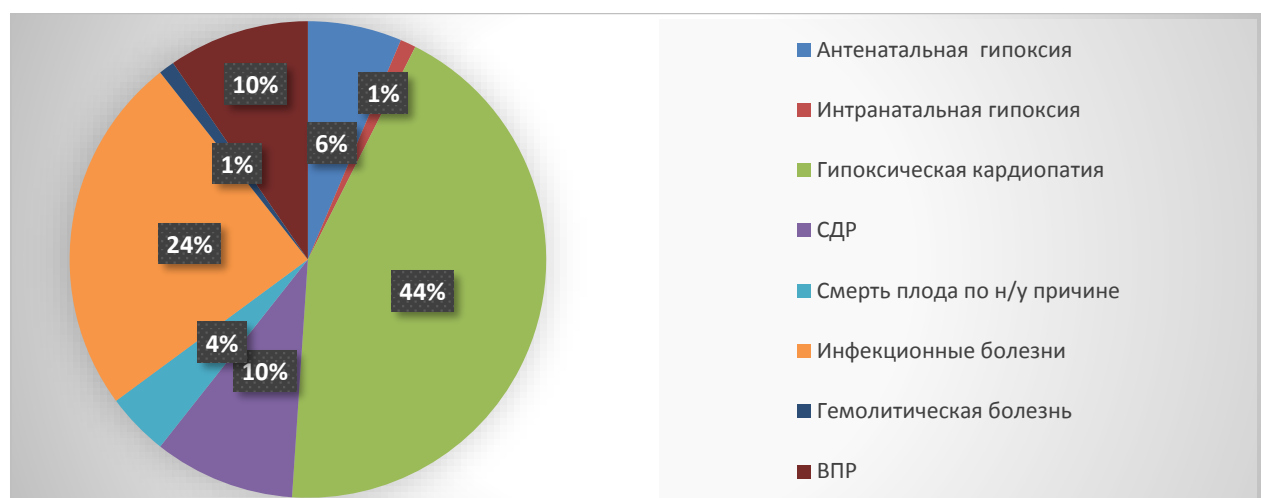


Рисунок 71 - Структура перинатальных потерь в 2009 году по данным ЛОПАБ (94 ребенка: 28 новорожденных/66 мертворожденных)

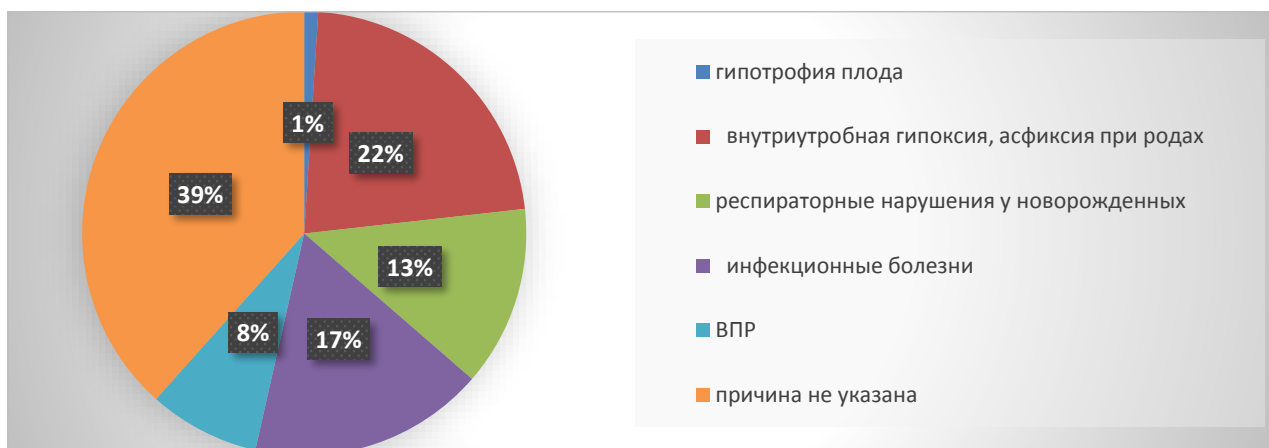


Рисунок 72 - Структура перинатальных потерь в 2009 году по данным МИАЦ ЛО (99 детей: 25 новорожденных/74 мертворожденных)



Рисунок 73 - Структура перинатальных потерь в 2009 году по данным МИАЦ СПб (253 ребенка: 34 новорожденных/219 мертворожденных)

В 2009 году (рисунки 71-73) структура перинатальных потерь по данным ЛОПАБ несколько изменилась. Частота симптоматической оценки ситуации (анте- и интранатальная гипоксия) сместилась в сторону этиологической - гипоксической кардиопатии (основного признака декомпенсированной ХПН). При этом, совокупная частота трех основных причин мертворождений осталась прежней (51%), но гипоксическая кардиопатия составила 43,5%. При этом, по данным МИАЦ ЛО внутриутробная гипоксия и асфиксия в родах составила 22%, гипотрофия плода - всего 1%,. 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 крайне высокой частотой случаев, в которых причина смерти плода/новорожденного 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). ВПР составили около 10%.

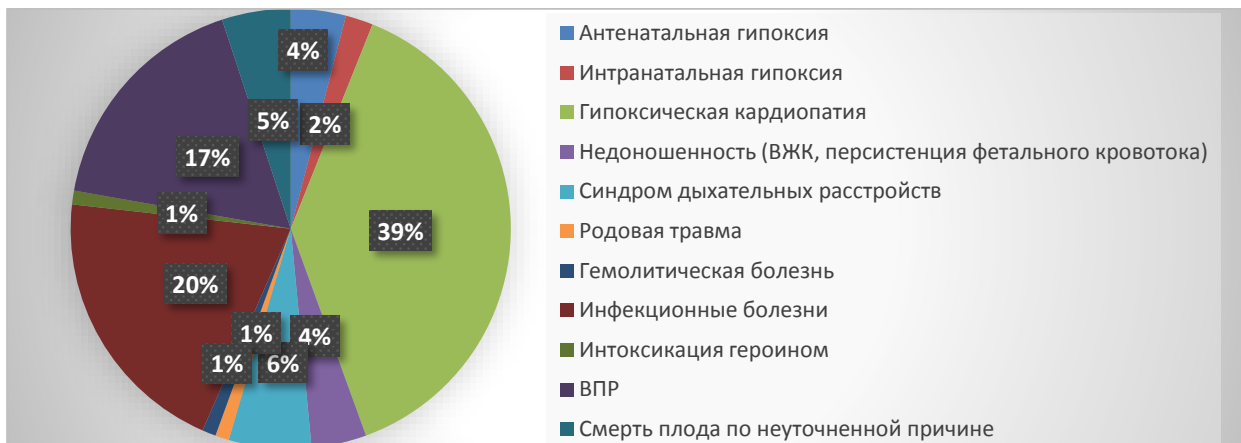


Рисунок 74 - Структура перинатальных потерь в 2010 году по данным ЛОПАБ (99 детей: 33 новорожденных/66 мертворожденных)

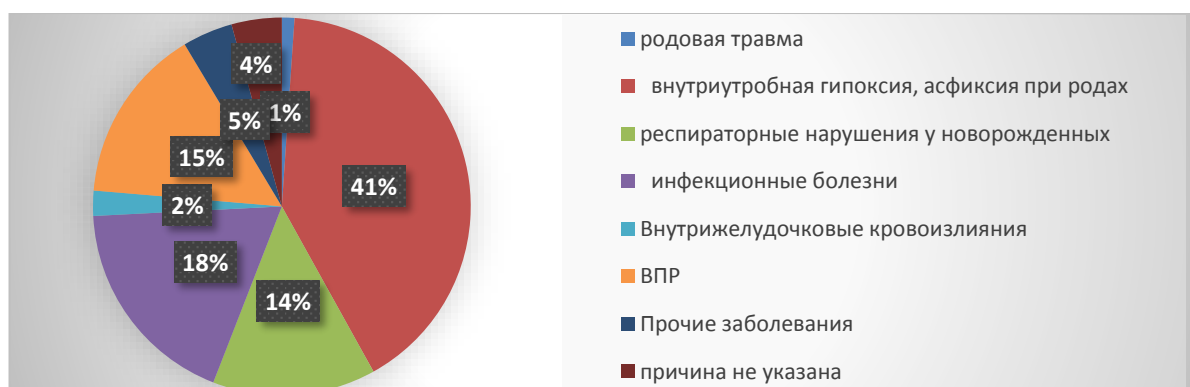


Рисунок 75 - Структура перинатальных потерь в 2010 году по данным МИАЦ ЛО (93 детей: 31 новорожденных/62 мертворожденных)

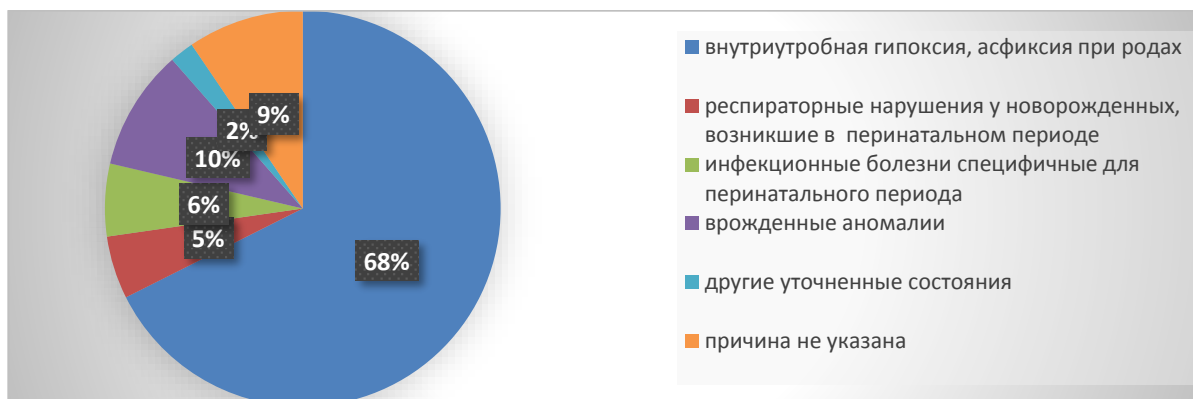


Рисунок 76 - Структура перинатальных потерь в 2010 году по данным МИАЦ СПб (253 ребенка: 37 новорожденных/216 мертворожденных)

В 2010 году (рисунки 74-76) по данным отчета ЛОПАБ сохранилась тенденция к дальнейшему снижению роли «гипоксии плода» (антенатальной и интранатальной гипоксии, гипоксической кардиопатии) (44%), впервые эти данные примерно совпали с данными отчета МИАЦ ЛО (41%); по данным МИАЦ СПб данный показатель составил 68%.

ВУИ, как причина перинатальной гибели 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%).

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

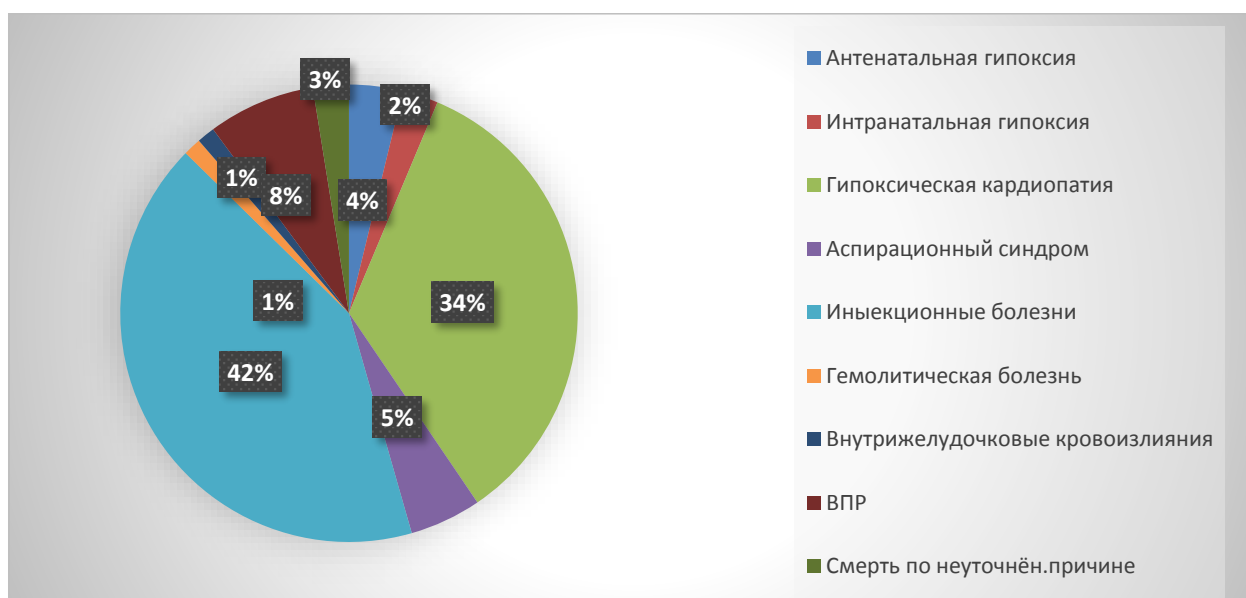


Рисунок 77 - Структура перинатальных потерь в 2011 году по данным ЛОПАБ (79 детей: 20 новорожденных/59 мертворожденных)

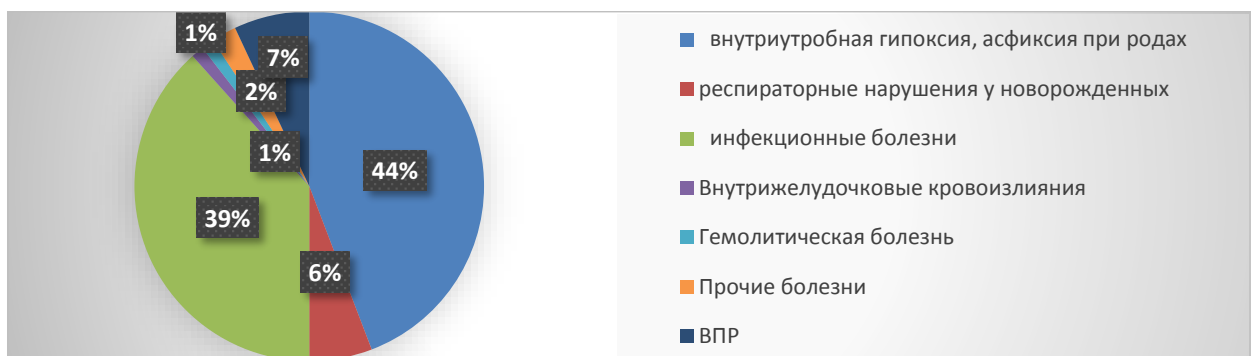


Рисунок 78 - Структура перинатальных потерь в 2011 году по данным МИАЦ ЛО (86 детей: 22 новорожденных/64 мертворожденных)

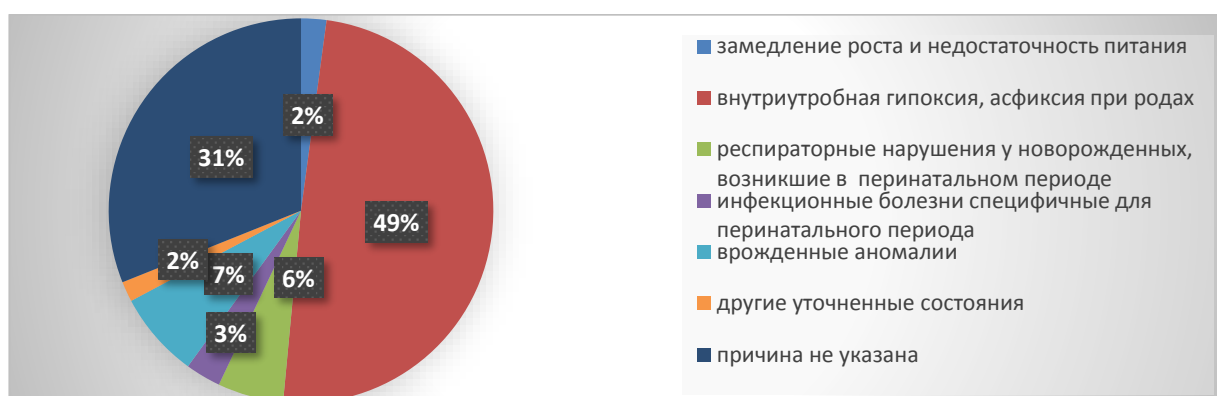


Рисунок 79 - Структура перинатальных потерь в 2011 году по данным МИАЦ СПб (всего 86 детей: 22 новорожденных/64 мертворожденных)

В 2011 году (рисунки 77-79) 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%). Удельный вес ВПР (ЦНС, ССС, ЖКТ, костно-мышечной системы, гипопластическая анемия, множественные ВПР, синдром Патау) в 2011 году был незначительным и составил менее 10% (8%- данным ЛОПАБ, 7% - МИАЦ ЛО и МИАЦ СПб). Также следует отметить, что благодаря многолетней работе, проводимой специалистами ЛОПАБ, диагностика этиологии перинатальных потерь в ЛО значительно повысилась: в 2011 году впервые причина перинатальной гибели была установлена во всех случаях. При этом необходимо отметить, что в СПб частота случаев с неуказанной причиной смерти резко возросла (31%).



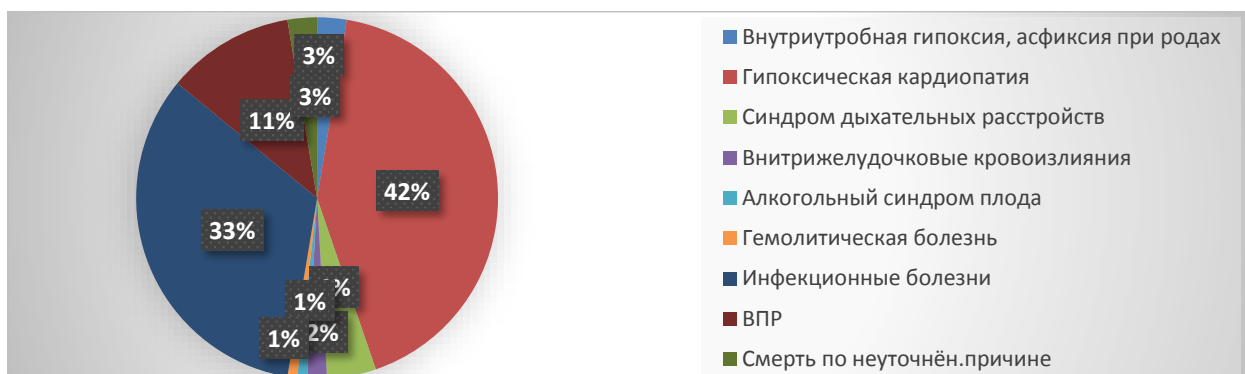


Рисунок 80 - Структура перинатальных потерь в 2012 году по данным ЛОПАБ (115 детей: 32 новорожденных/81 мертворожденный)



Рисунок 81 - Структура перинатальных потерь в 2012 году по данным МИАЦ ЛО (129 детей: 34 новорожденных/95 мертворожденных)



Рисунок 82 - Структура перинатальных потерь в 2012 по данным МИАЦ СПб году (всего 491 ребенок: 71 новорожденных/420 мертворожденных)

В 2012 году (рисунки 80-82) 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 ВПР 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 СДР (10% по данным МИАЦ ЛО). Подобное расхождение в частоте причин перинатальных потерь, к сожалению, опять имеет простое объяснение: в отчете МИАЦ ЛО в 18% случаев не указана причина гибели.

В структуре перинатальных потерь в СПб основную долю установленных причин составляют внутриутробная гипоксия и асфиксия (26%) и гипотрофия плода (1%). ВПР составили 6%, что, возможно, говорит о более успешном оказании помощи новорожденным детям с ВПР. 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 неидентифицированных причин - 55%, что затрудняет проведение анализа.

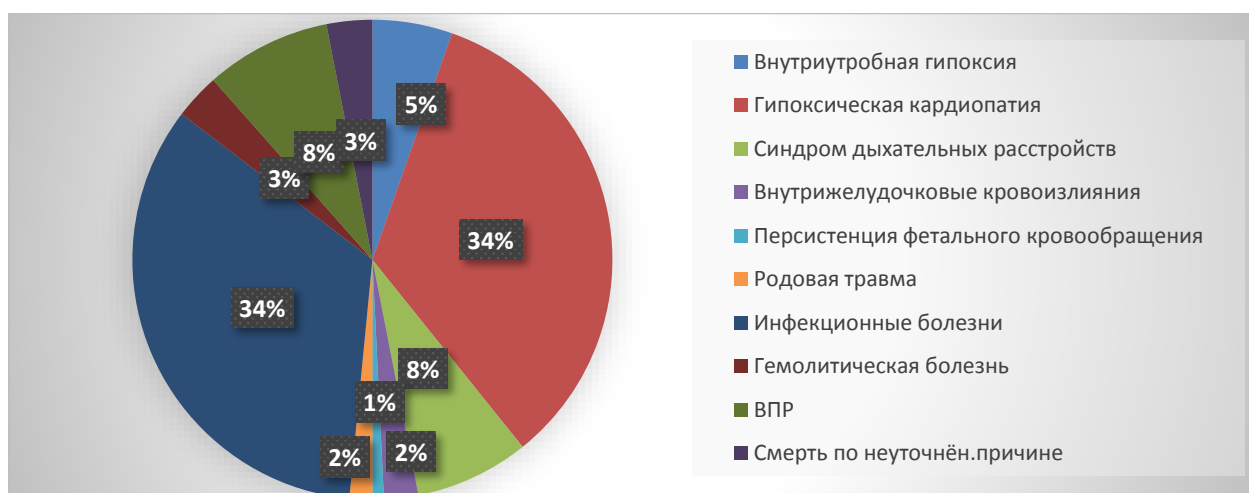


Рисунок 83 - Структура перинатальных потерь в 2013 году (ЛОПАБ):

130 детей: 33 новорожденных/97 мертворожденных

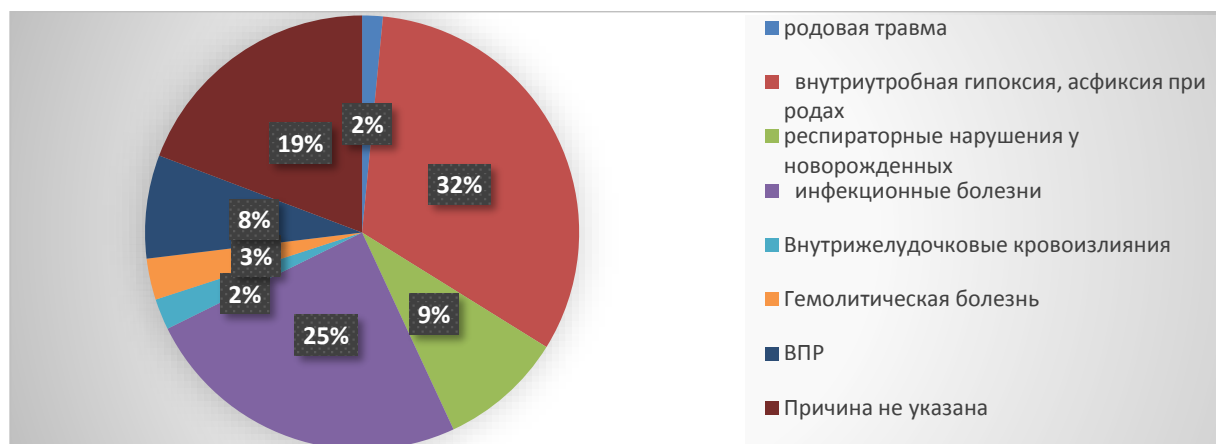


Рисунок 84 - Структура перинатальных потерь в 2013 году по данным МИАЦ ЛО (130 детей: 33 новорожденных/97 мертворожденных)

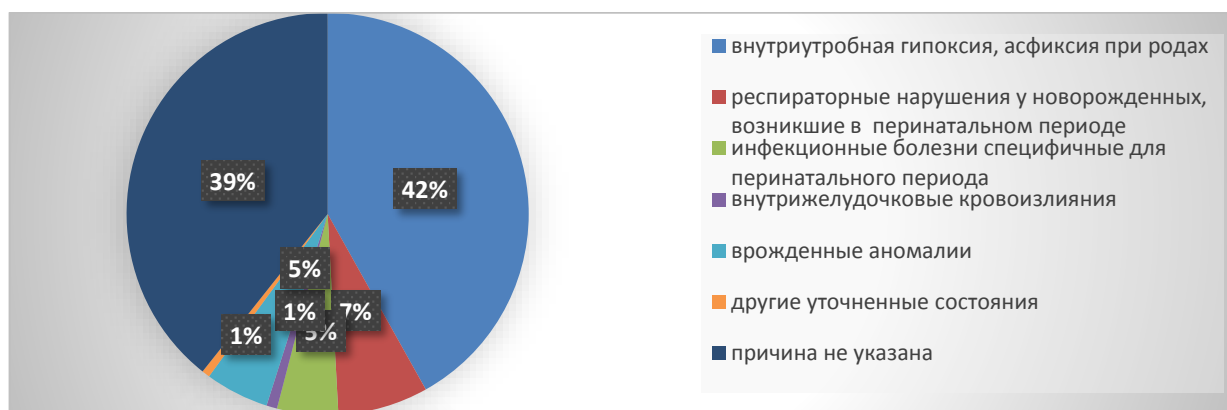


Рисунок 85 - Структура перинатальных потерь в 2013 году по данным МИАЦ СПб (468 детей: 56 новорожденных/412 мертворожденных)

В 2013 году (рисунки 83-85) в ЛО доля «гипоксии плода» (внутриутробная гипоксия, асфиксия новорожденных, гипоксическая кардиопатия) 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 ВПР составил 8% (ЛОПАБ и МИАЦ ЛО представляют аналогичные данные). Около 10% детей, рожденных живыми, погибли от ВЖК, СДР и персистенции фетального кровообращения - основных причин гибели недоношенных детей (данные ЛОПАБ и МИАЦ ЛО аналогичны). Обращает на себя внимание высокий уровень перинатальной гибели от гемолитической болезни (3%).

Таким образом, официальные статистические отчеты МИАЦ ЛО и ЛОПАБ в 2013 году во многом совпадают. В отчете МИАЦ ЛО не указана причина 19% перинатальных смертей, именно в этом причина расхождения в количестве гипоксических и инфекционных причин перинатальной гибели плодов/новорожденных.

При анализе перинатальных потерь в СПб в 2013 году, обращает на себя внимание тот факт, что ведущей причиной гибели (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 СДР (7%) и ВПР (5%) аналогичны показателям в ЛО (10% и 8% соответственно). В пункт «другие уточненные состояния» вошли гемолитическая болезнь, ВЖК и гипотрофия плода (по 1 случаю – менее 1%). В 2013 году сохранилась высокая частота случаев перинатальной гибели, причина которой не указана (39%).

В 2014 году (рисунки 86-88) доля «гипоксии плода» продолжила снижаться и составила по данным ЛОПАБ 30%, по данным МИАЦ ЛО 21%, при этом доля ВУИ впервые за время наблюдения вышла на первое место, достигнув 59% по данным ЛОПАБ (50% по данным МИАЦ ЛО). Удельный вес ВПР составил 6% по данным ЛОПАБ, 3% по данным МИАЦ ЛО, количество случаев с неуказанной причиной перинатальной гибели (МИАЦ ЛО) несколько снизилось и составило 15%.

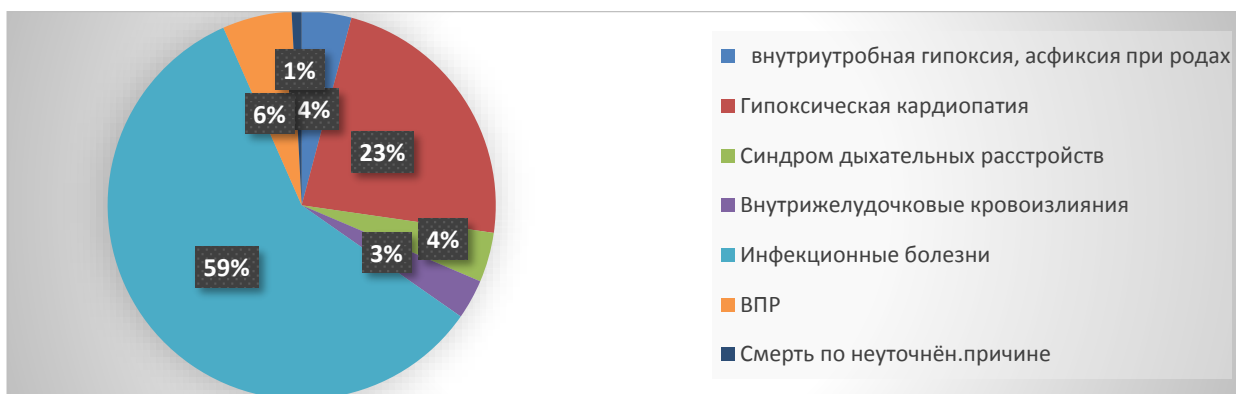


Рисунок 86 - Структура перинатальных потерь в 2014 году по данным ЛОПАБ (110 детей: 24 новорожденных/86 мертворожденных)

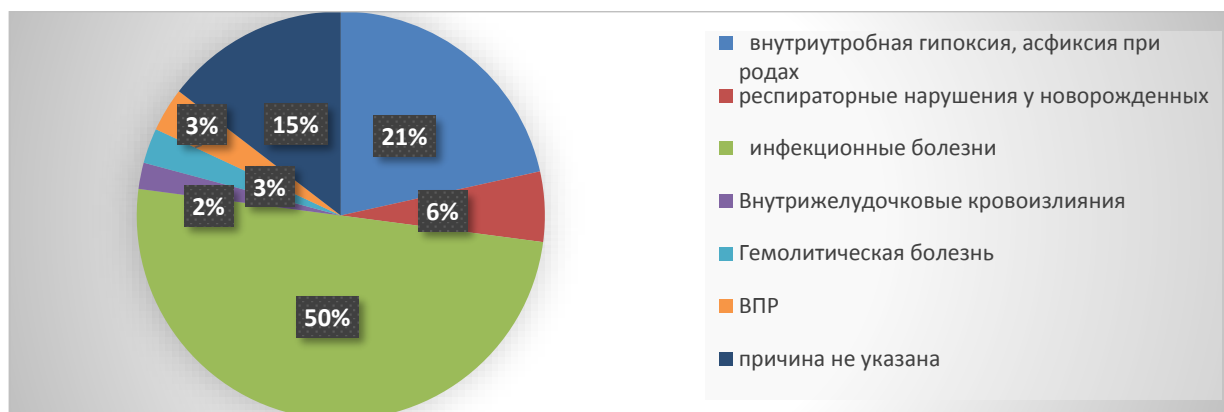


Рисунок 87 - Структура перинатальных потерь в 2014 году по данным МИАЦ ЛО (144 ребенка: 36 новорожденных/108 мертворожденных)

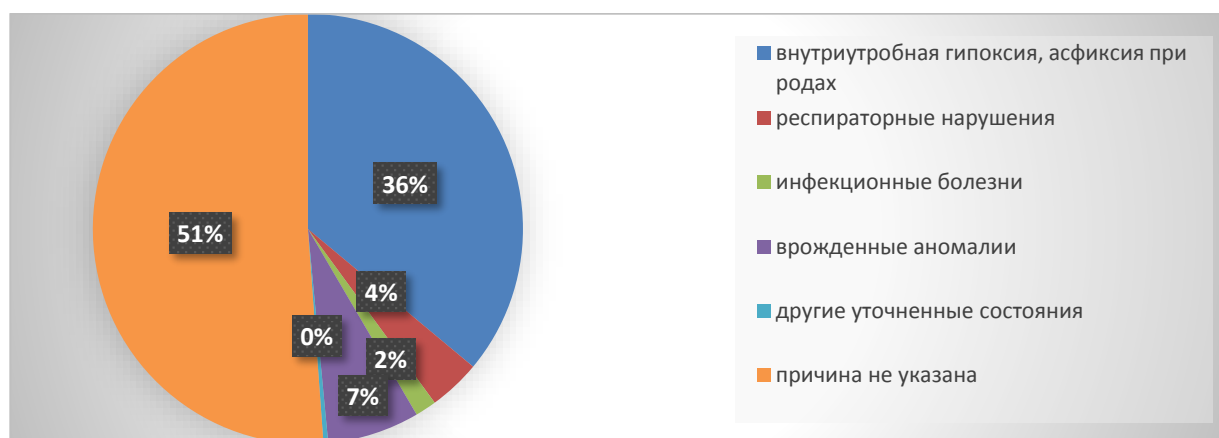


Рисунок 88 - Структура перинатальных потерь в 2014 году по данным МИАЦ СПб (563 ребенка: 103 новорожденных/460 мертворожденных)

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 ВПР составила 7%, другие уточненные состояния были представлены родовой травмой и гемолитической болезнью (по 1 случаю). Причина перинатальной гибели не была определена более, чем у половины детей (51%).

В 2015 году (рисунки 89-91) в по отчету ЛОПАБ доля «гипоксии плода» (внутриутробная гипоксия и гипоксическая кардиопатия) продолжила снижаться и достигла 22%, при этом по данным МИАЦ ЛО доля данных

состояний начала роста и составила 31%.

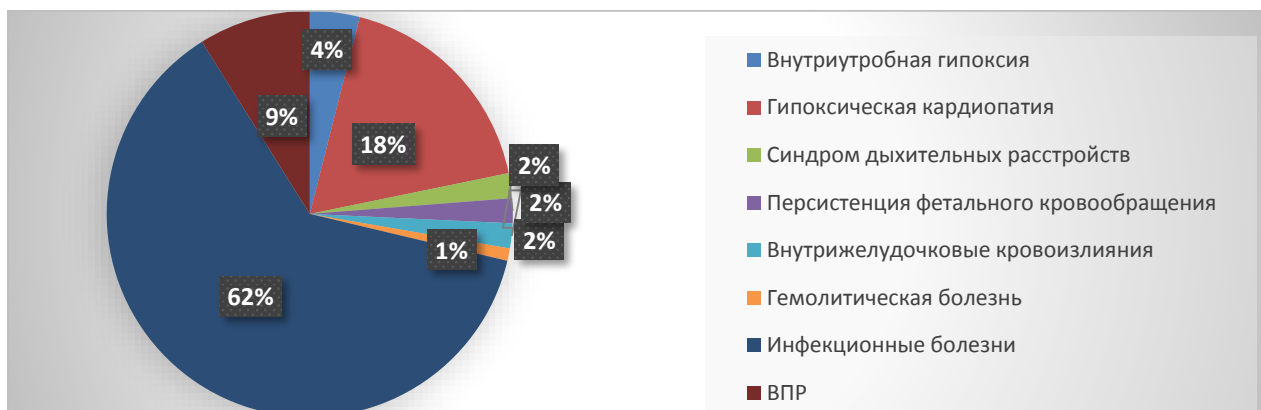


Рисунок 89 - Структура перинатальных потерь в 2015 году по данным ЛОПАБ (101 ребенок: 27 новорожденных/74 мертворожденных)

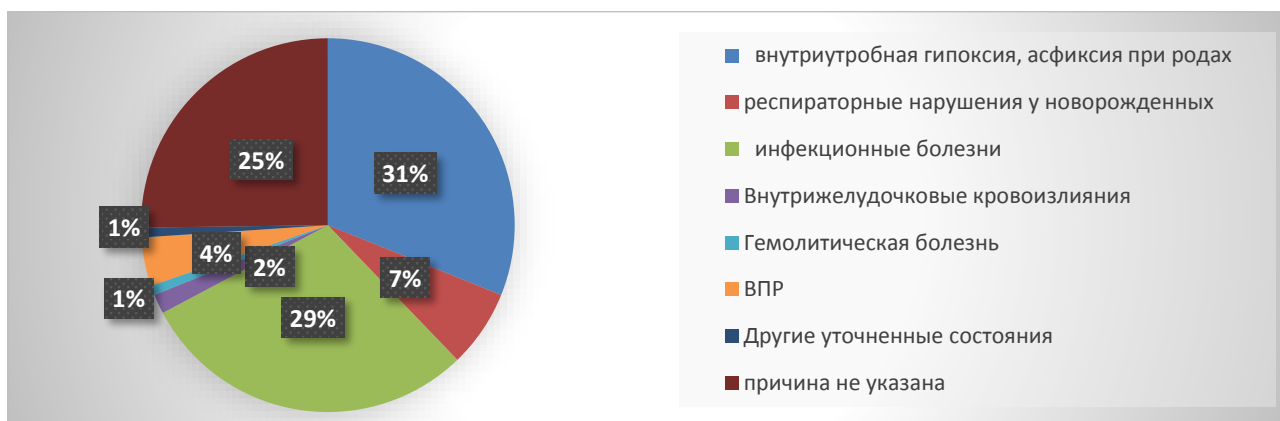


Рисунок 90 - Структура перинатальных потерь в 2015 году по данным МИАЦ ЛО (119 детей: 33 новорожденных/86 мертворожденных)



Рисунок 91- 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). ВПР (ССС, дыхательной системы, множественные ВПР) составили 9% в отчете ЛОПАБ и 4% по данным МИАЦ ЛО. В отчете МИАЦ ЛО причина перинатальной гибели 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 гибели не указана, вновь приводит к невозможности детального анализа этиологии перинатальных потерь. В 2015 году менее 15% случаев перинатальной гибели в СПб имели четко определенную этиологию: ВПР (6%), респираторные нарушения (7%), инфекционные заболевания (1%), ВЖК и гипотрофия плода (по 0,15%).

В 2016 году (рисунки 92-94) в ЛО доля внутриутробной гипоксии (как хронической, так и острой) и ХПН (гипоксической кардиопатии) составила около 50% (56% - ЛОПАБ, 49% - МИАЦ ЛО). Доля внутриутробных инфекций снизилась и составила по данным ЛОПАБ 27%, а по данным МИАЦ ЛО всего 5%. ВПР (ЦНС, дыхательной системы, болезни обмена - тетауризмоз, гипопластическая анемия, множественные ВПР) составили 5%. В отчете МИАЦ ЛО причина перинатальной потери не указана в 21% случаев.



Рисунок 92 - Структура перинатальных потерь в 2016 году по данным ЛОПАБ (120 детей: 24 новорожденных/96 мертворожденных)

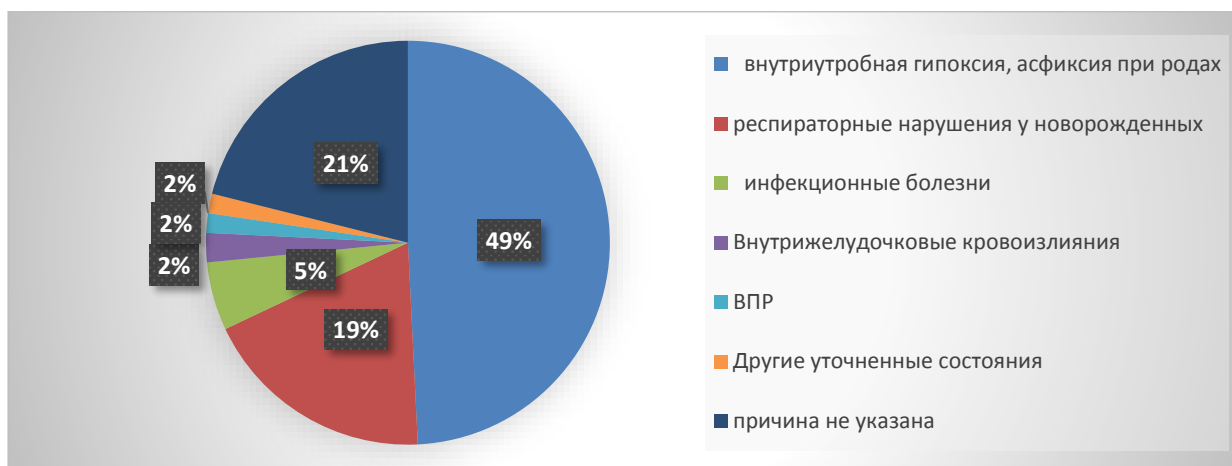


Рисунок 93 - Структура перинатальных потерь в 2016 году по данным МИАЦ ЛО (128 детей: 26 новорожденных/102 мертворожденных)

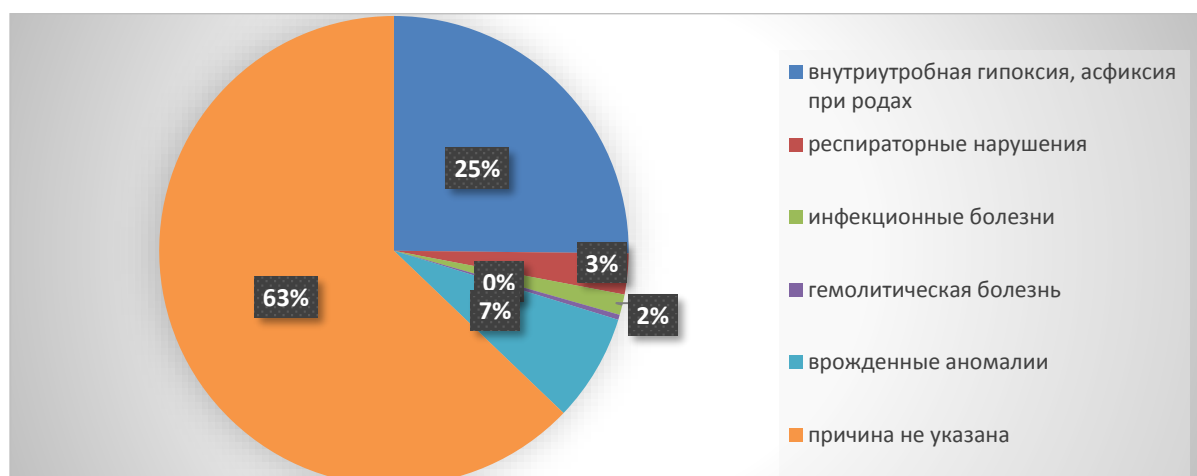


Рисунок 94- Структура перинатальных потерь в 2016 году по данным МИАЦ СПб (568 детей: 118 новорожденных/450 мертворожденных)

В 2016 году в СПб доля гипоксии плода и асфиксии новорожденного, диагностированная как причина смерти, снизилась до 25%, однако параллельно увеличилось число случаев, в которых причина перинатальной потери не указана (63%). Соответственно, процент верифицированных причин перинатальных потерь снизился до 12%.

Начиная с 2017 года, отчет ЛОПАБ представляет собой вариант отчета МИАЦ ЛО и за 2017 и 2018 годы анализировался только отчет МИАЦ ЛО.





Рисунок 95 - Структура перинатальных потерь в 2017 году в ЛО (98 детей: 19 новорожденных/79 мертворожденных)



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

В 2017 году (рисунки 95-96) в ЛО внутриутробная гипоксия заняла лидирующую позицию в структуре перинатальных потерь (63%). Доля ВУИ продолжила снижаться и достигла 4%. Причина смерти не указана в 20% случаев. В СПб продолжилось дальнейшее снижение процентного вклада гипоксии плода и асфиксии новорожденного до 23%, при этом причина перинатальной потери не указана в 60% случаев.

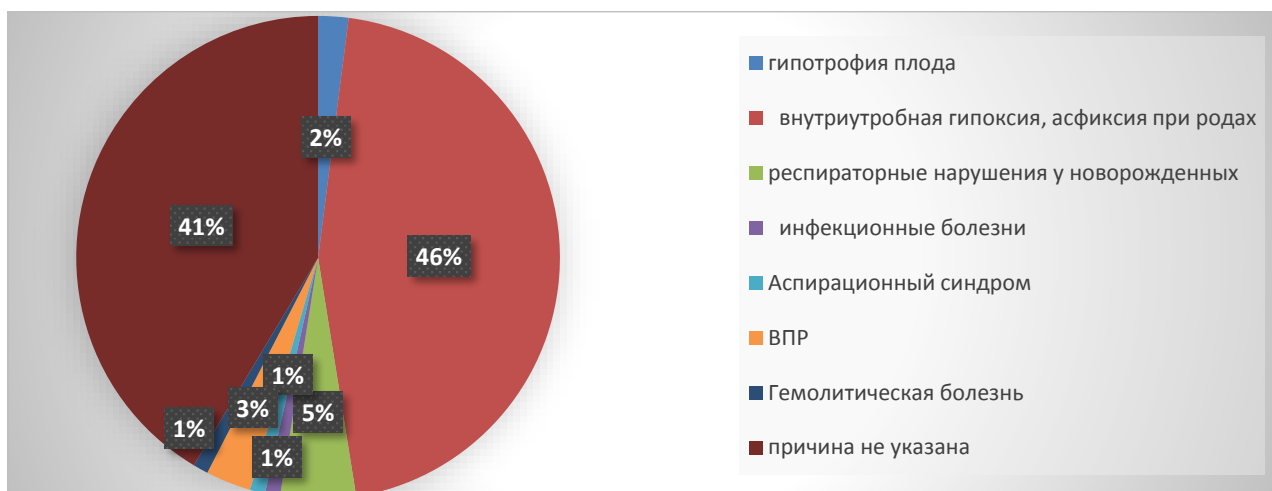


Рисунок 98 - Структура перинатальных потерь в 2018 году в ЛО (99 детей: 10 новорожденных/89 мертворожденных)



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

В 2018 году (рисунки 98, 99) и в СПб, и в ЛО лидирующую позицию по-прежнему занимает внутриутробная гипоксия (23% и 46% соответственно). Доля внутриутробных инфекций продолжает снижаться, составляя в СПб 3%, в ЛО 1%. Причина смерти не указана в ЛО в 20%, в СПб в 60% случаев.

**Резюме:** анализируя официальные статистические отчеты 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 смерти в 2006-2018 годах в СПб и ЛО

Был проведен анализ динамики наиболее часто встречающихся причин смерти в анализируемом периоде в СПб и ЛО. Частота выявления «гипоксии плода» (внутриутробной гипоксии, асфиксии при родах, P20, P 21) представлена на рисунке 99.

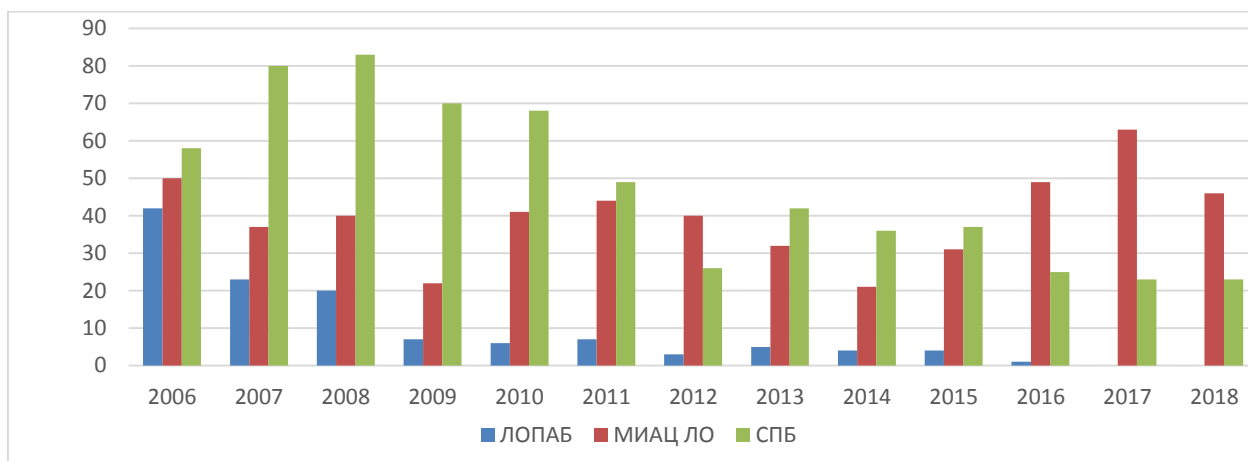


Рисунок 99 - Частота выявления внутриутробной гипоксии и асфиксии как причины перинатальной гибели плода (в %) в 2006-2018 годах

Внутриутробная гипоксия (P20), асфиксия при родах (P21) являются симптоматическими диагнозами, объединяющими целую группу патологических состояний, приводящих к перинатальным потерям. Сюда входят и острая гипоксия (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, 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 гибели, 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 - острая внутриутробная гипоксия плода, асфиксия при родах (P20, P21). 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 считается «гипоксия/асфиксия», хотя на самом деле - это инфекционный фактор.

За период 2006-2016 год по данным ЛОПАБ частота данной патологии имела устойчивую тенденцию к снижению. Объяснить это можно тем, что в течение многих лет здесь проводилась кропотливая 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 преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты в результате вирусного гематогенного плацентита, мертворожденному устанавливается диагноз: внутриутробная гипоксия плода или асфиксия при родах (P20, P21). При этом не важно, чем именно вызвана отслойка плаценты, которая приводит к асфиксии: вирусным плацентитом, длительным безводным промежутком и бактериальным хориоамнионитом, многоводием, развивающимся на фоне врожденного порока развития или ятрогенией – неправильным проведением родовозбуждения или родостимуляции. В тех случаях, когда диагноз вирусного поражения верифицируется только после выписки пациентки, основная медицинская документация заполняется без учета данного фактора. Если женщина в дальнейшем не обращается за результатами патоморфологического исследования, она не знает причины перинатальной потери, что затрудняет профилактику этой патологии.

Учитывая тот факт, что по данным официальной статистики хроническая

и острая гипоксия плода на протяжении всего анализируемого периода являлась наиболее частой причиной перинатальных потерь, необходимо проводить профилактику и своевременную диагностику данной патологии, чему способствуют КТГ и доплерометрическое исследование, которые, в зависимости от акушерской ситуации, необходимо проводить в III триместре беременности 1 раз в 2 недели и чаще, а также пролонгированная и постоянная КТГ в родах.

В СПб гипоксия плода и асфиксия новорожденного являются ведущими причинами перинатальных потерь, причем в последние годы отмечена тенденция к снижению уровня данных патологий. Очень заманчиво связать это с повышением тщательности проведения гистологического исследования последов и патологоанатомических исследований плодов/новорожденных и выявлением истинной этиологии перинатальной смерти или с повышением качества оказания медицинской помощи. Однако, к огромному сожалению, данная тенденция связана с другой причиной, проиллюстрированной на рисунке 100.

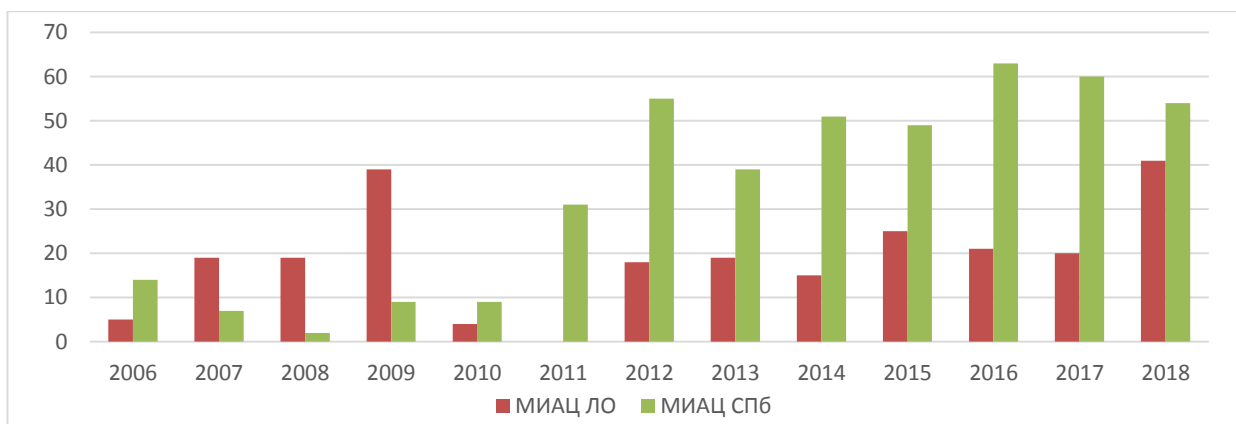


Рисунок 100 - Частота неустановленной причины смерти (в %) в отчетных Формах №32 в 2006-2018 годы

На рисунке 100 представлены случаи перинатальной гибели с неуказанной причиной. 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. Причина смерти не указывается примерно в половине случаев, в отдельные годы данный показатель превышал 60%. 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 101).

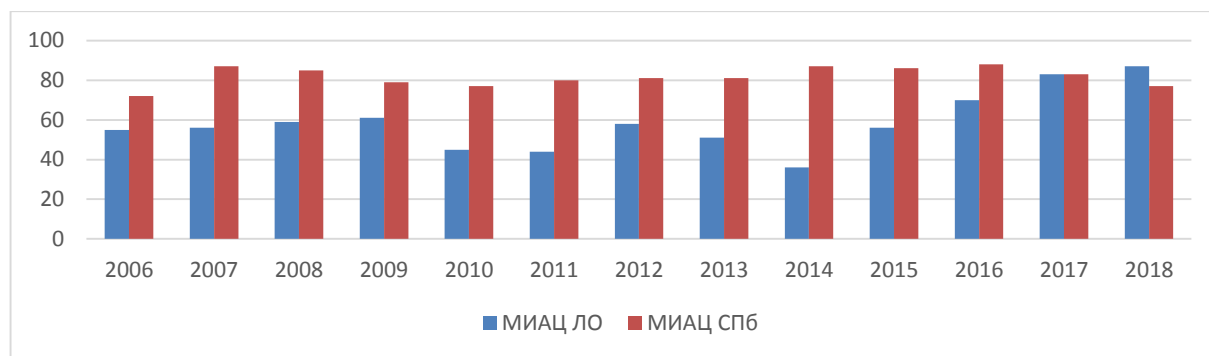


Рисунок 101 - Совокупная частота случаев (в%), в которых причина смерти не указана и диагнозов P20 и P21 по данным МИАЦ СПб и ЛО

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) встречалась крайне редко (не более 1-2%). В ЛОПАБ диагноз устанавливался при выявлении на вскрытии гипоксической кардиопатии, которая развивается при длительно существующей гипоксии при ХПН, а при декомпенсации служит причиной гибели плода антенатально и интранатально, реже - причиной гибели новорожденного ребенка. Акушеры устанавливают диагноз ХПН внутриутробно и сразу после родов на основании гипотрофии плода/новорожденного (рисунок 102).

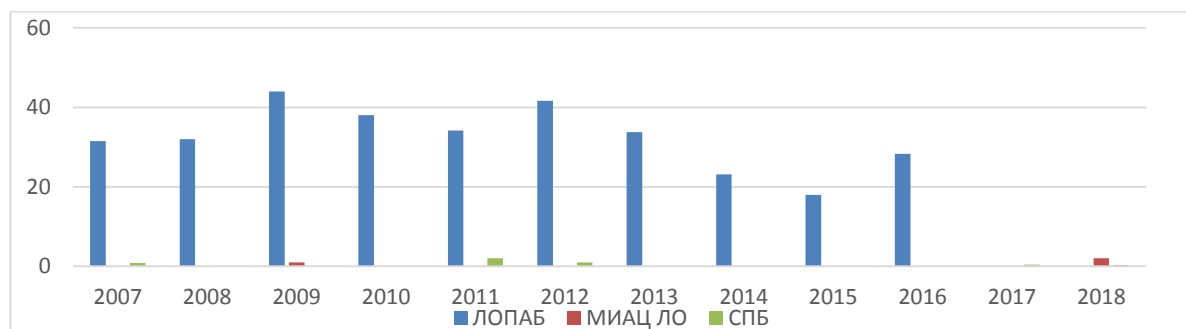


Рисунок 102 - Частота выявления (в%) ХПН/гипотрофии плода как причины перинатальной гибели плода в СПб и ЛО

По данным официальных отчетов гипотрофия плода крайне редко является причиной перинатальной гибели (не более 2% за весь период). При этом, постулат о том, что гипотрофия является основным, а возможно и единственным симптомом ХПН, делает невозможным установление реальной роли ХПН в перинатальных потерях. То есть имеет место недооценка очень важного предотвратимого механизма перинатальной (в основном, антенатальной) гибели. Недооценка гипотрофии, как причины перинатальных потерь, отчасти объясняет высокий процент диагностики внутриутробной гипоксии/асфиксии новорожденного. Крайне низкая частота гипотрофии плода заслуживает очень пристального внимания, так как ставит под сомнение общепринятое мнение (33) о том, что ХПН - причина перинатальных потерь. Возможно это связано с тем, что, как изолированная причина, ХПН далеко не всегда обуславливает перинатальную гибель. Мнение о высокой частоте данной патологии основано на гипердиагностике состояния врачом-акушером, который диагностирует «декомпенсированную ХПН» всем плодам, погибшим антенатально. В результате, с одной стороны имеет место крайне важная и жизнеугрожающая патология плацентарного комплекса, с другой стороны - немаловажная проблема гипердиагностики. Данная ситуация требует разработки системы диагностики ХПН, которая позволила бы выявлять это состояние с высокой степенью достоверности. При этом, очень опасна другая крайность – отрицание проблемы гипотрофии и ХПН на основании данных официальной статистики.

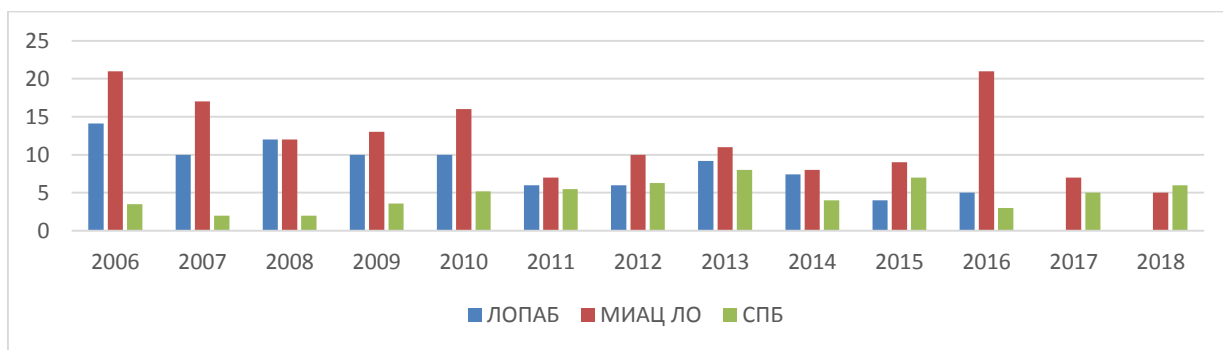


Рисунок 103 - Частота выявления (в%) СДР и ВЖК как причины перинатальной гибели плода в СПб и ЛО

ВЖК и СДР (рисунок 104) являются ведущими причинами ранней неонатальной гибели 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 СДР в перинатальную смертность был зафиксирован в 2006 и 2016 году (более 20%). В остальные годы частота встречаемости данной причины перинатальных потерь составляла от 7 до 17% без отчетливой динамики. По данным ЛОПАБ эти причины гибели новорожденных детей имели отчетливую тенденцию к снижению за период 2006-2012 годы (с 14 до 6%), затем подъем в 2013 году (9%) и постепенное снижение до 5% в 2016 году. В СПб частота СДР и ВЖК составила от 2 до 8% (максимально в 2013 году). Снизить данную патологию можно, предотвратив рождение недоношенных детей, то есть проведя профилактику преждевременных родов.

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (рисунок 104) не является ведущей причиной перинатальных потерь ни в ЛО, ни в СПб, кроме того данная патология в настоящее время является абсолютно 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 данной патологии 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, которая также должна затрагивать проблему токсического воздействия на плод (употребления алкоголя, наркотических средств, курения), которое нечасто указывается как причина перинатальной смерти, но также является предотвратимым.

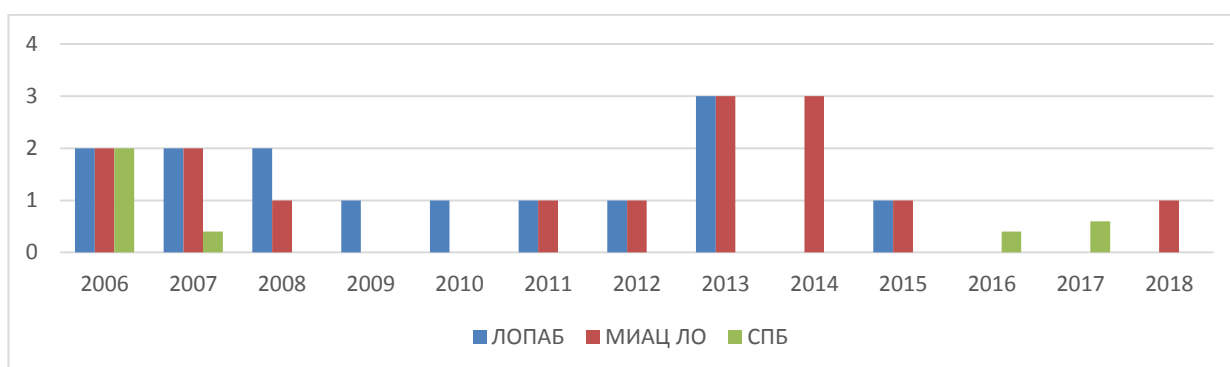


Рисунок 104 - Частота выявления гемолитической болезни плода и новорожденного (в %) в СПб и ЛО

За анализируемый период частота определения ВУИ, как причины гибели в перинатальном периоде, в СПб не имела отчетливой динамики, составляя от 1 до 12%. В ЛО статистика по данной патологии претерпела значительные изменения: за 10 лет произошло переосмысление роли ВУИ и их выявление выросло примерно в 10 раз. Именно ВУИ стали объяснять, как антенатальную, так и раннюю неонатальную гибель, что потребовало разработки и внедрения системы диагностики и лечения инфекции у пациенток из групп риска. Изменился подход к диагностике ряда состояний, появились такие диагнозы, как вирусный антральный миокардит, часто связанный с поражением водителя ритма в правом предсердии 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 ВУИ, как причины гибели в перинатальном периоде, снизилась в 3 раза. Данный факт можно объяснить введением 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 avidности, с дальнейшим (по показаниям) проведением противовирусного лечения (во II триместре беременности). В СПб данная методика диагностики, в частности прицельный осмотр области водителя ритма в правом предсердии, не внедрена, соответственно, диагностика ВУИ, в частности антрального миокардита, встречается значительно реже (рисунок 105).

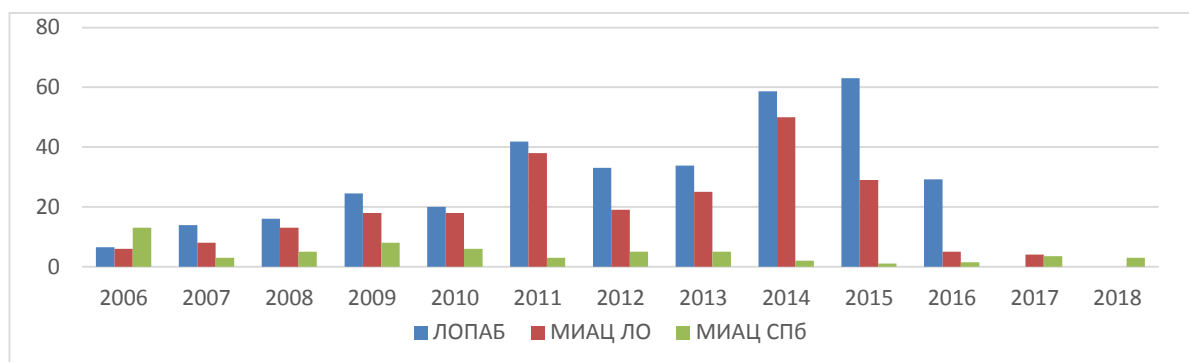


Рисунок 105 - Частота выявления ВУИ как причины перинатальной гибели плода (в%) в СПб и ЛО

В общей популяции детей, погибших перинатально, сложно оценивать вклад того или иного вируса, той или иной локализации поражения. Дело в составлении отчета: при наличии двух и более локализаций поражения и/или двух и более возбудителей, нет возможности отражать эти данные в отчете. Соответственно, чем лучше поставлена диагностика проблем, связанных с ВУИ, тем чаще в отчете указывается «Внутриутробная инфекция неуточненная». Кроме того, внутриутробная пневмония – заболевание, в этиологии которого основную роль играют инфекционные агенты - по

официальному отчету относится к группе «Респираторные нарушения», что приводит к недооценке важности инфекционного фактора. 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 «Комплексное обследование пациенток исследуемых групп на вторые-третьи сутки послеродового периода в родовспомогательном учреждении».

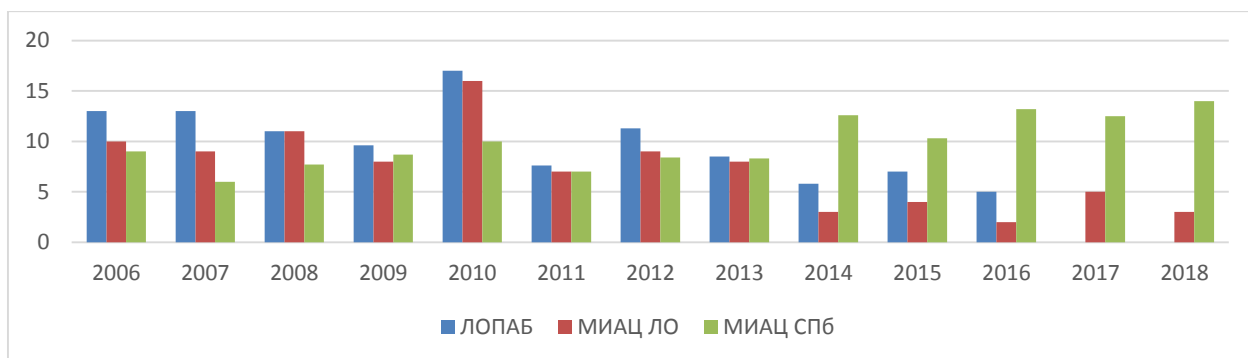


Рисунок 106 - Частота выявления ВПР и хромосомных аномалий (в%) как причины перинатальной гибели плода в СПб и ЛО

Частота ВПР и хромосомных аномалий, определенных как причина перинатальных потерь, за анализируемый период была примерно одинаковой и составляла около 10% (в ЛО 2-16%, в СПб 6-13%) (рисунок 106). Наиболее часто диагностировались ВПР ЦНС, ССС, множественные ВПР, хромосомные аномалии, такие как синдром Патау. Именно эти пороки в большинстве случаев являются летальными, тогда как, например, пороки развития ЖКТ, хоть и встречаются в популяции новорожденных детей достаточно часто, однако далеко не всегда являются причиной перинатальной гибели. Подобная ситуация может быть и с пороками сердца, не приводящими к летальным нарушениям гемодинамики: так, например, в 2016 году один из плодов, погибших антенатально от неуточненной вирусной инфекции, имел дефект межжелудочковой перегородки незначительных размеров. Возможно и

врожденный порок сердца имел вирусную этиологию, однако его роль в генезе перинатальной гибели сомнительна.

ВПР, с одной стороны, являются непредотвратимой причиной перинатальных потерь, с другой стороны, летальные ВПР 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 весом более 1000 г с несовместимыми с жизнью ВПР - голоакрания с рахисхизом. Соответственно, необходимо усовершенствование проведения ультразвуковых и биохимических скринингов.

**Резюме:**

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

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

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

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

5. Для адекватной диагностики этиологических механизмов перинатальных потерь необходимо усовершенствовать систему

гистологического исследования последа и патоморфологического исследования плода/новорожденного с использованием вирусологических и иммунологических тестов.

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

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

## **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 России существует понятие «беременность высокого риска», напрямую связанное с перинатальными потерями (260). Впервые вопрос о возможном выделении беременных группы высокого риска встал около 40 лет назад (350): социальный статус, анамнестические данные, течение беременности - все эти показатели вошли в таблицу «Факторы риска во время беременности и в родах» (рисунок 107), которой и по сей день активно пользуются врачи акушеры-гинекологи женских консультаций, 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 г. На рисунке 108 представлена выдержка из «Дополнения к акту экспертизы летального исхода ребенка» (Приложение 4 к Приказу комитета по здравоохранению ЛО №381 от 30.12.1993 г.), то есть при проведении экспертизы учитывается, как были оценены факторы пренатального, интранатального и постнатального риска. 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 всех показателей, приведенных в таблице, в баллах.

I. Социально-биологические факторы		III. Экстрагенитальные 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		обострения 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		6. Миопия и другие заболевания глаз	
	2	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		<b>IV. Осложнение беременности</b>	
<b>II. Акушерско-гинекологический анамнез</b>		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		
двух и более	7	Сумма баллов	
7. Аномалии развития у детей	3		
8. Неврологические нарушения у детей	2	<b>V. Патологические состояния плода и некоторые показатели нарушения его жизнедеятельности</b>	
9. Масса доношенных детей до 2500 г, 4000 г и более	2	1. Гипотрофия плода	
10. Бесплодие:		2. Гипоксия плода	
• 2-4 года	2		
• 5 лет и более	4	3. Содержание эстриола в суточной моче	
11. Рубец на матке после операции		менее 4,9 мг в 30 нед беременности	
12. Опухоли матки и/или яичников		менее 12 мг в 40 нед беременности	
13. Истмико-цервикальная недостаточность		4. Изменение околоплодных вод при амниокопии	
14. Пороки развития матки			
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 107 – Таблица «Оценка пренатальных факторов риска в баллах»

Пороки ребенка или плаценты \_\_\_\_\_

Угроза прерывания беременности (указать срок берем.) \_\_\_\_\_

\*\*\*стационарные кровотечения: I, II, III триместр \_\_\_\_\_

Факторы риска:

1) беременности \_\_\_\_\_ баллов

2) родов \_\_\_\_\_ баллов

3) постнатального периода \_\_\_\_\_ баллов

Роды: I период \_\_\_\_\_

      II период \_\_\_\_\_

      III период \_\_\_\_\_

Состояние ребенка: масса \_\_\_\_\_, длина \_\_\_\_\_, по Апгар \_\_\_\_\_

Рисунок 108 - Выдержка из «Дополнения к акту экспертизы летального исхода ребенка»

За 40 лет, прошедших со времени разработки исходного варианта (350) 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. 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, при анализе данной группы рисков факторов в перечень не входят: употребление наркотических препаратов, в том числе в анамнезе (многие врачи указывают данный фактор риска в графе «алкоголизм»), наличие зарегистрированного брака, постоянного официального места работы. С другой стороны, практически никто из врачей не пользуется таким фактором риска, как «эмоциональные нагрузки». Что касается роста-весовых показателей, то в настоящее время понятие «вес на 25% больше нормы» не используется (был определен дополнительно), используется показатель ИМТ.

Была проведена оценка степени риска в баллах на основании показателей таблицы «Факторы риска во время беременности и в родах» (рисунок 107) по пяти предложенным группам. Результаты оценки представлены в таблице 57.



Таблица 57. Беременные малой, средней и высокой степени риска по данным оценки по таблице

Признаки	Степень риска	Основная группа		Контрольная группа		Уровень значимости по $\chi^2$ и p
		абс	%	абс	%	
Социально-биологические факторы	малая	288	93,8%	330	92,44%	$\chi^2 = 0,48$ ; p=0,49
	средняя	19	6,2%	27	7,56%	
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
	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 были получены статистически значимые различия (таблица 58).

Таблица 58 - Статистически значимые социально-биологические факторы высокого риска перинатальных потерь

Признаки	Градации	Основная группа (n=307)	Контрольная группа (n=357)	Уровень значимости по $\chi^2$ и p
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. Реальными факторами риска перинатальных потерь являются преждевременные роды, мертворождения, рождение детей с ВПР в анамнезе. Показатели акушерско-гинекологического анамнеза, имеющие статистически значимые различия представлены в таблице 59.

Таблица 59 - Статистически значимые показатели акушерско-гинекологического анамнеза высокого риска перинатальных потерь

Признаки	Градации	Основная группа (n=307)	Контрольная группа (n=357)	Уровень значимости по $\chi^2$ и p
Преждевременные роды	не было	280 (91,2%)	347 (97,2%)	$\chi^2 = 13,4;$ $p<0,001$
	одни	21 (6,8%)	10 (2,8%)	
	двое и более	6 (2,0%)	0 (0%)	
Мертворождение	не было	285 (92,8%)	351 (98,3%)	$\chi^2 = 12,7;$ $p<0,001$
	один	22 (7,3%)	6 (17%)	
Врожденные пороки развития	нет	293 (95,4%)	351 (98,3%)	$\chi^2 = 4,69;$ $p=0,03$
	да	14 (4,6%)	6 (1,7%)	

В существующей в настоящее время таблице не учитывается ряд показателей, которые могут влиять на частоту перинатальных потерь: возраст полового дебюта, перенесенная инфекционная патология полового тракта, привычное невынашивание и т.д. С другой стороны, в 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. Пороки развития матки и ИЦН в настоящее время чаще приводят к невынашиванию беременности до сроков жизнеспособности (до 22 недель). В тех случаях, когда беременность заканчивается преждевременными родами, ребенок чаще всего, благодаря высокому уровню оказания неонатальной помощи, переживает перинатальный период. При наличии ИЦН в анамнезе разработана методика своевременной диагностики и лечения данной патологии. Соответственно, эти показатели за последние 40 лет несколько утратили свою актуальность в генезе перинатальных потерь.

На третьем этапе оценки – анализе экстрагенитальной патологии - матери статистически значимых различий расчетного балла степени риска выявлено не было. 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). Из таблицы 60 следует статистически значимая, но с точки зрения акушерской логики невероятная ситуация: миопия и другие нарушения зрения и нарушения свертываемости крови снижают риск перинатальных потерь. В результате этого те факторы, которые имеют реально высокий риск перинатальных потерь (заболевания ССС, заболевания почек, анемия), нивелируются. Если говорить о патологии ССС, то при балльной оценке, рекомендованной в таблице, пороки сердца без нарушения кровообращения (например, пролапс митрального клапана) имеют оценочный балл - 3, а ГБ 1 стадии - оценочный балл 2, такой же, как и вегетососудистая

дистония. В результате подобной оценки ГБ 2 стадии (ГБ2), которая статистически значимо чаще встречалась в основной группе, уравновешивалась вегетососудистой дистонией (ВСД) и ГБ 1 стадии (ГБ1), которые статистически значимо чаще диагностировались в контрольной. Показатели экстрагенитальной патологии матери, имеющие статистически значимые различия представлены в таблице 60.

Таблица 60 - Статистически значимые показатели экстрагенитальной патологии высокого риска перинатальных потерь

Признаки	Градации	Основная группа (n=307)	Контрольная группа (n=357)	Уровень значимости по $\chi^2$ и p
Заболевания сердечно-сосудистой системы	нет	251 (81,8%)	311 (87,1%)	$\chi^2 = 33,16$ ; p<0,001
	ГБ1 и ВСД	48 (15,6%)	28 (7,8%)	
	пороки сердца без НК	2 (0,7%)	14 (3,9%)	
	ГБ2	6 (2,0%)	-	
	пороки 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%)	
	обострение при беременности	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	выше 110	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%)	

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 принята точка зрения, что при выявлении иммуноглобулинов класса G в первой половине беременности диагностируется носительство токсоплазмоза, что не требует дальнейшего наблюдения и лечения (306). То есть в данной оценочной системе активный гепатит С и носительство иммуноглобулина класса G к *Toxoplasma gondii* имеет одинаковый балл риска перинатальных потерь.

На четвертом этапе оценки риска перинатальных потерь - анализе осложнений беременности - статистически значимых различий расчетного балла степени риска также выявлено не было.

На данном этапе оценки появляется ряд проблем, которые зачастую делают невозможным применение этого раздела врачом женской консультации - то есть данная оценка является неактуальной на амбулаторном этапе, ее необходимо переносить на этап родовспомогательного учреждения. Так с кровотечением в I половине беременности все понятно - начавшийся аборт до 22 недель, пролеченный, в том числе, в стационаре оценивается акушером-гинекологом в III триместре беременности с точки зрения перинатальных потерь. Другое дело - кровотечение во второй половине беременности, которое статистически значимо увеличивает риск перинатальных потерь. Но врач акушер-гинеколог женской консультации скорее всего оценить его не сможет, так как если это кровотечение из-за предлежания плаценты - беременная до родоразрешения будет находиться в стационаре, а если это кровотечение при преждевременной отслойке

нормально расположенной плаценты - будет проведено экстренное родоразрешение. Соответственно, в проведенном исследовании статистически значимо более высокая оценка в графе «кровотечение во II половине беременности» связана с более высокой частотой преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, которая потребовала экстренного родоразрешения. Аналогичная ситуация с пунктом «тазовое предлежание плода». С одной стороны, в группе перинатальных потерь действительно чаще встречаются роды в тазовом предлежании, с другой стороны, скорее всего это связано с тем фактом, что при преждевременных родах, особенно до 28 недель, частота тазового предлежания выше, чем при срочных. Поэтому данный параметр является интранатальным фактором риска, а не антенатальным. Также не понятно, как врач женской консультации может оценивать такой параметр как «переношенная беременность», если при тенденции к перенашиванию он обязан направить беременную в родовспомогательное учреждение. Осложнения беременности, имеющие статистически значимые различия в основной и контрольной группах, представлены в таблице 61.

Таблица 61 - Статистически значимые осложнения беременности высокого риска перинатальных потерь

Признаки	Градации	Основная группа (n=307)	Контрольная группа (n=357)	Уровень значимости по $\chi^2$ и p
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%)	

При оценке патологических состояний плода 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 гибель). Классификационные матрицы представлены в таблице 62.

Таблица 62 – Классификационные матрицы

Исход лечения	%	Перинатальная гибель плода (прогнозируемая)	Благоприятный исход (прогнозируемый)
I этап (при взятии на учет по беременности)			
Перинатальная гибель плода (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 гибель плода (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 с более высокой чувствительностью, основанной на статистически значимых факторах риска перинатальных потерь.

#### **4.2. Отбор данных, пригодных для разработки системы прогнозирования**

При анализе течения беременности, родов, послеродового периода, состояния новорожденного ребенка, особенностей строения последа пациенток основной и контрольной групп первого этапа исследования был выявлен ряд закономерностей (представлены в сводных таблицах), которые обосновывают включение определенных показателей в алгоритм прогнозирования перинатальных потерь. 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 женской консультации, во II и III триместре), а также после родоразрешения.

При постановке на учет по беременности статистически значимые различия у пациенток основной и контрольной групп имеют показатели, которые в дальнейшем могут быть использованы для прогнозирования перинатальных потерь (таблица 63).

Таблица 63 - Сводная таблица показателей для прогнозирования перинатальных потерь при постановке на учет в женской консультации

Показатели	Основная группа (n=307)	Контрольная группа (n=357)	Статистическая значимость
Брак зарегистрирован	168 (54,7%)	257 (72%)	p<0,01



Имеют постоянное место работы	184 (60,5%)	279 (78,2%)	p<0,01
Образование			$\chi^2 = 246,92$ ; p=0,001
- начальное	56 (18,6%)	-	
- среднее	194 (64,5%)	86 (24,1%)	
- высшее	51 (16,9%)	272 (75,9%)	
Избыток массы:			$\chi^2 = 35,30$ ; p=0,000
Предожирение	81 (29,2%)	55 (18,2%)	
Ожирение 1	24 (8,7%)	9 (3%)	
Ожирение 2	9 (3,3%)	3 (1,0%)	
Ожирение 3	6 (2,2%)	0%	
Патология ССС	71 (23,2%)	56 (15,7%)	p<0,05
ГБ и симптоматическая АГ	49 (16,0%)	19 (5,3%)	p<0,01
Гемоконтактные инфекции	51 (16,6%)	14 (3,9%)	p<0,01
Курение	79 (25,7%)	22 (6,2%)	p<0,01
Употребление алкоголя	7 (2,3%)	1(0,4%)	p<0,01
Употребление наркотиков	15 (4,9%)	-	p<0,01
Хроническая соматическая патология у отца ребенка	12 (3,9%)	-	p<0,01
Алкогольная зависимость у отца ребенка	1 (0,3%)	-	p<0,01
Наркотическая зависимость у отца ребенка	3 (1,0%)	-	p<0,01
Гемоконтактные инфекции у отца ребенка	9 (2,9%)	-	p<0,01
Менархе в 14 лет и старше	157 (51,1%)	135 (37,8%)	p<0,01
Возраст первого полового контакта 17 лет и менее	193 (62,9%)	80(22,4%)	p<0,01
Юные первородящие	6 (1,95%)	1 (0,3%)	p<0,01

Беременность по счету 6-я и более.	102 (33,2%)	73 (20,4%)	p<0,01
Роды по счету			$\chi^2 =$
- первые,	144(46,9%)	213 (59,7%)	23,74; p<0,001
- вторые,	101(32,8%)	120(33,6%)	
- третьи,	43 (14,0%)	23 (6,4%)	
- четвертые,	13 (4,2%)	1 (0,3%)	
- пятые и более.	4 (1,3%)	-	
2 и более аборт перед повторными родами	60 (19,5%)	28 (7,8%)	p<0,05
Преждевременные роды	27 (9,4%)	10 (2,8%)	p<0,05

Проводить прогнозирование перинатальной гибели плода акушер-гинеколог, наблюдающий пациентку, должен при взятии беременной на диспансерный учет после заполнения соответствующей медицинской документации и оформления эпикриза взятия на учет. В целом высокий риск перинатальных потерь имеют беременные, не состоящие в зарегистрированном браке; не имеющие постоянного места работы; с начальным и средним образованием; избыточной массой тела; патологией ССС, ГБ и АГ; гемоконтактными инфекциями; вредными привычками (курение, употребление алкоголя и наркотических препаратов); поздним менархе (в 14 лет и старше); ранним началом половой жизни (в 17 лет и ранее); 4-й и более беременностью, 3-ми и более родами; отягощенным акушерским анамнезом (2 и более аборта перед повторными родами, преждевременные роды); а также с наличием у отца ребенка вредных привычек (употребление алкоголя и наркотических препаратов), гемоконтактных инфекций и соматической патологии.

Во II триместре беременности для прогнозирования перинатальных потерь могут быть использованы следующие показатели, имеющие статистически значимые различия у пациенток основной и контрольной групп (таблица 64).

Таблица 64 - Сводная таблица показателей для прогнозирования перинатальной гибели плода во втором триместре беременности

Показатели	Основная группа (n=254)	Контрольная группа (n=357)	Статистическая значимость
Встали на учет до 12 недель беременности	184(59,9%)	265 (74,2%)	p<0,05
Ранний токсикоз	17 (6,7%)	12 (3,7%)	p<0,05
Гемоконтактные инфекции	58 (22,8%)	9 (2,5%)	p<0,01
Сифилис:			
- в анамнезе,	8 (3,1%)	1 (0,3%)	p<0,01
- при настоящей беременности	4 (1,6%)	1 (0,3%)	p<0,01
Резус-отрицательная принадлежность крови:			
- без титра антител,	27 (7,8%)	11 (3,1%)	p<0,01
- с наличием антител	3 (1,0%)	1 (0,3%)	p<0,01
Воспалительные генитальные заболевания	83 (32,7%)	59 (16,5%)	p<0,01
Повышения уровня билирубина и «печеночных проб»	6 (2,4%)	4 (1,1%)	p<0,01
Нарушения толерантности к глюкозе	16 (6,3%)	4 (1,1%)	p<0,01
ИЦН:	21 (8,3%)	10 (2,8%)	p<0,05
- АРП,	5 (2,0%)	5 (1,4%)	p<0,05
- циркулярный шов,	7 (2,8%)	1 (0,3%)	p<0,05
- АРП+шов	3 (1,2%)	-	p<0,05
Гипергомоцистеинемия	5 (2,2%)	-	p<0,01

ВПР плода	24 (7,8%)	3 (0,8%)	p<0,05
Маркеры хромосомных аномалий	8 (3,14%)	5 (1,4%)	p<0,05
Выявленные инфекционные агенты			$\chi^2 = 13,60$ , p<0,001
- не выявлены	148 (64,4%)	256 (71,1%)	
- один,	56 (22,1%)	76 (21,3%)	
-два,	19 (7,5%)	20 (5,6%)	
- три и более.	15 (4,8%)	5 (1,4%)	
<i>Trichomonas vaginalis</i>	15 (5,9%)	-	p<0,05
Цитомегаловирус	14 (5,5%)	4 (1,1%)	p<0,05
<i>Chlamydia trachomatis</i>	5 (2,0%)	1 (0,3%)	p<0,05
<i>Toxoplasma gondii</i>	7 (2,8%)	2 (0,6%)	p<0,05
Условно патогенные микроорганизмы	35 (13,8%)	12 (3,4%)	p<0,05

Прогнозирование перинатальной гибели плода во II триместре беременности проводит акушер-гинеколог, осуществляющий диспансерное наблюдение. Основными факторами риска перинатальных потерь 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); воспалительные заболевания полового тракта; изменения в биохимическом анализе крови (нарушение толерантности к глюкозе, гипергомоцистеинемия, повышение уровня билирубина и «печеночных проб»); ИЦН (в том числе при проведении лечения); повышенный риск рождения ребенка с хромосомными аномалиями по данным УЗИ и биохимического скрининга I и II триместров; ВПР, диагностированные при УЗИ; выявленные при беременности инфекционные агенты (2 и более, цитомегаловирусная, трихомонадная,

хламидийная, токсоплазменная инфекции, а также условно патогенная бактериальная флора цервикального канала).

Для прогнозирования перинатальных потерь в III триместре беременности можно использовать следующие показатели, имеющие статистически значимые различия у пациенток основной и контрольной групп (таблица 65).

Таблица 65 - Сводная таблица показателей для прогнозирования перинатальной гибели плода в III триместре беременности

Показатели	Основная группа (n=254)	Контрольная группа (n=357)	Статистическая значимость
Количество явок менее 7	72 (28,3%)	6 (1,7%)	p<0,01
Угроза прерывания беременности	167 (65,7%)	64 (17,9%)	p<0,01
Патологическая прибавка веса	69 (22,5%)	182 (50,9%)	p<0,01
ГБ и АГ	105 (34,3%)	97 (27,2%)	p<0,05
Отеки	81 (26,5%)	208 (58,3%)	p<0,05
Гестационная АГ			$\chi^2 = 39,85;$ p<0,001
- отсутствует	228 (74,3%)	197 (55,2%)	
- без протеинурии,	61 (19,9%)	155 (43,4%)	
- умеренно выраженная преэклампсия,	6 (2,0%)	1 (0,3%)	
- тяжелая преэклампсия	11 (3,6%)	3 (0,8%)	
Минимальный уровень гемоглобина (г/л)	111,9±1,69	118,4± 0,9	p<0,05
Анемия отсутствует	159 (56,2%)	299 (83,7%)	$\chi^2 = 106,75;$ p<0,001
- легкой степени	123 (40,1%)	57 (16%)	
- средней степени	12 (3,9%)	1 (0,3%)	
- тяжелой степени	4 (1,3%)	-	
Токсические поражения	14 (4,6%)	-	p<0,05
Острые инфекции	55 (21,7%)	38 (10,6%)	p<0,01

Обострения хронических инфекций	14 (5,5%)	5 (1,4%)	p<0,01
Аномалии количества околоплодных вод:	33 (14,3%)	20 (5,6%)	p<0,01
- многоводие,	18 (7,8%)	16 (4,5%)	p<0,01
- маловодие	15 (6,5%)	4 (1,1%)	p<0,01
Аномалии костного таза	81 (26,4%)	58 (16,3%)	p<0,05
Общеравномерносуженый таз	45 (14,7%)	36 (10,1%)	p<0,05
Поперечносуженый таз	32 (10,4%)	11 (3,1%)	p<0,05
Плоский таз	4 (1,3%)	11 (3,1%)	p<0,05

Прогнозирование перинатальных потерь в III триместре беременности проводится акушером-гинекологом, осуществляющим диспансерное наблюдение за беременной. В III триместре беременности еще раз оценивается ряд показателей, уже использованных в I и II триместрах, в связи с их повторным определением. Повторно используются следующие показатели: воспалительные заболевания полового тракта, изменения в биохимическом анализе крови (нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня билирубина и «печеночных проб», гипергомоцистеинемия); ВПР плода, диагностированные во время скринингового УЗИ в III триместре; выявленные при обследовании инфекционные агенты.

Кроме вышеперечисленных показателей неблагоприятными факторами, появляющимися в III триместре беременности и повышающими вероятность перинатальной гибели плода являются: нерегулярное наблюдение в женской консультации (количество явок менее 7); перенесенная угроза прерывания беременности; патологическая прибавка веса; артериальная гипертензия, в том числе гестационная, отеки, преэклампсия (умеренно выраженная и тяжелая); анемия (легкой, средней и тяжелой степени); токсические поражения плода; перенесенные острые инфекции и обострения хронических; аномалии количества околоплодных вод, выявленные при УЗИ в III триместре

беременности и аномалии костного таза.

Данный анализ можно проводить и при поступлении роженицы в родовспомогательное учреждение в тех случаях, когда данная оценка не была проведена в условиях женской консультации и/или факторы, повышающие риск перинатальных потерь, появились уже после проведения анализа.

Прогнозирование перинатальных потерь у родильниц можно проводить с использованием следующих признаков, имеющих статистически значимые различия у пациенток основной и контрольной групп (таблица 66).

Таблица 66 - Сводная таблица показателей возможных для прогнозирования ранних неонатальных потерь у родильниц

Показатели	Основная группа (n=307)	Контрольная группа (n= 357)	Статистическая значимость
Недоношенный срок беременности	174 (56,7%)	16 (4,5%)	p<0,05
Тазовое предлежание	35 (11,4%)	24 (6,7%)	p<0,05
Быстрые и стремительные роды	96 (45,5%)	30 (16,6%)	p<0,05
Длительность потужного периода более 15 минут	45 (21,8%)	10 (5,3%)	p<0,05
Гипотрофия новорожденного	63 (20,5%)	8 (2,2%)	p<0,05
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте	4,5±0,53	7,9±0,05	p<0,05
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте	6,1±0,51	8,9±0,05	p<0,05
Ручное/инструментальное обследование полости матки	32 (10,4%)	14 (3,9%)	p<0,01

Гемотрансфузия	8 (2,6%)	-	p<0,01
ППК доношенных новорожденных 0,12 и 0,13	25 (21,2%)	128 (38%)	p<0,01
ЛМП более 1,0	39 (29,3%)	44 (13,6%)	p<0,01
Лейкоциты более $13 \cdot 10^9$ в литре у родильницы	87 (28,4%)	77 (21,6%)	p<0,05
Тромбоциты менее $200 \cdot 10^9$ в литре у родильницы	49 (16,0%)	40 (11,2%)	p<0,05
Гемоглобин менее 150 г/л у новорожденного	25 (33,8%)	30 (8,4%)	p<0,05
Эритроциты до $4,5 \cdot 10^{12}$ в литре у новорожденного	33 (44,6%)	44 (12,3%)	p<0,05
Тромбоциты до $200 \cdot 10^9$ в литре у новорожденного	29 (39,3%)	33 (9%)	p<0,05
Глюкоза более 8 ммоль/л у новорожденного	10 (13,5%)	1 (0,3%)	p<0,05
Восходящее инфицирование	144 (46,9%)	45 (12,6%)	$\chi^2 = 110,40;$ p<0,0001
- первой степени	32 (10,4%)	25 (7,0%)	
- второй степени	37 (12,1%)	11 (3,1%)	
- третьей степени	75 (24,4%)	9 (2,5%)	
Гематогенное инфицирование	115 (37,5%)	34 (9,5%)	p<0,05
Вирусно-бактериальное инфицирование	37 (12,1%)	5 (1,4%)	p<0,0001
ХПН, всего	161 (52,4%)	103 (28,9%)	$\chi^2 = 101,65;$ p<0,0001
- компенсированная	41 (13,4%)	68 (19,1%)	
- субкомпенсированная	48 (15,5%)	33 (9,2%)	
- декомпенсированная	72 (23,5%)	2 (0,6%)	



Острая плацентарная и пуповинная недостаточность	43 (14,0%)	2 (0,6%)	p<0,05
--	------------	----------	--------

На вторые сутки жизни новорожденного после проведения клинико-лабораторных, гистологических и других исследований проводится прогнозирование ранней неонатальной смерти, для чего могут использоваться следующие показатели: недоношенная беременность/преждевременные роды; быстрые и стремительные роды; роды в тазовом предлежании; длительность потужного периоде более 15 минут; патология прикрепления плаценты/ручное обследование полости матки (отделение плаценты, выделение последа, удаление задержавшейся доли плаценты); рождение ребенка с гипотрофией; оценка по шкале Апгар на первой минуте менее 7 баллов, на пятой минуте менее 8 баллов; любые состояния матери, потребовавшие гемотрансфузии; ППК доношенных новорожденных, не составляющие 0,12 и 0,13, 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, уровень глюкозы более 8 ммоль/литр; острая плацентарная и пуповинная недостаточность, гематогенное и восходящее инфицирование по данным гистологического исследования последа.

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

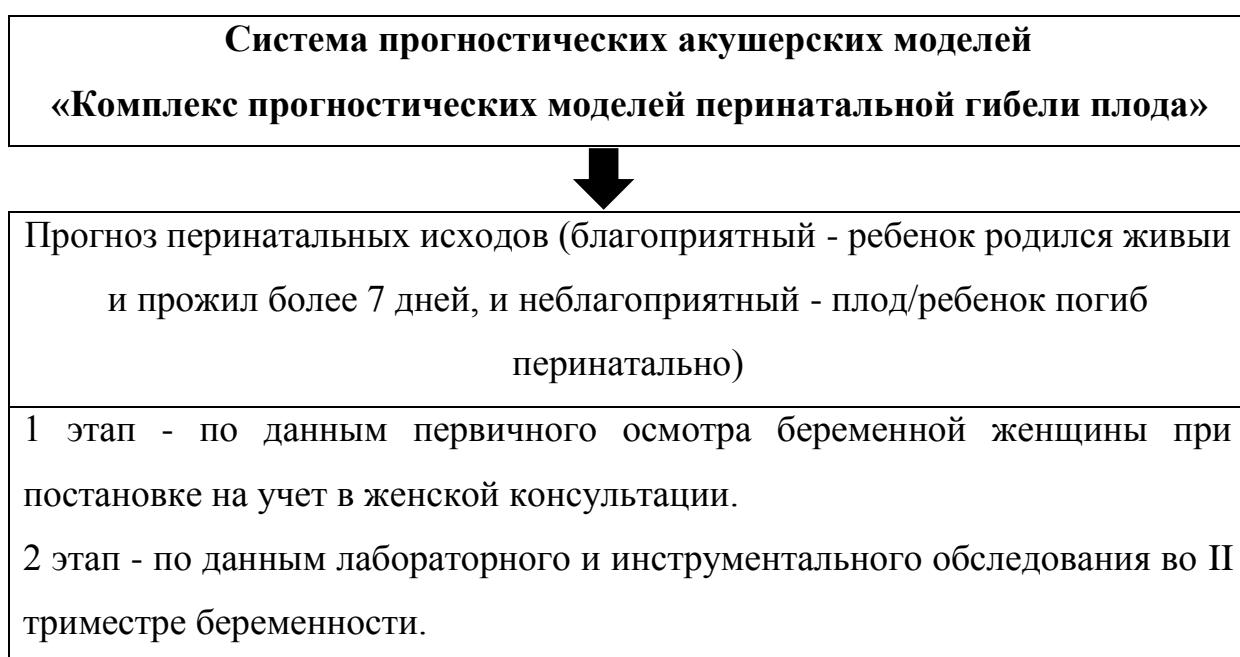
### 4.3. Методические основы моделирования

Одной из задач исследования являлась разработка системы прогностических акушерских моделей для прогнозирования перинатальных потерь: антенатальной, интранатальной гибели плода и ранней неонатальной гибели 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 клинко-лабораторных и инструментальных исследованиях, осложнений, развившихся в ходе беременности и родов, данных гистологического исследования последов после родов. Исходя из порядка обследования беременных женщин, утвержденного Приказом №572Н, объема клинко-лабораторного обследования беременных, рожениц, родильниц и новорожденных, было выделено 4 этапа прогнозирования. Структура математической прогностической акушерской модели «Комплекс прогностических моделей перинатальной гибели плода» представлена в таблице 67.

Таблица 67 - Структура системы прогностических моделей



3 этап - по данным лабораторного и инструментального обследования, анализа течения беременности в III триместре 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 определенной последовательности, представленной в таблице 68.

Таблица 68 - Алгоритм разработки комплекса прогностических моделей

1. Определение задач моделирования. Разработка логических моделей прогноза: определение прогнозируемого показателя (признака-отклика); выбор предиктных показателей (факторов-причин).

2. Формирование электронного варианта матрицы обучающей информации.

3. Первичное сжатие исходной информации посредством изучения силы и значимости связей между факторами-причинами и признаками-откликами.

4. Разработка математических моделей с помощью метода дискриминантного анализа.

5. Исследование и оценка моделей.

6. Оформление "Комплекса прогностических моделей перинатальной гибели плода" в виде самостоятельного программного продукта.

7. Разработка методических материалов по эксплуатации программного продукта "Комплекс прогностических моделей перинатальной гибели плода".

Электронный вариант матрицы обучающей информации включал данные о всех 307 случаях перинатальной гибели плода и 357 беременностях, закончившихся родами с благоприятным исходом: все 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 женской консультации 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 женской консультации 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 Приказом №572Н. 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 2 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 перинатальной гибели плода в зависимости от совокупности предиктных факторов, имеющих в распоряжении врача женской консультации 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 перинатальной гибели, низкий риск перинатальной гибели;

– факторы-причины могут оцениваться как по интервальной (количественные признаки), так и по порядковой (качественные признаки) шкале;

– распределения количественных признаков должны соответствовать или быть близкими к нормальному закону.

Последнее ограничение имеет смысл при малом числе наблюдений ( $n < 30$ ) и при недостаточной прогностической способности модели. В настоящем исследовании во всех группах число наблюдений превышало 30, соответственно данным ограничением можно пренебречь.

В результате прогнозирования для каждой группы определялась ЛДФ, которая обобщала все включенные в модель признаки. Количество таких функций определяется числом прогнозируемых групп ( $m$ ), их 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  $\frac{100 \times a}{a + b}$ ;

- специфичность  $\frac{100 \times d}{c + d}$ ;
- безошибочность  $\frac{100 \times (a + d)}{(a + b + c + d)}$ ;
- ложноотрицательный ответ (ошибка первого рода)  $\frac{100 \times b}{a + b}$ ;
- ложноположительный ответ (ошибка второго рода)  $\frac{100 \times c}{c + d}$ .

Данные для расчета перечисленных показателей берутся из таблицы – классификационной матрицы. Макет классификационной матрицы представлен в таблице 69.

Таблица 69 - 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 перинатальной гибели плода», 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. Для подтверждения работоспособности модели

проведена её верификация на контрольной выборке.

#### **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 307 женщинах с перинатальными потерями и 357 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  $p < 0,05$ . Расчет коэффициентов корреляции и уровней их значимости осуществлялся с помощью модуля Correlation matrices пакета программ Statistica for Windows. 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 женской консультации при взятии на диспансерный учет по беременности. После логического отбора из матрицы исходных данных к анализу с помощью математических методов было выделено 70 показателей. Результаты расчетов коэффициентов корреляции и уровни их значимости приведены в таблице 70.

Таблица 70 - Оценка связи перинатальных исходов с показателями, регистрируемыми при взятии на учет по беременности в женской консультации

Наименование фактора-причины	Перинатальная гибель:	
	выжил-умер	
	Критерий Пирсона	
	r	p-level
Первородящие старшего возраста	0,20	0,000
Повторнородящие старшего возраста	0,06	0,107
Юные первородящие	-0,08	0,035
Регистрация брака	0,18	0,000
Работают	0,49	0,000
Уровень образования	0,61	0,000
Соматическая патология и вредные привычки у мужа	-0,08	0,000
Курение	-0,77	0,000
Употребление алкоголя и наркотических препаратов	-0,19	0,000
Недостаток веса	0,04	0,322

Норма веса	0,19	0,000
Предожирение	-0,13	0,002
Ожирение всего	-0,45	0,011
Ожирение 1	-0,12	0,003
Ожирение 2	-0,08	0,057
Ожирение 3	-0,11	0,010
Наличие ожирения различной степени	-0,18	0,000
Менархе в возрасте старше 14 лет	-0,01	0,013
Половой дебют ранее 17 лет	0,32	0,000
Нарушение менструального цикла	0,05	0,242
Неинфекционная генитальная патология	0,15	0,000
Хронический аднексит	-0,04	0,310
Эктопия шейки матки	0,14	0,000
Инфекционная генитальная патология	0,42	0,002
Лечение ЭШМ	0,11	0,003
Гинекологические операции	0,24	0,000
Бесплодие	0,07	0,056
Отягощенный акушерский анамнез	-0,03	0,389
Аборт до первых родов	0,06	0,102
2 и более абортов до повторных родов	-0,17	0,000
Внематочная беременность	0,08	0,038
Несостоявшийся выкидыш	0,01	0,823
Самопроизвольный выкидыш	-0,06	0,113
Преждевременные роды	-0,14	0,000
Рождение детей с ВПР	0,02	0,691
Осложнения беременности	-0,02	0,545
Осложненные роды	-0,03	0,440
Перинатальная гибель в анамнезе	-0,05	0,223

Оперативное родоразрешение	0,03	0,454
Патология сердечно-сосудистой системы	-0,09	0,014
ГБ и симптоматическая АГ	-0,37	0,000
Патология ЛОР-органов	0,17	0,000
Хронический тонзиллит	0,34	0,000
Патология ЖКТ и печени	0,14	0,000
Перенесенный гепатит А	0,00	0,968
Патология мочевыделительной системы	0,09	0,010
Хронический пиелонефрит	0,01	0,858
Сахарный диабет	-0,06	0,129
Патология щитовидной железы	0,15	0,000
Аллергические заболевания	0,08	0,033
Заболевания кожи	0,10	0,009
Ревматические болезни	0,04	0,296
Травмы	0,05	0,168
Сотрясение головного мозга	0,55	0,159
Травмы таза	0,05	0,238
Опухоли	0,09	0,025
Заболевания сосудов	0,18	0,000
Патология гемостаза	0,19	0,000
Патология периферических нервов	0,12	0,003
Патология головного мозга и психиатрическая патология	0,02	0,625
Патология зрения	0,19	0,000
Перенесенные операции	0,02	0,645
Гемоконтактные инфекции	-0,21	0,000
"Здоровы"	0,18	0,000
	Критерий Спирмена	

	R	p-level
Вес до беременности	-0,36	0,001
ИМТ до беременности	-0,33	0,000
Возраст менархе	-0,44	0,001
Возраст полового дебюта	0,55	0,000
Порядковый номер беременности	-0,44	0,000
Порядковый номер родов	-0,41	0,000
Генитальные инфекции (количество)	0,69	0,002

Все показатели (47 факторов-причин), 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. Особенности течения беременности и наблюдения, данные лабораторного и инструментального обследования с расчетом коэффициентов корреляции и уровня их значимости представлены в таблице 71.

Таблица 71 - Оценка связи перинатальных исходов с показателями, регистрируемыми в 22 недели беременности в женской консультации

Наименование фактора-причины	Перинатальная гибель: выжил-умер	
	Критерий Пирсона	
	r	p-level
Встали на учет до 12 недель беременности	0,15	0,000
ГБ и АГ	-0,38	0,000
Ранний токсикоз	-0,08	0,046

Гемоконтактные инфекции	-0,45	0,000
Сифилис	-0,14	0,001
Резус-отрицательная принадлежность крови	-0,33	0,001
Воспалительные заболевания полового тракта	-0,39	0,000
Повышения уровня билирубина и «печеночных проб»	-0,05	0,034
Нарушения толерантности к глюкозе	-0,34	0,000
Истмико-цервикальная недостаточность	-0,32	0,002
Акушерский разгружающий пессарий	-0,09	0,017
Циркулярный шов на шейке матки	-0,01	0,794
АРП и циркулярный шов на шейке матки	-0,07	0,059
Гипергомоцистеинемия	-0,08	0,037
Патологические значения биохимического скрининга I и II триместра	-0,05	0,034
ВПП плода	-0,38	0,000
<i>Trichomonas vaginalis</i>	-0,39	0,000
<i>Cytomegalovirus</i>	-0,13	0,002
<i>Chlamydia trachomatis</i>	-0,08	0,027
<i>Toxoplasma gondii</i>	-0,09	0,013
Условно патогенные микроорганизмы	-0,39	0,000
	Критерий Спирмена	
	R	p-level
Срок постановки на учет по беременности	0,35	0,000

Во II триместре беременности оценка риска перинатальной гибели 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

диагностированы соматическая патология, в том числе АГ и/или ГБ, гемоконтактные инфекции 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 женской консультации.

Третий этап прогнозирования проводился в III триместре беременности: в 32-34 недели в женской консультации 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 15 (представлены в таблице 72).

Таблица 72 - Оценка связи перинатальных исходов с показателями, регистрируемыми в III триместре беременности в женской консультации и родовспомогательном учреждении

Наименование фактора-причины	Перинатальная гибель: выжил-умер	
	Критерий Пирсона	
	R	p-level
Состояли на учете по беременности	0,26	0,000
Встали на учет до 12 недель беременности	0,42	0,012
Патологическая прибавка веса	-0,58	0,044
Аномалии костного таза	-0,39	0,018
Угроза прерывания беременности	-0,50	0,000
ГБ и АГ	-0,41	0,015
Преэклампсия	-0,53	0,000
Анемия беременных	-0,33	0,000
Токсические поражения	-0,12	0,010

Острые инфекции	-0,43	0,006
Обострение хронических инфекций	-0,12	0,010
Маловодие/многоводие	-0,42	0,011
	Критерий Спирмена	
	R	p-level
Срок постановки на учет по беременности	0,45	0,000
Количество посещений женской консультации	0,38	0,044
Минимальный уровень гемоглобина за время беременности	0,52	0,000

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 36 недель беременности в женской консультации и при поступлении на роды в родовспомогательное учреждение.

Четвертый этап прогнозирования проводился в родовспомогательном учреждении на 2 сутки жизни новорожденного. К этому моменту были проведены необходимые исследования, в том числе гистологическое исследование последа, которое, в случае высокого риска внутриутробной гибели хотя бы на одном этапе, проводится в экстренном порядке. После проведения корреляционного анализа из 33 показателей из матрицы исходных данных (глава 2.1.4) к анализу с помощью математических методов было привлечено 28 (представлены в таблице 73).

Таблица 73 - Оценка связи перинатальных исходов с показателями, регистрируемыми в послеродовом периоде

Наименование фактора-причины	Перинатальная гибель: выжил-умер	
	Критерий Пирсона	
	r	p-level

Недоношенная беременность/преждевременные роды	0,58	0,000
Тазовое предлежание	-0,20	0,000
Гипотрофия новорожденного	-0,49	0,000
Ручное/инструментальное обследование полости матки	-0,13	0,001
Гемотрансфузия	-0,10	0,009
Нормальное строение плаценты	-0,51	0,000
Восходящее инфицирование	-0,40	0,000
Гематогенное инфицирование	-0,33	0,000
Хроническая плацентарная недостаточность	-0,24	0,000
ХПН, субкомпенсированная	-0,40	0,012
ХПН, декомпенсированная	-0,36	0,000
Изолированная ХПН	0,14	0,000
Острая плацентарная и пуповинная недостаточность	-0,57	0,000
	Критерий Спирмена	
	R	p-level
Срок беременности в неделях	0,51	0,000
Вес доношенных новорожденных	0,82	0,000
Рост доношенных новорожденных	0,59	0,000
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте	0,53	0,000
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте	0,35	0,000
Вес плаценты	0,27	0,000
Вес плаценты доношенных новорожденных	0,17	0,000
ППК	-0,18	0,000
ЛМП	-0,86	0,000
Лейкоциты родильницы, *10 <sup>9</sup> в литре	-0,55	0,000
Тромбоциты родильницы, *10 <sup>9</sup> в литре	0,43	0,000
Гемоглобин у ребенка, г/л	0,12	0,000
Эритроциты у ребенка, *10 <sup>12</sup> в литре	0,27	0,000



Тромбоциты у ребенка, *10 <sup>9</sup> в литре	0,04	0,000
Глюкоза у ребенка, ммоль/л	-0,78	0,000

Все признаки, с которыми выявлена статистически значимая ( $p < 0,05$ ) связь отобраны для построения математических моделей прогноза ранней неонатальной смерти на этапе 2 суток жизни новорожденного.

**Резюме:** анализ связей перинатальной гибели плода 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. Из результатов изучения связей следует, что объективные данные, выявляемые при диспансерном наблюдении беременной в различные сроки беременности и при оказании акушерской помощи роженице, родильнице и новорожденному в родовспомогательном учреждении до и после родоразрешения, имеют умеренную и сильную статистически значимую связь с перинатальной гибелью плода.

#### **4.5. Прогнозирование перинатальной гибели плода по вариантам выжил - умер**

С учетом реальных практических потребностей, прогноз перинатальной гибели плода строился в соответствии с определенными этапами диспансерного наблюдения беременных женщин, а также ведения беременных, рожениц, родильниц и новорожденных в родовспомогательных учреждениях. На основании проведенной работы методом дискриминантного анализа была создана модель прогнозирования перинатальной гибели плода. При создании модели были выделены 4 этапа:

1. Прогноз перинатальной гибели плода на этапе взятия на диспансерный учет по беременности в женской консультации.
2. Прогноз перинатальной гибели плода в 22 недели беременности.
3. Прогноз перинатальной гибели плода в 34 недели беременности в женской консультации или при поступлении в родовспомогательное учреждение для родоразрешения.
4. Прогноз ранней неонатальной гибели новорожденного на вторые сутки внеутробной жизни.

#### **4.5.1. Прогноз перинатальной гибели плода на этапе взятия на диспансерный учет по беременности в женской консультации**

Прогноз перинатальной гибели плода при постановке на диспансерный учет по беременности в женской консультации по сути 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 70 показателей, определяемых всем беременным при первом обращении в женскую консультацию, в обучающую матрицу было внесено 47. После логического анализа и анализа связей исходных данных с помощью корреляционного анализа для дальнейшего исследования было отобрано 9, которые имели умеренную и сильную ( $0,37 < r < 0,77$ ) статистически значимую ( $p < 0,01$ ) корреляционную связь с перинатальной гибелью плода (таблицы 119 и 120). 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 женскую консультацию в любом сроке беременности, а при необходимости и при первой встрече акушера-гинеколога с

роженницей/родильницей, без использования клинико-лабораторных и инструментальных исследований, она является статистически значимой ( $p < 0,001$ ) и обладает высокой прогностической способностью (81,6%). Классификационная матрица, с результатами классификации беременных женщин по данным обучающей информации и соотношение этой классификации с перинатальными исходами, представлены в таблице 74. В группе женщин, родивших новорожденных с благоприятным перинатальным исходом (контрольная группа), 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 80,9% (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 74 - Классификационная матрица I этапа

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

Признаки, включенные в линейную дискриминантную модель прогнозирования перинатальной гибели плода на этапе взятия беременной на

диспансерный учет в женской консультации (этап I) представлены в таблице 75.

Таблица 75 - 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	9,468	12,527	0,000000
Половой дебют	В годах	X2	3,554	3,858	0,000001
ГБ и АГ	Нет - 0, есть - 1	X3	-0,063	-1,582	0,000045
Брак	Нет - 0, есть - 1	X4	3,456	4,440	0,000822
Масса тела	В кг	X5	0,345	0,321	0,005394
Менархе	В годах	X6	8,104	7,846	0,007441
Работа	Нет - 0, да - 1	X7	-1,570	-2,410	0,022711
Курение	Нет - 0, есть - 1	X8	5,216	4,530	0,031768
Роды	По счету	X9	1,517	1,283	0,045088
Constant			- 110,456	- 117,651	

Пояснения к таблице 75:

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

X3 - ГБ и/или АГ в анамнезе,

X4 - только официально зарегистрированный в органах ЗАГС брак,

X7 - наличие официального места работы,

X8 - систематическое курение в любом количестве,

X9 - настоящие роды по счету.

Результатом проведенного дискриминантного анализа является оценка полученных при анализе коэффициентов математической модели - линейной дискриминантной функции (ЛДФ). 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:

$$\text{ЛДФ1} = 9,468 * X_1 + 3,554 * X_2 - 0,063 * X_3 + 3,456 * X_4 + 0,345 * X_5 + 8,104 * X_6 - 1,57 * X_7 + 5,216 * X_8 + 1,517 * X_9 - 110,456$$

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

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

Таким образом, дискриминантная модель прогноза перинатальных исходов по данным первичного осмотра при взятии на диспансерный учет по беременности в женской консультации, основанная на 9 простейших анамнестических и клинических признаках, является статистически значимой ( $p < 0,001$ ) и обладает высокой информационной способностью (81,62%).

#### **4.5.2. Прогноз перинатальной гибели плода на этапе диспансерного учета в женской консультации в сроке 22 недели беременности**

Прогноз перинатальной гибели плода в 22 недели беременности проводится акушером-гинекологом женской консультации по месту диспансерного наблюдения и строится на основании результатов проведенного к данному сроку обследования, регламентированного руководящими документами Минздрава России, а также осложнений, которые

развиваются в первой половине беременности и могут быть оценены к данному сроку. Все результаты обследования, особенности течения беременности и соматического статуса беременной, осложнения беременности заносятся в обменную карту и могут быть оценены любым акушером-гинекологом, осуществляющим прием беременной в сроке 22 недели.

Из 35 показателей, определяемых к сроку 22 недель беременности, в обучающую матрицу были включены 22, после логического анализа и анализа связей исходных данных с помощью корреляционного анализа для дальнейшего исследования осталось 20, которые имели умеренную ( $0,32 < r < 0,45$ ) статистически значимую ( $p < 0,01$ ) корреляционную связь с перинатальной гибелью плода. После пошагового дискриминантного анализа с помощью модуля Discriminant Analysis ППП Statistica for Windows они были включены в полученную математическую модель (таблицы 75 и 76).

Данная модель построена на основе 9 клинико-лабораторных признаках и результатах инструментального обследований, проводимых в течение первой половины беременности. Модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ) и обладает умеренно высокой прогностической способностью (74,62%). Классификационная матрица для второго этапа прогнозирования и соотношение этой классификации с перинатальными исходами, представлены в таблице 75. Из таблицы 75 следует, что специфичность предлагаемой модели высокая, она составляет 88,83%; чувствительность модели - 66,4%.

Таблица 75 - Классификационная матрица (II этап)

Исход лечения	%	Перинатальная гибель плода (прогнозируемая)	Благоприятный исход (прогнозируемый)
Перинатальная гибель плода (истинный)	66,40	166	109

Благоприятный исход (истинный)	88,83	18	306
Всего:	74,62	184	415

Признаки, включенные в линейную дискриминантную модель прогнозирования перинатальной гибели плода на этапе диспансерного учета в женской консультации в 22 недели беременности (II этап) представлены в таблице 76.

Таблица 76 - 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
ВПР	Нет-0, есть - 1	X1	3,806	0,552	0,000000
Инфекц. патология полового тракта	Нет-0, есть - 1	X2	1,920	0,963	0,000045
Трихомониаз	Нет-0, есть - 1	X3	3,480	0,212	0,000000
Гемоконтактные инфекции	Количество	X4	2,099	0,3978	0,000000
ГБ и АГ	Нет-0, есть - 1	X5	2,001	0,637	0,000032
УПМО	Нет-0, есть - 1	X6	1,592	0,265	0,000425
Отрицательный резус-фактор	Нет-0, есть - 1	X7	2,044	0,526	0,000112
ИЦН	Нет-0, есть - 1, шов на шейке матки - 2, АРП - 3, шов и АРП - 4	X8	0,800	0,189	0,001155
Нарушения углеводного обмена	Нет-0, есть - 1	X9	2,109	0,309	0,001177
Constant			-2,149	-0,666	0,000005

Пояснения к таблице 76:

X1 - ВПР плода по данным УЗИ в I и/или II триместре беременности, данным других неинвазивных/инвазивных исследований;

X2 - наличие инфекционной патологии полового тракта (вагинит, вульвовагинит, эндоцервицит, бактериальный вагиноз, любое специфическое воспаление вышеперечисленных локализаций);

X4 - количество выявленных на момент наблюдения гемоконтактных инфекций;

X5 - наличие любого заболевания, которое сопровождается синдромом АГ по заключению терапевта или другого профильного специалиста;

X6 - условно-патогенная и патогенная микрофлора по данным бактериоскопического исследования отделяемого влагалища и цервикального канала, вирусологического и бактериологического исследования содержимого цервикального канала;

X7 - отрицательный резус-фактор у беременной вне зависимости от резус-фактора супруга/отца ребенка, вне зависимости от наличия/отсутствия антител, профилактической вакцинации и т.д.;

X8 - наличие диагностированной любым методом ИЦН, наложенного шва на шейку матки, АРП любой конструкции, установленного в любом сроке к моменту заполнения данной формы, в том числе и в анамнезе (то есть удаленных) к моменту заполнения данной формы;

X9 - любое нарушение углеводного обмена.

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

$$\text{ЛДФ1} = 3,806 * X1 + 1,92 * X2 + 3,48 * X3 + 2,099 * X4 + 2,001 * X5 + 1,591 * X6 + 2,044 * X7 + 0,799 * X8 + 2,109 * X9 - 2,149$$

$$\text{ЛДФ2} = 0,552 * X1 + 0,963 * X2 + 0,212 * X3 + 0,398 * X4 + 0,637 * X5 + 0,265 * X6 + 0,526 * X7 + 0,189 * X8 + 0,309 * X9 - 0,666$$

Расчет риска проводится аналогично первому этапу.

Таким образом, дискриминантная модель прогноза перинатальных исходов по данным диспансерного наблюдения по беременности в первой половине (до 22 недель), основанная на 9 признаках, является статистически



значимой ( $p < 0,0001$ ) и обладает достаточно высокой информационной способностью (74,6%).

#### **4.5.3. Прогноз перинатальной гибели плода в III триместре беременности в женской консультации или при поступлении в родовспомогательное учреждение для родоразрешения**

Прогноз перинатальной гибели плода в III триместре беременности или в любом сроке беременности более 24 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 35 показателей, определение которых целесообразно в доношенном сроке беременности (глава 2.1.3) в обучающую матрицу были включены 15. После логического анализа и анализа связей исходных данных с помощью корреляционного анализа для дальнейшего исследования осталось 12, которые имели умеренную ( $0,33 < r < 0,58$ ) статистически значимую ( $p < 0,01$ ) корреляционную связь с перинатальной гибелью плода. После пошагового дискриминантного анализа с помощью модуля Discriminant Analysis ППП Statistica for Windows они были включены в полученную математическую модель. Модель построена на основе 6 показателей является статистически значимой ( $p < 0,001$ ) и обладает высокой прогностической способностью (79,7%). Классификационная матрица III этапа прогнозирования представлена в таблице 77. Из таблицы 77 следует, что предлагаемая модель обеспечивает высокую специфичность в 85% и чувствительность – в 75,5%.

Таблица 77 - Классификационная матрица (этап 3)

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

Признаки, включенные в линейную дискриминантную модель прогнозирования перинатальной гибели плода на третьем этапе представлены в таблице 78.

Таблица 78 - Признаки, включенные в линейную дискриминантную модель  
(III этап)

Признаки, включенные в модель	Градации, единицы измерения	Код	Значение коэфф. ЛДФ 1	Значение коэфф. ЛДФ 2	Статист значим
Угроза прерывания беременности	0 – не было, 1–единичная, 2– 2-3 раза, 3– множественная	X1	1,261	0,350	0,000000
Выполнено посещений	раз	X2	0,580	0,860	0,000000
Анемия беременной	0–нет, 1–легкой, 2– средней степени тяжести, 3–тяжелая	X3	1,659	0,081	0,000000
Постановка на учет до 12 недель	Нет – 0, да – 1	X4	1,292	0,069	0,000143
Степень преэклампсии	0 – нет, 1 – средней степени тяжести, 2 - тяжелая	X5	2,205	0,993	0,001315

Аномалии таза	Нет – 0, есть – 1	X6	1,407	2,014	0,031813
Constant			-5,283	-6,77	

Пояснения к таблице 78:

X1 – диагноз «угроза прерывания беременности» по результатам анализа обменной карты и другой документации, вне зависимости от проводимого лечения и необходимости в госпитализации;

X2 – выполнено всего визитов к акушеру-гинекологу в по месту диспансерного наблюдения беременной женщины;

X3 - нормальный минимальный уровень гемоглобина при беременности – 120 г/л, при уровне гемоглобина больше или равном нормальному анемия отсутствует, анемия легкой степени диагностируется при уровне гемоглобина 90–119 г/л, средней тяжести 70–89 г/л, тяжелая – менее 70 г/л;

X5 – преэклампсия умеренно выраженная (1), тяжелая и эклампсия (2);

X6 – нормальные минимальные размеры наружного костного таза при стандартном измерении: *Distantia spinarum* 25 см, *Distantia cristarum* 28 см, *Distantia trochanterica* 31 см, *Conjugata externa* 21 см, *Conjugata vera* 12 см (вычисляется после определения индекса Соловьева по формуле *Conjugata externa* – 9 см, если Индекс Соловьева 14 см, 10 см, если индекс Соловьева 15 см и более, 8 см, если индекс Соловьева 13 см и менее); общеравномерносуженый таз (ОРСТ) – диагностируется при уменьшении всех размеров таза на 1 см и более; поперечносуженый таз – при снижении поперечных размеров (*Distantia spinarum*, *Distantia cristarum*, *Distantia trochanterica*) на 1 см и более при нормальных размерах *Conjugata externa*, *Conjugata vera* при этом может быть уменьшена за счет индекса Соловьева, который в данном случае составляет более 15 см; плоский таз – при уменьшении размеров *Conjugata externa* и *Conjugata vera* на 1 см и более в сочетании с нормальными значениями поперечных размеров (*Distantia*

spinarum, Distantia cristarum, Distantia trochanterica).

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

$$\text{ЛДФ1} = 1,261 * X_1 + 0,58 * X_2 + 1,659 * X_3 + 1,292 * X_4 + 2,205 * X_5 + 1,407 * X_6 - 5,283$$

$$\text{ЛДФ2} = 0,35 * X_1 + 0,86 * X_2 + 0,081 * X_3 + 0,069 * X_4 + 0,993 * X_5 + 2,014 * X_6 - 6,77$$

Расчет риска: сравнение показателей ЛДФ1 и ЛДФ2 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".

Таким образом, дискриминантная модель прогноза перинатальных исходов по данным анализа течения беременности в III триместре беременности в женской консультации или в родовспомогательном учреждении при поступлении на родоразрешение, основанная на 6 признаках, является статистически значимой ( $p < 0,0001$ ) и обладает высокой информационной способностью (79,7%).

#### **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 перинатальной гибели хотя бы на одном из этапов прогнозирования.

Из 33 показателей, определяемых родильницам и новорожденным (по показаниям) в родовспомогательном учреждении (глава 2.1.4), в обучающую матрицу включены 28. После логического анализа и анализа связей исходных данных с помощью корреляционного анализа для дальнейшего исследования

отобраны 6, которые имели умеренную ( $0,36 < r, R < 0,58$ ), статистически значимую ( $p < 0,01$ ) корреляционную связь с перинатальной гибелью плода. После пошагового дискриминантного анализа они были включены в полученную математическую модель. Модель, построенная на основе 6 признаков, является статистически значимой ( $p < 0,001$ ) и обладает высокой прогностической способностью (94,6%). Классификационная матрица представлена в таблице 79: прогностическая модель обладает высокой специфичностью - 99,72% и средней чувствительностью - 69,33%.

Таблица 79 - Классификационная матрица IV этапа

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

Признаки, включенные в линейную дискриминантную модель прогнозирования ранней неонатальной гибели на вторые сутки внеутробной жизни, представлены в таблице 80.

Таблица 80 - 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

Оценка по шкале Апгар на 5 минуте	В баллах	X1	5,909	11,144	0,000000
Тазовое предлежание	Нет – 0, да – 1	X2	0,192	-11,646	0,000024
Ручное обследование полости матки	Нет – 0, да – 1	X3	1,463	-7,358	0,001476
Гипотрофия плода	Нет – 0, да – 1	X4	4,622	-2,430	0,011677
Уровень лейкоцитов в крови у роженицы	В ед*10 <sup>9</sup>	X5	0,773	0,542	0,017484
Декомпенсированная ХПН	Нет – 0, да – 1	X6	0,394	-3,951	0,018308
Constant			-22,579	-52,222	

Пояснения к таблице 80:

X1 – оценка по шкале Апгар на пятой минуте жизни ребенка, определенная врачом–неонатологом;

X2 – роды в тазовом предлежании вне зависимости от метода родоразрешения;

X3 – ручное или инструментальное обследование полости матки у роженицы и роженицы в раннем и позднем послеродовом периоде вне зависимости от показаний;

X4 – гипотрофия плода по данным сигмальных или центильных таблиц;

X5 - максимальный уровень лейкоцитов в периферической крови роженицы/рожденицы во время родов и первых 2 суток послеродового периода;

X6 – декомпенсированная ХПН по данным гистологического исследования послета.

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

$$\text{ЛДФ1} = 5,909 * X1 + 0,192 * X2 + 1,463 * X3 + 4,622 * X4 + 0,773 * X5 + 0,394 * X6 - 22,579$$

$$\text{ЛДФ2} = 11,144 * X_1 - 11,646 * X_2 - 7,358 * X_3 - 2,43 * X_4 + 0,542 * X_5 - 3,951 * X_6 - 52,222$$

Расчет риска проводится при сравнении показателей ЛДФ1 и ЛДФ2 аналогично предыдущим этапам.

Дискриминантная модель прогноза ранней неонатальной гибели основанная на 6 параметрах, является статистически значимой ( $p < 0,001$ ) и обладает высокой информационной способностью (94,6%).

Жизнеспособность модели была проверена на экзаменационной выборке – пациентках, родоразрешенных в родильных домах Всеволожского и Гатчинского районов ЛО, в родильных домах №№16, 9 и 2 СПб, а также в клиниках акушерства и гинекологии ВМедА имени С.М. Кирова и ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. При использовании статистической математической модели прогнозирования перинатальных потерь у пациенток экзаменационной выборки она явилась статистически значимой ( $p < 0,001$ ) и показала следующую прогностическую способность:

- на первом этапе: прогностическая способность 79,3%, чувствительность - 77,3%; специфичность - 82%,

- на втором этапе: прогностическая способность 77,7%, чувствительность - 76%; специфичность - 79%,

- на третьем этапе: прогностическая способность 85,7%, чувствительность – 89,3%; специфичность - 82%,

- на четвертом этапе: прогностическая способность 75%, чувствительность – 81%; специфичность - 73%.

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

Excel. Использование модели возможно в женской консультации по месту диспансерного наблюдения беременной и в родовспомогательном учреждении, куда беременная/роженица поступает для родоразрешения.

**Резюме:** прогнозирование перинатальной гибели плода при одноплодной беременности проводится за время наблюдения по беременности и родам 4 раза: при постановке на диспансерный учет по беременности, в 22 недели, в 32-34 недели беременности (или при поступлении на родоразрешение вне зависимости от срока), на вторые сутки жизни новорожденного. 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 достаточно высокой информационной способностью (74,6–94,6%), и являются статистически значимыми ( $p < 0,001$ ). Работоспособность модели проверена на экзаменационной выборке.

Использование модели возможно в женской консультации по месту диспансерного наблюдения беременной и в родовспомогательного учреждения, куда беременная/роженица поступает для родоразрешения. Причем, у беременной, не состоявшей на учете в женской консультации и поступающей в родовспомогательное учреждение для лечения и/или родоразрешения, целесообразно одновременно оценивать как этап III (или этап IV), так и этапы I и II, что позволит получить больше информации для прогнозирования риска перинатальных потерь.



## **ГЛАВА 5. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ХПН**

### **5.1. Возможности пренатальной ультразвуковой диагностики ХПН**

По данным, представленным в главе 2.1.4, декомпенсированная ХПН в 40 раз чаще встречается у пациенток основной группы (различия статистически значимы), тогда как компенсированная ХПН статистически значимо чаще встречается в контрольной группе. В дискриминантную модель прогнозирования ранней неонатальной смерти плода на вторые сутки жизни новорожденного (IV этап) включена, наряду с другими признаками, декомпенсированная ХПН. То есть, декомпенсированная ХПН повышает риск перинатальных потерь.

Окончательный диагноз ХПН устанавливается после родоразрешения при гистологическом исследовании последа. Однако встает вопрос: можно ли установить наличие ХПН во время беременности, тем самым снизив вероятность перинатальной гибели плода. Примером может быть отношение к родам в тазовом предлежании: ведение их через естественные родовые пути целесообразно при ряде условий (нормальные размеры таза у матери, срок беременности более 32 недель, предполагаемые размеры плода не более 3800 г, отсутствие выраженной акушерской и экстрагенитальной патологии и т.д.). Аналогично может формулироваться и план ведения родов у беременной с высоким риском перинатальных потерь - при наличии ХПН ведение родов через естественные родовые пути нецелесообразно.

У пациенток третьего этапа исследования во время УЗИ в III триместре было проведено определение предполагаемых размеров плода (и диагностика гипотрофии), оценка структуры плаценты, ее размеров, количества околоплодных вод и выявления недостаточности кровообращения (НК) по данным доплерометрического исследования кровотока в плодово-плацентарном и маточно-плацентарном бассейнах. Частота диагностики ХПН во время беременности в основной и контрольной группах статистически значимо не различалась (глава 2.1.3). Наиболее вероятно, что это связано с

отсутствием четких критериев диагностики данного состояния, что ведет как гипо-, так и к гипердиагностике (глава 2.2). Соответственно, необходима разработка четких критериев диагностики суб- и декомпенсированной стадий ХПН, которые позволят, с одной стороны, избежать гипердиагностики и неоправданного лечения, с другой стороны, своевременно закончить беременность для предотвращения перинатальной гибели плода.

При применении метода дискриминантного анализа была поставлена задача определения роли каждого фактора, используемого для выявления ХПН во время скринингового УЗИ в III триместре беременности, а именно: изменение толщины плаценты (увеличение или уменьшение), нарушение темпов созревания плаценты (опережение или отставание), появление структурных изменений плаценты (расширений МВП, кальцификатов, фибриноида), изменение количества околоплодных вод (много- и маловодие), гипотрофия плода и недостаточность кровообращения при доплерометрии (глава 2.3). То есть, необходимо определить какие именно из этих показателей могут быть использованы в диагностике ХПН с высокой статистической значимостью, а какие показатели не имеют данной значимости и, при использовании, ведут к гипердиагностике данного состояния. Для определения возможности диагностики ХПН пациентки 3 этапа исследования были сгруппированы по двум вариантам. В таблицах 81 и 82 представлено следующее разделение: в контрольную группу (0=0) включены только пациентки, имевшие плаценты без признаков ХПН, в основную группу (1=1+2+3) вошли пациентки, имевшие плаценты с любой стадией ХПН (компенсированной, суб- и декомпенсированной). Методом дискриминантного анализа было доказано, что статистически значимую корреляцию с наличием ХПН по данным гистологического исследования имеет только гипотрофия плода. Построенная прогностическая модель имеет умеренную прогностическую значимость около 70% за счет высокой специфичности 97%, однако крайне низкой чувствительности (менее 10%), то

есть при использовании данного параметра невозможно выделить группу пациенток с ХПН.

Таблица 81 – Статистическая значимость параметров диагностики ХПН во время скринингового УЗИ в III триместре беременности (градация норма - ХПН)

Показатели	Основная группа (n=101)	Контрольная группа (n=256)	Статистическая значимость
Гипотрофия	12 (11,9%)	5 (2,0%)	0,0142
Размер плаценты	1 (1%)	3(1,2%)	0,8062
Зрелость плаценты	10 (9,9%)	19 (7,4%)	0,6793
Структура плаценты	9 (8,9%)	19 (7,4%)	0,6749
Количество околоплодных вод	10 (9,9%)	9 (3,5%)	0,9426
НК	2 (2%)	5 (2,0%)	0,9166

Таблица 82 - Классификационная матрица методики диагностики ХПН (градация: норма - ХПН)

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

В таблицах 83 и 84 представлен другой вариант деления: в контрольную группу (0=0+1) включены пациентки с нормальным строением плаценты и компенсированной ХПН, в основную группу (1=2+3) вошли пациентки с суб- и декомпенсированной ХПН. При данном варианте разделения возможность идентификации «нормы» и «ХПН» выше (около 90%). Однако единственным показателем со статистически значимой корреляцией с наличием гистологически доказанной ХПН также является гипотрофия плода. При

данном варианте деления, появляется еще один показатель, который имеет некоторую (статистически незначимую) корреляцию с наличием ХПН - изменение количества околоплодных вод, что, скорее всего, связано с сочетанием ХПН и инфекционного процесса.

Таблица 83 – Статистическая значимость параметров диагностики ХПН во время скринингового УЗИ в III триместре беременности (градация: норма +компенсированная ХПН – суб- и декомпенсированная ХПН)

Показатели	Основная группа (n=101)	Контрольная группа (n=256)	Статистическая значимость
Гипотрофия	10 (9,9%)	7 (2,7%)	0,00000
Размер плаценты	1 (1%)	3 (1,17%)	0,3268
Зрелость плаценты	3 (2%)	26 (10,2%)	0,5858
Структура плаценты	4 (4%)	24 (9,4%)	0,5228
Количество околоплодных вод	5 (5%)	14 (5,5%)	0,1330
НК	-	7 (2,7%)	0,952185

Таблица 84 - Классификационная матрица методики диагностики ХПН (градация: норма+компенсированная ХПН–суб- и декомпенсированная ХПН)

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

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

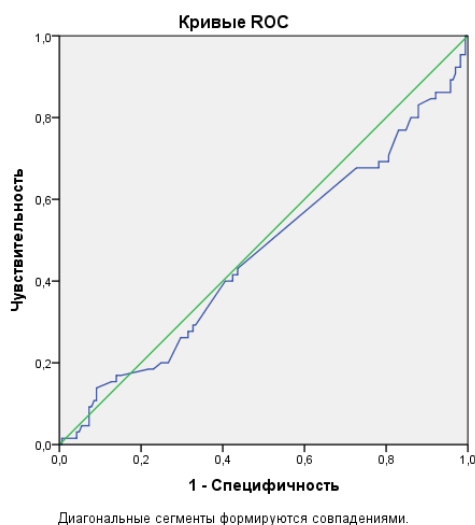


Рисунок 109 – ROC-кривая амниотического индекса при наличии и отсутствии ХПН

**Площадь под кривой:** Тестовая переменная ППК

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

Рисунок 110 – Площадь под ROC-кривой амниотического индекса при наличии и отсутствии ХПН

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

На основании проведенного анализа можно сделать следующее заключение:

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

ложноположительных и ложноотрицательных результатов данной методики составляет 30%.

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

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

**Резюме:** Надежных и патогномоничных ультразвуковых критериев ХПН при беременности не существует. Соответственно, более целесообразно использовать синдромальный диагноз – гипотрофия плода, который может быть установлен по данным ультразвукового исследования.

## **5.2. 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 (119). 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 обычно поступают к лечащему врачу спустя несколько дней, а зачастую и после выписки родильницы с новорожденным. При этом вне поля зрения акушера-гинеколога, неонатолога и участкового педиатра нередко остается восходящее бактериальное инфицирование последа, которое может иметь серьезные клинические последствия в виде послеродового эндометрита у родильницы и различных инфекционных патологий у новорожденного (пневмонии, поражения кожи, глаз, омфалита, вплоть до неонатального сепсиса) (400).

Опыт совместной научно-практической работы кафедры акушерства и гинекологии ВМедА им. 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. 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 (119, 280):

- 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, отложения фибриноида, патологические разрывы.

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  $\pm 1$  г).



измерение длины пуповины (с точностью  $\pm 1$  см). На основании полученных данных с учетом ранее проведенного взвешивания новорожденного (с точностью не менее  $\pm 5$  г) вычисляются комплексные массометрические показатели (Глава 1. Таблица 2).

Плацентарно-плодный коэффициент (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 гипотрофии и внутриутробной гибели плода.

Мембранозно-плацентарный коэффициент (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 хориодецидуита (118).

Линейная масса пуповины (ЛМП) позволяет производить сравнительную оценку гидрофильных свойств Вартонова студня. В нормальных условиях 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) (117).

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 131).

Таблица 131 - 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, отечные 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)

Гематогенное инфицирование плаценты, как правило, не имеет видимых проявлений.

В главе 2.1.4 был представлен анализ антропометрических данных детей основной и контрольной групп (таблица 23) и массометрические данные исследования последов (таблица 25). Объединенные данные представлены в таблице 132.

Таблица 132 - 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 110).

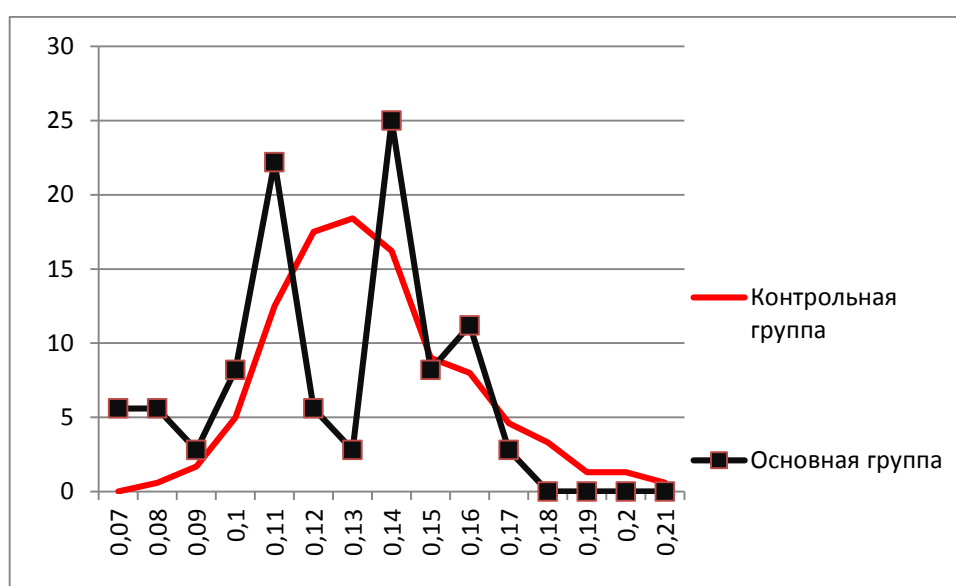


Рисунок 110 – Распределение ППК у пациенток основной и контрольной групп

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 перинатальной гибели и формирования группы для провеустановлено:

1. Большинство детей контрольной группы имеют нормальный вес 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, а также свидетельством компенсированной ХПН.

3. Низкий ППК статистически значимо чаще встречается в основной группе и является фактором риска перинатальной гибели плода, 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 перинатальной гибели плода.

**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, пристального наблюдения за состоянием новорожденного. Ранняя выписка новорожденного противопоказана до получения результатов гистологического исследования последа и верификации патологического состояния.

## ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Перинатальная смертность в России за последние 10 лет имеет отчетливую тенденцию к снижению, составив в 2017 году 7,5‰, а в 2018 году 7,2‰ (139, 164). Снижение перинатальных потерь является приоритетной задачей для всего медицинского сообщества (64, 79, 149, 235, 273, 393, 450, 459, 522). Оказание помощи во время беременности стандартизировано и регламентировано Приказом Минздрава России №572Н от 01.11.12 года «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»». В Приказе приведен список минимально необходимого объема обследования при физиологической беременности и дополнительного обследования при выявлении каких-либо патологических состояний. С целью их своевременного выявления, оказания помощи и проведения профилактики в России разработан ряд клинических протоколов: «Преждевременные роды» (21), «Гипертензивные расстройства при беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия.» (8) и другие.

При анализе литературных данных, касающихся проблемы перинатальных потерь было выяснено, что большинство авторов выделяет 5 основных причин: гипоксия/асфиксия и ее последствия, врожденные пороки развития, респираторные нарушения, внутриутробные инфекции и родовые травмы (58, 226, 423, 451, 486). Дело в том, что именно эти 5 причин составляют большинство согласно отчетной документации «Форма 32 годовая» (2, 5, 18, 19, 20). Однако трактовать получаемые результаты удается не всегда. Так, в большинстве случаев, понятна ситуация с ВПР, респираторными нарушениями и родовой травмой, как основными причинами перинатальных потерь. Однако, многие авторы отмечают, что, хотя по данным отчетов гипоксия и асфиксия занимают первое место среди причин перинатальных потерь, данные патологические состояния являются

симптомом различных заболеваний, а не самим заболеванием (71, 241, 303, 470).

За проанализированный период 2006-2018 годов в СПб перинатальная смертность была максимальной в 2012 году (8,6‰), в дальнейшем происходило медленное, но неуклонное ее снижение до 6,49‰ в 2018 году (165). В ЛО максимальная перинатальная смертность отмечена в 2014 году - 9,15‰, снижение показателя началось только в 2015 году, в 2017 году перинатальная смертность составила 6,69‰, с подъемом до 8,1‰ в 2018 году (164). При анализе структуры перинатальной смертности 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% (164). Данная ситуация аналогична положению дел в Российской Федерации в целом (139, 164, 385, 387). Таким образом, по данным и настоящего, и многих других исследований (226, 303, 470), основной резерв снижения перинатальных потерь - возможность воздействия на количество мертворождений. Одновременно, интересным представляется тот факт, что по данным ВОЗ (591), в развитых странах доля мертворожденных в перинатальных потерях составляет 45,8%, в развивающихся — 56,1%. При подобном сравнении состояние здравоохранения в России - критическое. Аналогично, процентный вклад перинатальных потерь в смертность детей до 18 лет в СПб за последние 10 лет неуклонно возрастал, составив в 2016 году 64%. В ЛО вклад перинатальных потерь достаточно стабильно составляет около половины смертности детей до 18 лет. Это совпадает с мнением многих авторов из разных стран (22, 289, 470, 607) считающих, что резервом снижения данного показателя является снижение перинатальной смертности, в первую очередь мертворождаемости.

Основную часть мертворожденных в течение всего периода наблюдения

составляют новорожденные с массой 2500 г и более: антенатально погибшие доношенные новорожденные без гипотрофии (32-61% от всех мертворожденных детей в ЛО и 24-55% в СПб). Подобная ситуация не вполне понятна, однако многократно отмечена в литературе (120, 302). Соответственно, основной резерв снижения перинатальных потерь среди мертворожденных находится именно в группе доношенных детей с нормальной массой тела. Это делает необходимым выполнение комплекса мероприятий, направленных на своевременную диагностику страдания плода, в частности, выявления гипоксии в III триместре беременности (16, 17), хотя ряд авторов (302), в том числе эксперты Европейской ассоциации гинекологов и акушеров (543), 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, довольно неожиданным явился следующий результат: 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., шансы на выживание в странах с низким и средним уровнем дохода имеют только 50% детей, рожденных в 34-37 недель) (383, 607). То есть, наряду с успехами неонатологов по выхаживанию детей с экстремально низкой массой тела, остается проблема гибели потенциально жизнеспособных детей, родившихся с массой более 1500 г. Данный факт противоречит данным ряда авторов о более низкой заболеваемости и смертности детей данной группы (236, 254, 358, 427, 523), но совпадает с

данными исследования других авторов (141) о более высокой смертности именно в группе новорожденных с весом более 1500 г., и требует анализа причин гибели новорожденных данной группы и разработки комплекса мер по профилактике ранней неонатальной смертности.

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. Скорее всего, 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, при этом диагноз устанавливался после патологоанатомического исследования плода на основании гипоксической кардиопатии. По отчетам МИАЦ ЛО и СПб диагноз «Поражения плода и новорожденного, обусловленные осложнениями со стороны плаценты, пуповины и плодных оболочек» (P02) не устанавливался вообще, а диагноз «Замедление роста и недостаточность питания» (P05) устанавливался крайне редко. 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, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты вследствие тяжелой преэклампсии и т.д. (34, 374). 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 (587). Так, если диагноз основан только на клинических данных, причина гибели 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 (71, 526, 540). Zanconato, G. (540) 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 (17), тщательностью анализа каждого случая смерти и проведением дополнительных исследований с установлением истинной этиологии перинатальной смерти. Однако, к

огромному сожалению, данная тенденция связана с увеличением числа случаев, в которых причина перинатальной потери не указана вовсе.

В результате подобного ведения отчетов, в подавляющем большинстве научных трудов из года в год повторяются одни и те же причины перинатальных потерь с высокой частотой неуточненных причин перинатальной гибели (пункта, который в отчетах ЛОПАБ не был представлен ни разу за анализируемый период) (71, 226, 289, 303). 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 (71, 336, 473, 603, 616).

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 указывать точную причину перинатальной гибели, 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. К профилактическим мерам относится профилактика преэклампсии у всех беременных из группы риска (8). 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 (17).

В идеале необходимо, чтобы в отчетной документации как причина смерти указывалась этиологическая патология, в частности инфекционные процессы и ХПН. Эти причины являлись самыми частыми по данным отчетов ЛОПАБ и редкими по отчетам МИАЦ СПб и ЛО: ХПН встречалась 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 устанавливается или подтверждается при выявлении гипоксической кардиопатии (гетерогенной группы заболеваний миокарда неустановленной этиологии, не связанных с ишемической болезнью сердца, системной или легочной гипертензией, а также с врожденными или приобретенными пороками сердца) (291). Данная патология развивается при длительно существующей гипоксии при ХПН, а при декомпенсации служит причиной гибели плода и новорожденного (43, 115, 192, 202, 340, 362, 363, 396, 490, 499, 519). При этом, наличие изменений только в плаценте (сосудистая недостаточность плаценты с увеличением числа синцитиальных узлов, геморрагический эндovasкулит, патологическая незрелость ворсинчатого дерева, облитерирующая ангиопатия стволорых 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 (71, 108, 554). Акушеры устанавливают

диагноз ХПН внутриутробно или сразу после родов на основании гипотрофии плода/новорожденного, а также признаков гипоксии, пассажа мекония и маловодия (33, 355). В структуре заболеваемости новорожденных «Замедление роста и недостаточность питания» (P05) является одним из самых частых заболеваний (в СПб 13-23%, в ЛО 17- 28%), разделяя пальму первенства с «Неонатальной желтухой, обусловленной чрезмерным гемолизом, другими и неуточненными причинами» (желтушной и анемической формой гемолитической болезни новорожденного) (P58-P59). Однако, несмотря на высокую частоту гипотрофии у новорожденных, в официальных отчетах она редко указывается как причина перинатальной гибели. При этом, даже в национальном руководстве по акушерству (33, 34) есть определенные несоответствия: с одной стороны, диагноз устанавливается на основании гипотрофии плода, с другой стороны – гипотрофия 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 основного источника: стандартов в оказании акушерской помощи – национального руководства по акушерству (33, 34) - в течение ряда лет имеет место недооценка вклада ХПН в перинатальные (в основном, антенатальные) потери, которые, что крайне важно, являются предотвратимыми (486). При анализе официальных статистических отчетов создается впечатление, что гипотрофия плода, являясь основным заболеванием новорожденных, никогда не приводит к перинатальным потерям (81). Возможно, мнение о высокой частоте данной патологии 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 (33, 34). В результате, с одной стороны, имеет место крайне важная и часто встречающаяся патология

плацентарного комплекса, как предотвратимая причина перинатальных потерь (96, 231, 357, 451), с другой стороны - немаловажная проблема гипердиагностики (318, 355, 429). Данная ситуация требует разработки системы диагностики ХПН, которая позволила бы выявлять данное состояние с высокой статистической значимостью (355).

За анализируемый период частота определения ВУИ, как причины гибели в перинатальном периоде, в СПб практически не изменилась, составляя от 1 до 12%. В ЛО данная патология претерпела значительные изменения: за 10 лет произошло переосмысление роли внутриутробных инфекцию, их выявление выросло примерно в 10 раз, став установленной причиной как антенатальной, так и ранней неонатальной гибели. Согласно мировой тенденции, изменился подход к трактовке и диагностике ряда состояний (аритмии, сердечной недостаточности, врожденных пороков сердца), появился посмертный диагноз «вирусный антральный миокардит», объясняющий поражение водителя ритма в правом предсердии различными вирусами: Human herpesvirus 1, 2, Citomegalovirus, Primate erythroparvovirus 1, Enterovirus (12, 13, 48, 232, 388, 541). Методология диагностики внутриутробных миокардитов (12) была разработана в ЛОПАБ и широко внедрена в практику всех патологоанатомических отделений ЛО. За последние 2 года частота встречаемости внутриутробных инфекций, как причины перинатальной потери, снизилась в 3 раза. Данный факт можно объяснить внедрением системы выявления (обследование беременных женщин на наличие антител к Human herpesvirus 1, 2 и Citomegalovirus, с определением индекса авидности) и лечения (во II триместре) выявленной инфекции, в частности у пациенток, госпитализированных в отделение патологии беременности Ленинградской Областной Клинической больницы (25, 174, 179, 346, 389). 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 (96, 231, 284, 384).

По данным официального отчета оценить вклад конкретного вируса и конкретной локализации поражения в генез перинатальных потерь достаточно сложно. Дело в невозможности отражения данных в отчете, в котором можно отразить либо конкретную этиологию, либо конкретную локализацию. 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 (56, 252, 493, 111). Кроме того, внутриутробная пневмония – заболевание, в этиологии которого основную роль играют инфекционные агенты, по официальному отчету относится к группе «Респираторные нарушения», что приводит к недооценке важности инфекционного фактора. Соответственно, вклад инфекционных процессов различной этиологии и локализации нуждается в оценке и пересмотре, что и было выполнено в работе и представлено в главе 2.1.4.

При анализе отчетов ЛОПАБ отмечено, что единственный инфекционный агент, который из года в год присутствует в перечне причин перинатальных потерь - Human herpesvirus 1. Также достаточно часто выявляются Citomegalovirus, Mycoplasma hominis/Mycoplasma genitalium и бактериальные агенты, вызывающие различные инфекционные процессы, вплоть до бактериального сепсиса новорожденного (P36), что совпадает с данными многих авторов (37, 40, 104, 174, 186, 258, 298, 303, 346, 389, 430, 458, 494, 500). По данным, представленным в главе 2.1.4, 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 крайне высок риск фатального исхода, наиболее вероятный сценарий по данным патологоанатомического исследования - присоединение бактериальной инфекции к имеющемуся вирусному поражению плаценты. Резервом снижения перинатальных потерь является проведение беременным из группы риска вирусологического исследования в I и III триместрах беременности и бактериологического исследования - посева из цервикального канала на флору - в III триместре беременности (16, 25).

ВЖК и СДР являются основными причинами ранней неонатальной гибели недоношенных детей (в ЛО в отдельные годы более 20%, в СПб 2-8%) (40, 323, 335, 529, 582, 589). Снизить данную патологию можно, предотвратив рождение недоношенных детей, то есть проведя профилактику преждевременных родов (183, 276, 314). Мероприятия по снижению частоты преждевременных родов разработаны и заключаются в ранней диагностике ИЦН (ультразвуковая цервикометрия в 16 недель беременности) и рациональном лечении угрожающих преждевременных родов при помощи блокаторов кальциевых каналов и блокаторов рецептора окситоцина (6, 16, 21).

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного не является ведущей причиной перинатальных потерь ни в ЛО, ни в СПб, однако, несмотря на абсолютную предотвратимость, обуславливает перинатальную гибель, по данным разных авторов в 1,5-7% случаев (66, 91, 150, 182, 511). 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 (7, 511). В СПб пик данной патологии отмечен в 2006 году (2%), тогда как в ЛО в 2013 году (3%), что чрезвычайно важно, так как проблема устранима 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 (90, 100, 336, 343, 360, 432, 447).

В течение многих лет в России существует понятие «беременность высокого риска». Данное понятие напрямую связано с перинатальными потерями и материнской смертностью (177, 208, 260, 446). Впервые вопрос о возможном выделении беременных группы высокого риска встал около 40 лет назад (350): социальный статус, анамнестические данные, течение беременности - все эти показатели вошли в таблицу «Факторы риска во время беременности и в родах», которыми и по сей день активно пользуются врачи акушеры-гинекологи женских консультаций, заполняя специальные бланки в обменной карте (ф.№113/У).

За 40 лет, прошедших со времени разработки исходного варианта (350) этой таблицы, она была несколько изменена: в большинстве случаев балльная оценка риска в настоящее время представлена конкретной величиной, а не интервалом. Например, ранее профессиональная вредность у матери оценивалась в 1-4 балла, сейчас в 2 балла. Ряд показателей был исключен из таблицы: возраст матери 25-29 лет, возраст отца 20 лет, начальное и высшее образование у матери и т.д.. Усовершенствованные таблицы упоминаются во многих проведенных исследованиях (219, 372, 447, 449, 487). Однако, и по сей день многие показатели нуждаются в дальнейшем пересмотре. Так в перечень факторов риска не входят: употребление наркотических препаратов, в том числе в анамнезе (многие врачи указывают данный фактор риска в графе «алкоголизм»), наличие зарегистрированного брака, постоянного официального места работы. С другой стороны, практически никто из врачей



не пользуется таким фактором риска, как «эмоциональные нагрузки». Что касается роста-весовых показателей, то в настоящее время понятие «вес на 25% больше нормы» не используется - более точная оценка соответствия веса и роста возможна при использовании ИМТ (9, 215).

В работе была проведена оценка возможности прогнозирования перинатальных потерь с помощью таблицы «Факторы риска во время беременности и в родах». 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 малого-среднего-высокого риска не имеет статистических различий кроме одного: более высокая частота высокой степени риска по данным акушерско-гинекологического анамнеза.

При этом по многим отдельным факторам риска статистически значимые различия в группах сравнения были. По данным настоящего исследования, 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 (82, 224, 73, 397, 467, 497), однако зарубежные авторы (564, 585) 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 реальных факторах риска перинатальных потерь: преждевременных родах (44, 51) и мертворождении (44, 51, 97, 268, 447) в анамнезе, рождении детей с аномалиями развития (447). В проведенном исследовании частота бесплодия, в том числе длительного, статистически значимых различий не имела, хотя ряд авторов, отмечают бесплодие, как фактор риска перинатальных потерь (336). Операции на матке, в том числе предшествующее родоразрешение путем операции кесарева сечения, также не имели статистически значимых различий, что не противоречит ранее проведенным исследованиям (26, 98, 248, 265, 337), 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 ВПР матки и ИЦН, которые в настоящее время чаще либо подлежат коррекции, либо приводят к невынашиванию беременности до сроков жизнеспособности (до 22 недель) (96, 317, 379).

При расчете риска перинатальных потерь на основании анализа экстрагенитальной патологии матери 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 (420, 462, 471, 518), почек (304, 319, 518) специфических инфекциях (256, 347), нарушениях свертываемости крови (39). В других работах (268) 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. Если говорить о патологии ССС, то в таблице предлагается ее комплексная оценка, в результате этого пороки сердца без нарушения кровообращения (например, пролапс митрального клапана) имеют

оценочный балл - 3, а ГБ 1 стадии - оценочный балл 2, такой же, как и ВСД. В результате подобной оценки ГБ, в том числе 2 и 3 стадии, которая статистически значимо чаще встречалась в основной группе «уравновешивается» ВСД по гипотоническому и кардиальному типу, статистически значимо чаще встречающейся в контрольной группе.

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 (306). То есть, в данной оценочной системе активный гепатит С с высоким перинатальным риском (347) и носительство иммуноглобулина класса G к токсоплазме имеют одинаковый балл риска перинатальных потерь. Еще один пункт, который скорее всего требует пересмотра – «миопия и другие заболевания глаз». В настоящее время связь миопии и перинатальных потерь сомнительна (457). В проведенном исследовании миопия и другие заболевания глаз являются фактором статистически значимо чаще встречающимся в контрольной группе и, соответственно, снижающим риск перинатальных потерь.

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 были получены результаты, которые согласуются с данными ранее проведенных исследований. Так, в данном исследовании факторами риска перинатальных потерь были: отсутствие официального места работы (448, 489), незарегистрированный брак (489, 88), низкий уровень образования (255, 378,

437, 489), вредные привычки: курение (47, 390, 378, 402), употребление алкоголя (295, 390, 489) и наркотических веществ (390, 437, 489). Также, факторами, влияющими на перинатальные потери, являются: более поздний возраст менархе (28), хотя по данным других авторов (298) данный показатель не имеет существенного значения; раннее начало половой жизни (448); большое количество беременностей в анамнезе (89, 298, 448, 89), тогда как первая беременность статистически значимо чаще заканчивается без перинатальных потерь (88). Паритет родов также влияет на перинатальные потери: первые роды статистически значимо чаще имеют положительный исход (298), хотя по данным ряда авторов, именно первые роды чаще заканчиваются перинатальной потерей (432, 575). С литературными данными совпадает и то, что третьи и последующие роды статистически значимо чаще встречаются в группе с перинатальными потерями (267, 432, 489). Также, одним из важнейших факторов риска являются низкий рост, избыточный вес и повышенный индекс массы тела (266, 437, 558, 576), при этом недостаток веса, которому также уделяют внимание ряд авторов (225, 455), по данным настоящего исследования не повышает риск перинатальных потерь.

По ряду сравниваемых факторов были получены, на первый взгляд, парадоксальные результаты. Так, беременные из основной группы при постановке на учет в женской консультации более чем в 2 раза чаще считали себя «здоровыми» (88). В контрольной группе чаще отмечались те патологические состояния, которые не имеют выраженного клинического проявления и выявляются только во время диспансерного осмотра или прегравидарной подготовки. В основной группе статистически значимо чаще выявлялись заболевания с выраженной клинической картиной: сахарный диабет (32, 390, 432, 437), патология ССС (204, 210, 448, 462), ГБ и симптоматическая АГ (432, 437, 599, 573), гемоконтактные инфекции (76, 157, 243, 281, 347, 432). У пациенток контрольной группы статистически значимо чаще встречалась неинфекционная генитальная патология (89): миома матки,

полипы эндометрия и цервикального канала, эндометриозная болезнь, опухолевидные заболевания и доброкачественные опухоли яичников (они же статистически значимо чаще получали хирургическое лечение по поводу вышеперечисленных заболеваний). 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 (97, 157, 446, 520). Отдельного внимания заслуживает эктопия шейки матки, 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 эктопии шейки матки и применение современных высокоэффективных методов лечения является профилактикой перинатальных потерь инфекционного генеза (157, 436).

Традиционно фактором риска перинатальных потерь считается возраст первородящей женщины более 30 лет (в этом случае устанавливается диагноз «Первородящая старшего возраста») (123, 417, 437). 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 (93, 151, 229, 290, 378, 504).

Также, традиционно, факторами риска перинатальных потерь считаются аборты (особенно перед первыми родами) (88, 298, 448), неразвивающиеся и внематочные беременности (199), осложненное течение беременности и родов (88, 158, 211, 509), оперативное родоразрешение в анамнезе (438, 562, 605), хотя имеют место и противоположные мнения о значимости предшествующих операций на матке (337). В настоящем исследовании выявить статистически значимых различий по вышеперечисленным параметрам 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 это к факторам, снижающим риск перинатальных потерь (97, 220, 336), хотя и опровергается в ряде исследований (88, 448). Из осложнений беременности повышающими риск перинатальных потерь явились: ранний токсикоз легкой и средней степени тяжести (448, 88), повышение уровня билирубина и «печеночных проб» (АЛТ, АСТ, ЛДГ и щелочной фосфатазы) (74, 156, 328, 527), различные варианты патологии обмена углеводов от нарушения толерантности к глюкозе до гестационного сахарного диабета (32, 85, 390, 432, 437), выявление ВПР и маркеров хромосомных аномалий при проведении скринингового УЗИ (98, 121, 220, 231, 336), угроза прерывания беременности (особенно многократная – 3 раза и более) (89, 98, 267, 336), воспалительные заболевания полового тракта (вагинит, бактериальный вагиноз, вульвит, цервицит) (97, 157, 448, 520), особенно при сочетании трех и более инфекционных агентов (498), гемоконтактные инфекции и сифилис (222, 269, 327, 416, 465). Причем следует отметить, что фактором риска является не только сифилис, который был диагностирован во время данной беременности, но и перенесенный в анамнезе (97, 370). Еще одним фактором риска перинатальных потерь является резус-отрицательная принадлежность крови, причем не только при наличии титра антител, но и без титра антител (96, 325, 326, 488).

В настоящее время очень большое значение придается различным изменениям гемостаза, в том числе тромбофилиям (30, 36, 109, 199, 262, 509), 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 (89, 201, 220,

267, 432, 446), но согласуется с данными других (51), 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) (96, 390, 437, 489), а также травматизация женщин во время данной беременности (автотравмы, несчастные случаи) (514,311, 312).

Риск перинатальной гибели плода значительно повышается при наличии ИЦН (27, 35, 189, 477, 533, 534, 539, 598). По данным настоящего исследования использование акушерского разгружающего пессария не увеличивает риск перинатальных потерь (77, 94), тогда как наложение циркулярного шва на шейку матки в различных модификациях статистически значимо чаще встречалось в основной группе. Такой метод лечения, как сочетание наложения шва на шейку матки с акушерским разгружающим пессарием, 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 пессария, ни при проведении серкляжа, ни при сочетании данных методик (77, 188, 309, 476, 501, 572)

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 (143, 132, 162, 481, 491). В других работах (42, 227, 244), приводятся данные о роли вышеперечисленных возбудителей в генезе перинатальной смерти, однако не

проводится сравнения с частотой распространения данных инфекционных агентов в популяции. Сопоставляется с ранее проведенными исследованиями и статистически значимо более частое выявление у пациенток основной группы: *Trichomonas vaginalis*, *Citomegalovirus* (47, 143, 146, 175, 548), *Chlamydia trachomatis* (42, 184, 227), *Toxoplasma gondii* (139, 571), и условно патогенных микроорганизмов (46, 146, 399, 484, 574, 608).

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 (42, 46, 47, 97, 143, 146, 175, 227, 244, 267, 399, 484, 488, 546, 574, 608). 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 выявляются *Human herpesvirus 1*, *Citomegalovirus*, РНК-вирусы, *Primate erythroparvovirus 1*, *Toxoplasma gondii*. Интересным является тот факт, 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 (O12.0 – Вызванные беременностью отеки без гипертензии), а также патологическая прибавка веса статистически значимо чаще встречались в контрольной группе, хотя ряд авторов (113, 359, 615), 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). Преэклампсия средней степени тяжести (O14.0) в основной группе встречается в 7 раз чаще. Тяжелая преэклампсия (O14.1 – Преэклампсия тяжелой степени) в основной группе была диагностирована более, чем в 4 раза чаще. Все эти согласуются с общепринятым мнением (Гипертензивные расстройства. Протокол) и данными многочисленных исследований (47, 86, 88, 97, 331, 439, 488)

Еще один фактор риска перинатальных потерь, отмеченный многими авторами (47, 89, 96, 432, 447) – анемия беременных. В исследовании получены аналогичные данные: минимальный 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 (51, 89, 98, 432, 201, 220, 276, 336, 488). Это согласуется с данными, полученными в ходе настоящего исследования: острые инфекционные заболевания в основной группе были выявлены 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 (51), но противоречит результатам большинства исследований (47, 88, 201, 220, 267, 432, 447).

Аномалии костного таза в основной группе встречались в 1,5 раза чаще, чем в контрольной. Связи аномалий костного 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 (31, 144).

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 (42, 96, 227, 267): многоводие в 1,5 раза чаще, маловодие в 6 раз чаще, чем в контрольной. Гипотрофия плода (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 (578): только в 8% случаев истинная масса плода после рождения совпадала с определенной антенатально. 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 женской консультации и отделении патологии беременности: не выявленная своевременно хроническая гипоксия не подвергается коррекции и своевременному родоразрешению и 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 (41, 47, 88, 201, 267, 547, 566, 567, 583, 602,

614). Возможно, что с более высокой частотой преждевременных родов связана и статистически значимо более высокая частота родов в тазовом предлежании, что также соответствует данным литературы (88, 257, 348, 506).

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 преждевременного излития околоплодных вод и длительности безводного промежутка у пациенток основной и контрольной групп, что противоречит данным многочисленных исследований (89, 201, 234, 267). Данный факт можно объяснить тем, что у рожениц основной группы чаще отмечался как длительный (более 24 часов), так и короткий безводный промежуток, особенно при преждевременных родах. Были выявлены статистически значимые различия в длительности родов, что согласуется с литературными данными (88, 201, 234, 267, 448). I период родов был статистически значимо короче у рожениц основной группы, что можно объяснить большей частотой у них преждевременных родов, а также такой патологией родового акта, как быстрые и стремительные роды (домашние роды и роды в машине "скорой помощи" встречались только в основной группе). Длительность II периода родов у рожениц основной группы статистически значимо больше, что связано с более частым формированием у них клинически узкого таза, травматичным течением второго периода родов, вплоть до проведения плодоразрушающих операций. Длительность III периода родов у пациенток основной группы также статистически значимо больше вследствие формирования у них патологии отделения плаценты и выделения последа, которые часто возникают на фоне воспалительного процесса (423).

При сравнении веса и роста доношенных новорожденных выявлено, что и вес, и рост детей пациенток основной группы статистически значимо меньше, чем в контрольной. Аналогично данным, представленным в литературе, гипотрофия плода и новорожденного у пациенток основной

группы была диагностирована почти в 10 раз чаще, чем в контрольной (42, 88, 96, 220, 227, 267, 488). Несмотря на многократно подтвержденную в литературе очевидность, полученные данные противоречат данным официальной статистики МИАЦ ЛО и СПб.

Было установлено, что большинство акушерских операций и манипуляций (родовозбуждение и родостимуляция, длительная перидуральная анестезия, амниотомия, наложение акушерских щипцов, наложение вакуум-экстрактора, предоставление медикаментозного сна-отдыха) выполнялись в обеих группах с одинаковой частотой, что согласуется с данными литературы об отсутствии тяжелых осложнений данных вмешательств, в том числе влагалищного оперативного родоразрешения (92, 219, 264, 272, 425). В основной группе статистически значимо выше частота выполнения перинеотомии в связи с более высокой частотой преждевременных родов, при которых данная манипуляция применяется для сокращения потужного периода в интересах плода. 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, а также антенатальной и интранатальной гибелью 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 (154, 198, 392). 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 (171, 305). Вследствие исходной анемии, патологии третьего периода родов,

более высокой частоты преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты у пациенток основной группы статистически значимо чаще проводилась гемотрансфузия.

При анализе массометрических показателей плацентарного комплекса было выявлено, что вес плаценты доношенных новорожденных в контрольной группе статистически значимо больше, чем в основной, тогда как ППК и ЛМП в основной группе статистически значимо выше, чем к 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 (117, 342, 401). Таким образом, при проведении предложенного двухэтапного исследования последа, уже в родильном зале можно определить предикторы перинатального неблагополучия: ППК ниже 0,1 и выше 0,15, ЛМП выше 1,0.

При исследовании крови родильниц и живорожденных детей 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 (245), тогда как 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 (322, 403). 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 (187, 322, 403). 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 (472).

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 (42, 46, 47, 100, 143, 146, 175, 227, 238, 267, 399, 484, 546, 574, 608). Аналогично, по данным многих исследователей при перинатальных потерях чаще встречаются и острая плацентарная недостаточность (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты) (42, 47, 88, 100, 227, 267) и пуповинная (истинный узел и/или тромбоз пуповины) недостаточность (42). ХПН в основной группе была диагностирована почти в два раза чаще, однако в большинстве случаев она сочеталась с бактериальным и/или вирусным инфицированием плаценты (71). При оценке частоты выявления изолированной ХПН и возможности трактовки данной патологии, как причины перинатальной гибели 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. Декомпенсированные формы в 10 раз чаще диагностировались в основной группе, а именно в случаях мертворождений. Соответственно, именно декомпенсированная ХПН может являться причиной перинатальных потерь, что согласуется с данными ранее проведенных исследований (88, 201, 220, 267, 382). После проведенного

анализа состояния плацентарного комплекса и патологоанатомического исследования плода/новорожденного можно сделать следующие выводы: причиной более половины случаев перинатальной гибели является инфекционная патология: вирусная, бактериальная и вирусно-бактериальная (то есть, данные проведенного исследования противоречат данным официальной статистики МИАЦ СПб и ЛО и согласуются с данными ЛОПАБ). Около четверти случаев перинатальной гибели вызвано острой сердечной недостаточностью при отслойке плаценты и комплексом сердечно-сосудистых и дыхательных нарушений у недоношенных детей. В 18% случаев к перинатальной гибели ведут ВПР плода - непредотвратимые перинатальные потери, что согласуется с данными официальной статистики) и подтверждается в литературе (138, 282, 377). ХПН, которая приводит к развитию гипоксической кардиопатии, является причиной перинатальной гибели плода примерно в 10% случаев.

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 микробных агентов, выделенных при исследовании последа и плода наиболее часто были обнаружены: Human herpesvirus 1, Citomegalovirus, Toxoplasma gondii, Chlamydia trachomatis, Ureaplasma parvum/Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis/Mycoplasma genitalium.

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 перинатальной гибели плода. Прогнозирование риска перинатальных потерь проводится в четыре этапа: при постановке на учет по беременности в женской консультации, во II триместре

беременности (20-22 недели), в III триместре беременности (32-34 недели), на 2-3 сутки после родов в родовспомогательном учреждении. На всех этапах прогнозирование основано на небольшом (не более 11) количестве признаков, которые легко получить при анализе жалоб, анамнеза, течения беременности и стандартных методов диагностики, при этом все модели обладают достаточно высокой информационной способностью (74,6–82,8%), и являются статистически значимыми ( $p < 0,001$ ).

По данным многих исследователей (88, 201, 220, 267, 447) ведущей причиной перинатальных потерь является ХПН. Однако, по результатам настоящего исследования, во время беременности частота диагностики ХПН в основной и контрольной группах статистически значимо не различается. Данная ситуация связана с отсутствием четких критериев диагностики этого состояния, что ведет как гипо-, так и к гипердиагностике, что неоднократно подчеркивалось в проведенных исследованиях (415, 441). При беременности диагноз ХПН основывается на клинических данных (отставание от нормативов высоты стояния дна матки, глухость сердечных тонов и снижение частоты сердцебиений) (33, 34), данных УЗИ (112, 169, 415, 464, 479), результатах КТГ, которая позволяет диагностировать страдание плода чаще, чем ультразвуковое исследование с доплерографией (87, 391).

Врач УЗИ для диагностики ХПН всегда использует комплекс симптомов (то есть сочетание гипотрофии плода, нарушения кровотока и т.д.) (87, 169, 371, 405). Врач акушер-гинеколог, получая результаты УЗИ, делает собственное заключение, зачастую диагностируя данную патологию по моносимптомам (изменению количества околоплодных вод, изменению толщины плаценты, нарушению темпов созревания плаценты), что находит отражение даже в научных исследованиях (464, 293), в ряде работ основания для диагностики ХПН непонятны или не указаны (60, 351, 456, 480).

После установления диагноза ХПН всем женщинам назначается лечение, а ряду беременных предлагается госпитализация. По данным литературы,



основные препараты, используемые для лечения данной патологии: актовегин, инстенон, курантил, трентал, фраксипарин, эссенциале-форте, Траумель-С, цитофлавин (95, 127, 181, 419, 469, 516), при этом, во время беременности возможно использование только 4 средств (актовегин, курантил, хофитол, цитохром С), применение других (трентал, милдронат, пирацетам, эссенциале-форте, мафусол, эуфиллин, инстенон, Траумель-С, цитофлавин) не рекомендуется, либо не регламентировано (122). В ряде случаев, как например для фраксипарина, применение возможно только по строгим показаниям, курсовое назначение при беременности не применяется. Также применяются различные дополнительные методики лечения: плазмаферез, озонотерапия, гипербарическая оксигенация, лазеротерапия, применение соляного сальвинитового устройства (124, 285, 297, 508).

Правильная и своевременная диагностика ХПН имела место только у 7 пациенток (10,3%), гипердиагностика ХПН во время беременности и в родах – у 49 пациенток (72,1%), гипердиагностика ХПН в окончательном послеродовом диагнозе – у 19 (27,9%) пациенток, гиподиагностика – у 12 (17,7%), причем у 3 (4,4%) пациенток диагноз был установлен только после рождения ребенка с гипотрофией. 72% пациенток получали лечение заболевания, которого у них не было, что вело к материальным затратам со стороны государства и каждой конкретной семьи.

По данным патологоанатомического исследования последов пациенток контрольной группы нормальное состояние плацентарной ткани отмечалось у 70% женщин, различные формы ХПН у 30% женщин. В ранее проведенных исследованиях приводятся данные о наличии гистологических признаков ХПН в 13-77% (61, 67, 288, 270, 339, 424), причем только в одном (270) отмечается частота около 30%. В проведенном исследовании чаще встречалась компенсированная стадия ХПН (19%), суб- и декомпенсированная стадии - у 10% пациенток, при этом декомпенсированная стадия была выявлена менее, чем в 1% случае, что сделало отдельную

диагностику этих стадий нецелесообразной. Из особенностей течения беременности и родов можно отметить, что при наличии суб- и декомпенсированной ХПН беременность статистически значимо чаще заканчивалась досрочно, с применением абдоминального родоразрешения, у новорожденных были отмечены гипотрофия и низкая оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте, что согласуется с рядом ранее проведенных исследований (240, 250, 357, 391).

Таким образом, исход беременности при ХПН зависит не только и не столько от самого факта наличия ХПН и от гистологического варианта строения, сколько от стадии процесса. Эти данные позволяют объединить нормальное строение плацентарной ткани и компенсированную ХПН, как реализации компенсаторно-приспособительных механизмов со стороны матери, плода и плаценты, так как ни состояние плода, ни состояние новорожденного ребенка не позволяют диагностировать компенсированную стадию ХПН. Следовательно, необходима своевременная диагностика суб- и декомпенсированной стадий патологического процесса.

Во время скринингового УЗИ в III триместре беременности проводится фетометрия (с возможностью выявления гипотрофии плода), изучение плацентарного комплекса: расположение и толщина плаценты, степень зрелости плаценты, особенности ее строения (наличие кальцификатов и расширений МВП), количество околоплодных вод, также проводится доплерометрическое исследование кровотока в маточных артериях, артерии пуповины и сосудах плода.

По данным проведенного исследования выявлено, что толщина плаценты, наличие структурных изменений, таких как отложения солей кальция, фибриноида, расширения МВП, аномалий количества околоплодных вод, при скрининговом исследовании в 32-34 недели при нормальном строении плаценты и ХПН статистически значимо не различаются, что противоречит данным ряда исследований (228, 283, 313, 353, 381), однако соответствует

результатам, полученным зарубежными авторами (565).

Большое внимание в практическом акушерстве и пренатальной ультразвуковой диагностике отводится определению степени зрелости плаценты. Этот показатель на практике является одним из основных критериев постановки диагноза ХПН, особенно это касается преждевременного созревания плаценты (293). Однако в проведенном исследовании различий в частоте отставания и опережения степени зрелости плаценты при нормальном гистологическом строении и при ХПН не выявлено. Гипотрофия плода статистически значимо чаще была выявлена при наличии суб- и декомпенсированной стадии ХПН. При компенсированной стадии ХПН статистически значимых различий в частоте ее выявления по сравнению с нормой выявлено не было. Таким образом, диагностировать суб- и декомпенсированную ХПН во время скринингового УЗИ в III триместре беременности можно при наличии гипотрофии плода, что соответствует данным ряда исследователей (87, 169, 371, 405).

НК примерно с одинаковой частотой встречалось у женщин, как с ХПН, так и с нормальным строением плаценты. Данный факт представляет особую ценность с учетом большой клинической нагрузки, которую несет недостаточность кровообращения в различных учебных пособиях и рекомендациях, в том числе, как основной диагностический показатель в научных работах (228, 283, 313, 353, 381).

Результатом проведенного методом дискриминантного анализа сравнения роли каждого из вышперечисленных факторов, используемых для выявления ХПН стал вывод о том, что единственным статистически значимым ультразвуковым критерием ХПН является гипотрофия плода, которая выявляется при наличии суб- и декомпенсированной стадии. Таким образом, УЗИ не является надежным методом диагностики ХПН, корреляции результатов данного исследования с реальной гистологической картиной практически нет, что делает нецелесообразным использование термина

«плацентарная недостаточность» при беременности, более целесообразно использовать синдромальный диагноз – гипотрофия плода.

В настоящее время практически во всех родовспомогательных учреждениях осуществляется тотальное 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 (119). Однако результаты проведенного анализа обычно поступают к лечащему врачу/в послеродовое отделение спустя несколько дней, а зачастую и 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) (400).

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: плацентарно-плодный коэффициент (ППК) (119), мембранозно-плацентарный коэффициент (МПК) (118), линейная масса пуповины (ЛМП) (117). 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 перинатальной смертности является важным показателем, отражающим уровень развития не только медицины, но и социальной сферы, и экономики страны в целом. Одним из способов снижения перинатальной смертности 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. Разработанная в рамках настоящего исследования система прогностических акушерских моделей «Комплекс прогнозирования перинатальных потерь» и предлагаемая методика двухэтапного исследования последа дают возможность сделать еще один шаг к решению этой проблемы.

#### **Выводы:**

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

диагноз, основанный на данных, полученных при патологоанатомическом исследовании плода/новорожденного.

2. Основными причинами перинатальных потерь являются: инфекционная патология (вирусная, бактериальная и смешанная вирусно-бактериальная) (56%), ВПР (9%), острая сердечная недостаточность (14%), гипоксическая кардиопатия как результат хронической плацентарной недостаточности (11% случаев). Основными инфекционными агентами, статистически значимо чаще выявляемыми при перинатальных потерях, являются: Human herpesvirus 1, Citomegalovirus, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis/genitalium, Ureaplasma parvum/urealyticum и Toxoplasma gondii, а также условно-патогенная бактериальная флора цервикального канала. Для профилактики перинатальных потерь всем беременным женщинам необходимо проведение обследования для выявления вышеперечисленных возбудителей в первом и третьем триместрах и, при необходимости, лечения выявленной инфекционной патологии (после 12 недель беременности).

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

4. Разработанная система прогностических акушерских моделей «Комплекс прогнозирования перинатальных потерь» позволяет на основании социально-анамнестических, клинико-лабораторных данных и результатов инструментальных исследований, с высокой чувствительностью (до 80%) и

специфичностью (до 98%) выделить группу беременных женщин высокого риска по перинатальным потерям, а также новорожденных высокого риска ранней неонатальной смерти. Метод не требует проведения дополнительного обследования и построен на показателях, полученных во время наблюдения по беременности, согласно Приказу Минздрава России №572Н от 01.11.2012. Прогнозирование проводится беременной женщине при постановке на диспансерный учет, в 20-22 недели, в 32-34 недели и новорожденному на вторые сутки жизни на основании прогностических признаков с высоким уровнем статистической значимости ( $p < 0,001$ ).

5. Современные диагностические критерии не позволяют диагностировать и прогнозировать развитие ХПН, что приводит, как к гипердиагностике (в 31%), так и к гиподиагностике (в 19%). Правомерная и своевременная диагностика ХПН имеет место только у 11% пациенток. Общепринятые в настоящее время ультразвуковые критерии ХПН (изменение толщины плаценты, нарушение темпов созревания плаценты, появление структурных изменений в плаценте, изменение количества околоплодных вод, недостаточность кровообращения при доплерометрии) не имеют статистически значимой связи со строением плаценты по данным гистологического исследования, кроме одного – гипотрофии плода. Методика, разработанная на основании вышеперечисленных критериев, обладает низкой прогностической ценностью - частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов составляет 30% - что делает диагностику ХПН (P02) во время беременности нецелесообразной с связи с высокой частотой гипердиагностики и проведения необоснованной терапии. Более целесообразна диагностика гипотрофии плода (P05), как основного проявления ХПН.

6. Разработанная методика двухэтапного исследования последа дает возможность начать необходимые лечебно-диагностические мероприятия сразу же после диагностирования плацентарной патологии (хронической



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

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:**

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

1. Общероссийский уровень - Министерство здравоохранения Российской Федерации:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. Амбулаторно-поликлинический уровень – женская консультация:

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

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

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

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

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АГ – артериальная гипертензия,  
АИ – амниотический индекс,  
АЛТ – аланинаминотрансфераза,  
АСТ – аспаратаминотрансфераза,  
АФП – альфа-фетопротеин,  
БПР – бипариетальный размер,  
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека,  
ВМедА – Военно-Медицинская Академия,  
ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния,  
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения,  
ВПР – врожденные пороки развития,  
ВСД – вегето-сосудистая дистония,  
ВУИ – внутриутробная инфекция,  
ГБ – гипертоническая болезнь,  
ДБ – длина бедра,  
ДП – длина плеча,  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт,  
ИМТ – индекс массы тела,  
ИР – индекс резистентности,  
ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность,  
КТГ – кардиотокография,  
ЛДГ – лактатдегидрогеназа,  
ЛДФ – линейная дискриминантная функция,  
ЛМП – линейная масса пуповины,  
ЛО – Ленинградская область,  
ЛОПАБ - Ленинградское областное патологоанатомическое бюро,  
МВС – мочевыделительная система,  
МИАЦ - медицинский информационно-аналитический центр,

МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра,  
МПК – мембранозно-плацентарный коэффициент,  
НК – недостаточность кровообращения,  
ОГ – окружность головы,  
ОЖ – окружность живота,  
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция,  
ОРЗ – острое респираторное вирусное заболевание,  
ПЛ – плацентарный лактоген,  
ППК – плацентарно-плодный коэффициент,  
ПЯЛ – полиморфноядерные лейкоциты,  
РАРР-А – белок, ассоциированный с беременностью,  
СДЖ – средний диаметр живота,  
СДО – систоло-диастолическое отношение,  
СДР – синдром дыхательных расстройств,  
СПб – Санкт-Петербург,  
ССС – сердечно-сосудистая система,  
УЗИ – ультразвуковая диагностика,  
УПМО – условнопатогенные микроорганизмы,  
ХГЧ – хорионический гонадотропин человека,  
ХПН – хроническая плацентарная недостаточность,  
ЦНС – центральная нервная система,  
ЭКГ - электрокардиограмма.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральный закон от 21 ноября 2011 №323-ФЗ (ред. от 29.05.2019)
2. Инструкция для заполнения таблицы: доп. к приказу ДЗиФ от 19 декабря 2013 №3122: Определение момента смерти человека и прекращения реанимационных мероприятий: Федеральный закон от 21 ноября 2011 №323-ФЗ (ред. от 29.05.2019) // Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации (статья 66).
3. Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года / Утверждена Указом Президента Российской Федерации от 9 октября 2007 № 1351.
4. 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
5. 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.
6. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения: клинические рекомендации (протокол лечения) Минздрава России от 7 июня 2016.–М.,2016. – 32с.
7. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного: клинические рекомендации / Утверждены Российским обществом неонатологов и Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины.–2017.
8. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде; Преэклампсия; Эклампсия: клинические

рекомендации (протокол лечения) Минздрава России от 7 июня 2016. – М.,2016. – 72с.

9. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний: национальные клинические рекомендации / Утверждены Российским кардиологическим обществом, Российским научным медицинским обществом терапевтов, Антигипертензивной лигой, Организацией содействия развитию догоспитальной медицины, журналом Амбулаторный Врач, Ассоциацией клинических фармакологов. –СПб.,2017. – 164с.

10. 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.

11. Инструкция по определению критериев и порядка определения момента смерти человека, прекращения реанимационных мероприятий: приказ Минздрава России от 4 марта 2003 №73.

12. 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.

13. Миокардиты: клинические рекомендации Минздрава России. – 2016. – 79с.

14. О порядке проведения патолого-анатомических вскрытий: приказ Министра Здравоохранения и Медицинской Промышленности Российской Федерации от 29 апреля 1994 №82 (зарегистрировано в Минюсте России 01 июня 1994 №588).

15. 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): приказ Министра Здравоохранения Российской Федерации от 28 декабря 2000 № 457.

16. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю: акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий): приказ Министра Здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 №572н.

17. 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.

18. 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.

19. Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения: приказ Росстата от 27 ноября 2015 №591.

20. Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития России федерального статистического наблюдения за деятельностью учреждений системы здравоохранения: приказ Росстата от 31 декабря 2010 №483.



21. Преждевременные роды: клинические рекомендации (протокол лечения) // Письмо Минздрава России от 1 декабря 2013 №15-4\10\2-9480.
22. Рекомендации Всемирной организации здравоохранения ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности. – Женева, 2017. – Лицензия: ССВУ-NC-SA 3.0 IGO.
23. Рекомендации по технологии родовспоможения: рекомендации Всемирной Организации Здравоохранения (WHO/FRH/MSM/96.24) / ВОЗ // Форталеза, 1985.
24. Совершенствование трехуровневой системы оказания медицинской помощи женщинам в период беременности, родов и в послеродовом периоде: методическое письмо Минздрава России от 20 ноября 2014 №15-4/10/2-8757. – М., 2014.
25. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных генитальным герпесом / Российское общество дерматовенерологов и косметологов. – М., 2015.
26. 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.
27. 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. – 2018. – С. 24.
28. 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. – 43с.

29. Автандилов, Г.В. Медицинская морфометрия / Г.В. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 384с.
30. 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.
31. Акушерские и перинатальные исходы при крупном плоде / Н.К. Никифоровский [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога – 2010. – Т.10, № 1. – С.55-58.
32. 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.
33. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1200с.
34. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Г.М. Савельевой [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1088с.
35. 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.
36. 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; Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова. – М., 2017. – 26 с.
37. 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.
38. Амельхина, И.В. Длительная угроза прерывания беременности: Ближайшие и отдаленные результаты развития детей: автореф. дис. ... канд.

мед. наук / И.В. Амельхина; Российский государственный медицинский университет. – М., 2007. – 32с.

39. 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.

40. 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.

41. Анализ причин перинатальной смертности в одном из регионов Российской Федерации / В.В.Ветров [и др.] // Вестник Росздравнадзора. – 2014. – №4. – С.13-16.

42. 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.

43. 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.

44. 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. Самбура // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – № 4. – С.54-55.

45. Антенатальная гибель доношенного плода: факторы риска, возможности телемедицины в ее прогнозировании [Электронный ресурс] / О.В. Ремнева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – Электронный научный журнал. – 2018. – №5. – С.38. – Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28031>.

46. Антенатальная гибель плода: анализ возможных причин и

клиническое наблюдение / А.А. Евстратов [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – №8(109). – С.62-64.

47. Антенатальная гибель плода: причины, факторы риска / Н.Б. Чабанова [и др.] // Университетская медицина Урала. – 2015. – Т.1, №2-3(2). – С.60-62.

48. 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.

49. 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.

50. 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.

51. 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.

52. Афанасьева, Н.В. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести / Н.В. Афанасьева, А.Н. Стрижаков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т.3, № 2. – С.7-13.

53. 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.

54. Аюбова, Т.Г. Анализ динамики перинатальной смертности в России в аспекте критериев ВОЗ / Т.Г. Аюбова, Т.А. Шамаро // Клинический

опыт двадцатки. – 2015. – №2(26). – С.6-10.

55. 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.

56. 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.

57. Бадалова, О.А. Предлежание плаценты и тромбофилии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.А Бадалова; Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова.– М., 2013. – 24с.

58. 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. – С17-21.

59. 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.

60. Байбулатова, Ш.Ш. Клиническое значение эхографического и доплерометрического исследования поджелудочной железы плода при плацентарной недостаточности различной степени тяжести: дис. ...канд. мед. наук / Ш.Ш. Байбулатова; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова. – М.,2017. –174 с.

61. Байкулова, Т.Ю. Морфофункциональные особенности плацент у первородящих повторнобеременных женщин / Т.Ю. Байкулова, Ю.А. Петров // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С.128-132.

62. 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; Московская медицинская академия.–

М.:ГОУВПО,2007.– 325с.

63. Баранов, А.А. Состояние здоровья детей как фактор национальной безопасности / А.А. Баранов, Л.А. Щеплягина, А.Г. Ильин // Российский педиатрический журнал.– 2005.

64. Баранов, А.А. Смертность детского населения России / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий. – М.:Литтерра, 2010. –328с.

65. Баранов, А.А. Перинатальный региональный центр: структура и функция / А.А. Баранов, Ю.И. Барашнев // Акушерство и гинекология.– 1994. – №6. – С.3-8.

66. 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.

67. Барановская, Е.И. Патоморфологическая характеристика хронической плацентарной недостаточности / Е.И. Барановская, О.А. Будюхина, С.А. Баранчук // Здоровоохранение.– Минск,2011.– № 8.– С.4-9.

68. Барашнев Ю.И., Актуальные проблемы перинатальной патологии у новорожденных детей / Ю.И. Барашнев // Мать и дитя: материалы VIII Всероссийского научного форума.– М.,2006. – С.584-585.

69. Барашнев, Ю.И. – Перинатальная неврология. / Ю.И. Барашнев. – М.:Триада-Х,2001.–640с.

70. Барашнев, Ю.И. Перинатальная патология у новорожденных / Ю.И. Барашнев, А.Г. Антонов, Н.И. Кудашов // Акушерство и гинекология.– 1994.–№ 4.– С.26-31.

71. Баринаова, И.В. Патогенез и танатогенез плодовых потерь при антенатальной гипоксии: автореф. дис. ... докт. мед. наук / И.В. Баринаова – М.,2015.– 48с.

72. Бартош, Л.Ф. Артериальные гипертензии у беременных / Л.Ф. Бартош, И.В. Дорогова.– М.:Деком,2007. –147с.
73. Башмакова, Н.В. Доклиническая диагностика и прогнозирование перинатальных потерь беременных женщин крупного промышленного центра: автореф. дис. ... док. мед. наук / Н.В. Башмакова.– М.,1999. –39с.
74. 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.
75. Бектемир, З. Перинатальная смертность, возможности ее прогнозирования и выявление резервов улучшения перинатальных исходов / З. Бектемир, В.Т. Рыскельдиева // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. –2015.– №4.– С.107-111.
76. Бердицкая, Л.Ю. Медицинские и социальные аспекты сифилиса у беременных: Совершенствование мер профилактики врожденного сифилиса: дис. ... канд. мед. наук / Л.Ю. Бердицкая.– Новосибирск,2009. – 131с.
77. Беспалова, О.Н. Выбор метода коррекции истмико-цервикальной недостаточности / О.Н. Беспалова, Г.С. Саргсян // Журнал акушерства и женских болезней.– 2017.–С.157–168.
78. Бессимптомная отслойка нормально расположенной плаценты в третьем триместре беременности / С.В. Нагорнева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т.66,№3.– С.97-104.
79. Боброва, И.Н. Состояние младенческой смертности и пути ее снижения в субъекте Российской Федерации: автореф. дис. ...канд. мед. наук / И.Н. Боброва. – М.,2011. –27с.
80. 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. – 44с.

81. 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.
82. Боронбаев, А.К. Репродуктивный потенциал женщин, перенесших различные виды медицинского аборта: автореф. дис. ...канд. мед. наук / А.К. Боронбаев. – Казань,2011.– 24с.
83. Бубнова Н.И., Морфологические изменения в плаценте, вызванные смешанной инфекцией / Н.И. Бубнова, З.С. Зайдиева, В.Л. Тютюник // Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики гестоза: материалы международного симпозиума (М.,19-20 ноября 1998). – М.,1998. – С.222-223.
84. 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.
85. Бурумкулова, Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет: эндокринологические, акушерские и перинатальные аспекты: автореф. дис. ... доктора мед. наук / Ф.Ф. Бурумкулова; Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии. – М.,2011. – 50с.
86. Бурякова, С.И. Ранняя преэклампсия и/или задержка роста плода (прогнозирование и выбор срока родоразрешения): автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.И. Бурякова; Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ.– Томск,2016.–24с.
87. Бурякова, С.И. Плацентарная дисфункция без гемодинамических нарушений: можно ли снизить антенатальные потери? / С.И. Бурякова // Пренатальная диагностика.– 2012.– Т.11,№ 4.– С.332-337.
88. 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.



89. 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.

90. 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; Федеральное бюджетное учреждение науки: Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья.— СПб, 2017. — С.49-50.

91. 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.

92. 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.

93. 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.

94. Ведение пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью / Н.А Шешукова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. —2016. — №2.— С.64–69.

95. Верес, И.А. Применение цитофлавина при лечении беременных с плацентарной недостаточностью / И.А. Верес // Современная медицина: актуальные вопросы. —2015. —№50.—С.15-20.

96. 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.

97. 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.

98. 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.12-18.

99. 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.

100. 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.

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.:Общество с ограниченной ответственностью Информ-Навигатор,2015. – С.36-41.

102. Взаимосвязи между маточно-плацентарным кровотоком и показателями гормональной и метаболической активности у беременных с угрозой прерывания беременности / В.А. Бурлев [и др.] // Вестник АМН СССР. –1990.–№5. –С.10-14.

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. – 90с.

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. – 48с.

109. Воробьев, А.В. Применение антиагрегационной и ангиопротективной терапии у пациенток с факторами риска развития плацентарной недостаточности / А.В. Воробьев // Медицинский совет.–2016.– №12.

110. Воронцов, И.М. К обоснованию некоторых общедемографических и частных подходов для формирования валеологических концепций в педиатрии и педологии / И.М. Воронцов // Методология и социология педиатрии: сб. научных трудов. – СПб.,1991. –С.5-26.

111. Врожденная пневмония как причина перинатальной смертности в Российской Федерации / А.И. Щеголев [и др.] // Неонатология.– 2016. –№2.– С.61-66.

112. Гейдарова, Н.Ф. Комплексная диагностика плацентарной недостаточности у беременных с энтеровирусной инфекцией / Н.Ф. Гейдарова // Проблемы репродукции. –2014. – Т.20,№ 5. –С.74-77.

113. Гестационное увеличение массы тела в аспекте развития гестоза / В.Н. Покусаева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога.– 2013.– №13(5).–С.78-82.

114. Гипоксия как причина мертворождаемости в Российской Федерации / А.И. Щеголев [и др.] // Здоровье, демография, экология финноугорских народов. –2014.–№ 3.–С.96-98.

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. Некоторые проблемы патологоанатомического диагноза в перинатологии / Л.П. Перетятко, Н.Г. Глуховец // Архив патологии.– 2003. –Т.65,№ 5.– С.60-61.
117. Глуховец, И.Б. Органо- и гистометрические показатели пуповины в норме и при патологии беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.Б. Глуховец; Научно-исследовательский институт морфологии человека Российской академии медицинских наук.–М.,2009.–25с.
118. Глуховец, Б.И. Восходящее инфицирование фето-плацентарной системы / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец.– М.,2006. –240с.
119. Глуховец, Б.И. Патология последа / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец.–СПб.:ГРААЛЬ,2002. –447с.
120. Глушенкова, В.А. Проблемы перинатальной смертности в России / В.А. Глушенкова, И.С. Цыбульская, Л.П. Суханова // Менеджер здравоохранения. –2007.– №9.– С.49–54.
121. Гостева, Е.О. Акушерские аспекты младенческой смертности от врожденных пороков развития в Пермском крае: автореф. дис. ... канд.мед. наук / Е.О. Гостева; Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера. –Пермь, 2013.– 25с.
122. Государственный реестр лекарственных средств (редакция от 10.09.2012. - действующая) [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: <https://zakonbase.ru/content/base/267011>.
123. Гранатович, Н.Н. Региональные аспекты мертворождаемости / Н.Н. Гранатович, Е.Р. Фролова // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – Т.25,№3.– С.223-226.

124. Грехова, И.А. Клинико-гигиенические аспекты применения соляного сильвинитового устройства в комплексном лечении беременных с хронической плацентарной недостаточностью: автореф. дис. .... канд. мед. наук / И.А. Грехова; Пермская государственная медицинская академия. – Пермь, 2012. – 19с.

125. Гришкина, Я.Г. Эффективность использования рабочей станции компьютеризированной КТГ в снижении внутривнутриационной перинатальной смертности / Я.Г. Гришкина, Ю.А. Попова, С.В. Шамарин // Молодежный Инновационный Вестник. – 2016. – Т.5, №1. – С.199-200.

126. Гудков, Г.В. Антенатальная кардиотокография в снижении перинатальных потерь: дис. ... докт. мед. наук / Г.В. Гудков.– М.,2010.–331с.

127. Гужвина, Е.Н. Новый подход к диагностике, профилактике и лечению плацентарной недостаточности / Е.Н. Гужвина, Л.И. Ильенко // Уральский медицинский журнал. – 2012.– № 13(105).– С.115-119.

128. 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.

129. Гусак, Ю.К. Антенатальная гибель плода: Анализ, перспективы / Ю.К. Гусак, В.Г. Чикин, А.В. Новикова // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. – 2001. –Т.1,№1. – С.23-29.

130. Давыдова, Ю.В. Профилактика перинатальных инфекций и их последствий у беременных / Ю.В. Давыдова // Репродуктивная эндокринология. –2013.– №3. – С.17-35.

131. 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.

132. 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.

133. Девятова, Е.А. Прогнозирование и профилактика осложнений неонатального и младенческого периодов жизни при задержке роста плода / Е.А. Девятова. – М.,2010.–139с.

134. Декомпенсированная плацентарная недостаточность и критическое состояние плода / И.В Игнатко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.– 2015.– Т.14,№ 5.– С.36-46.

135. 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.

136. 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.

137. Демидов, В.Н. Ультразвуковая плацентография / В.Н. Демидов// Акушерство и гинекология. –1981. –№11. –С.55-57.

138. 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.

139. Демографический ежегодник России - 2019: Статистический сборник – М.:Росстат,2019. – 252с.

140. 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.– 29с.

141. Демьянова, Т.Г. Мониторинг здоровья глубоко недоношенных детей на первом году жизни: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Г. Демьянова.– М.,2004. –29с.

142. 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.

143. 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.

144. 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.

145. Джураев, А.С. Плацентарная недостаточность при неинфекционной патологии (обзор литературы) / А.С. Джураев, А.В. Колобов, М.Ф. Додхоева // Наука и инновация. – 2015. – №1(5). – С.8-15.

146. 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.

147. Динер, Н.М. Хроническая плацентарная недостаточность: вопросы диагностики и акушерской тактики / Н.М. Динер, Т.В. Узлова, М.С. Кирсанов // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2016. – № 3(58). – С.5-13.

148. 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. – 136с.

149. 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.

150. 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.

151. 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.–198с.

152. Дулепова, У.А. Клиническое значение комплексного обследования состояния фетоплацентарной системы в прогнозировании, диагностике и выборе акушерской тактики при синдроме задержки роста плода: дис. ... канд. мед. наук / У.А. Дулепова. – М.,201.–110с.

153. Евсеева, З.П. Прогнозирование и диагностика антенатальных потерь / З.П. Евсеева.– Ростов н/Д.,2009. – 119с.

154. Ершова, Е.Г. Акушерский риск. Критические моменты системы перинатального прогноза / Е.Г. Ершова, О.В. Ремнева // Мать и дитя в Кузбассе.–2018.–№2(73). – С.15-19.

155. Есаян, Р.М. Профилактика осложнений гестационного периода при железодефицитных состояниях / Р.М. Есаян, Е.Н. Прозоровская, А.А. Балушкина // РМЖ. Мать и дитя. – 2015. – Т.23,№20. – С.1213-1216.

156. 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.

157. 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.

158. Журавлева, Е.В. Патогенетическая профилактика повторных преэклампсий у женщин с тромбофилией и преэклампсией в анамнезе:



автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Журавлева; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова.– М.,2015.– 25с.

159. 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.

160. Закурина, А.Н. Плацентарная недостаточность - морфо-функциональные параллели / А.Н. Закурина, Д.Э. Коржевский, Н.Г. Павлова // Журнал акушерства и женских болезней. –2010. –Т.59,№ 5. –С.51-55.

161. Заманская, Т.А. Неинвазивный пренатальный мониторинг в снижении перинатальных потерь: автореф. дис. ... доктора мед. наук / Т.А. Заманская. – Ростов н/Д,2009. –45с.

162. Занько, А.С. Структура акушерских и перинатальных осложнений у беременных с урогенитальным микоуреаплазмозом /А.С. Занько, И.М. Арестова, Г.К. Баркун // Охрана материнства и детства. –2011.– №2(18). – С.25-31.

163. Зарубина, Е.Н. Прогнозирование перинатальных исходов и выбор метода родоразрешения: автореф. дис. ... доктора мед. наук / Е.Н. Зарубина.– М.,1995. –42с.

164. Здравоохранение, образование, культура в Ленинградской области в 2018 году: Статистический сборник. – СПб.:Петростат, 2019.–76с.

165. Здравоохранение, образование, культура в Санкт-Петербурге в 2018 году: Статистический сборник. – СПб.:Петростат, 2019.–80с.

166. 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.– 120с.

167. Значение цитоморфологического исследования последа в диагностике послеродового эндометрита / В.М. Уткин [и др.] // Акушерство и гинекология – 1986. – №8. – С.30-32.

168. Зубков, В.В. Особенности раннего неонатального периода и первого года жизни детей, родившихся у матерей с плацентарной недостаточностью инфекционного генеза / В.В. Зубков, О.И. Михайлова, В.Л. Тютюнник // Вопросы практической педиатрии.– 2010.– Т.5,№ 2. –С.13-17.

169. Иакашвили, С.Н. Ультразвуковая и лабораторная диагностика плацентарной недостаточности у беременных после экстракорпорального оплодотворения в зависимости от формы бесплодия / С.Н. Иакашвили, П.М. Самчук // Российский вестник акушера-гинеколога. –2017. –Т.17,№6. –С.44-48.

170. Иванец, Т.Ю. Диагностическая значимость исследования системы гемостаза в репродуктивной медицине / Т.Ю. Иванец // Лаборатория. –2004. – №3. –С.24-30.

171. 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.

172. 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.

173. Иванова, О.Ю. Механизмы формирования гемодинамической системы мать-плацента-плод при физиологическом и осложненном течении беременности: автореф. дис. ... доктора мед. наук / О.Ю. Иванова. – Курск, 2011. – 45с.

174. Ивахнишина, Н.М. Цитомегаловирусная инфекция у беременных женщин / Н.М. Ивахнишина, О.В. Островская // Дальневосточный медицинский журнал.– 2017. – №4.– С.99-104.

175. Ивахнишина, Н.М. Перинатально значимые вирусы в этиологии врожденных пороков развития при фетоинфантильных потерях: автореф. дис.

... канд. биол. наук / Н.М. Ивахнишина; Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов.– М.,2009.–26с.

176. Ивлиев, М.И. Демографическая ситуация в современной России / М.И. Ивлиев, Н.В. Черемисина // Социально-экономические явления и процессы.–2014. –Т.9.№8.–С.48-52.

177. 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. – 294с.

178. 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.

179. Игнатовский, А. Герпетическая инфекция: диагностика, лечение / А. Игнатовский // Врач. –2012. –№5. –С.39-43.

180. 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. –85с.

181. Ильенко, Л.И. Лечение плацентарной недостаточности препаратом природного происхождения в эксперименте / Л.И. Ильенко, Е.Н. Гужвина, Е.Л. Туманова // Вестник Российского государственного медицинского университета. –2012. –№ 4. –С.65-68.

182. Иммуноконфликтная беременность и профилактика гемолитической болезни новорожденных / С.П. Синчихин [и др.] // Проблемы женского здоровья. –2016.– Т.11,№ 1.– С.5-12.

183. Интранатальные причины тяжелого состояния недоношенных новорожденных / В.Е. Радзинский [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Сер. Медицина. – 2008.– №1.– С.28-35.

184. 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.

185. Информативность содержания и свойств белков-маркеров молекулярно-клеточных процессов в околоплодных водах для оценки состояния фетоплацентарного комплекса / Т.Н. Погорелова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. –2018. –№18(1). –С.10-14.

186. Исаков, В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков.– СПб.,2006.– 302с.

187. 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.

188. Истмико-цервикальная недостаточность, диагностика и коррекция/ М.М. Астраханцева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016.– Т.16,№ 2.– С.83-88.

189. 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.

190. Исходы родов у женщин с сахарным диабетом / А.М. Дашко [и др.] // Охрана материнства и детства. –2009.–№2(14).– С.79-81.

191. Ишпахтин, Г.Ю. Особенности развития новорожденных, родившихся в тазовом предлежании / Г.Ю. Ишпахтин // Дальневосточный медицинский журнал. –2008. –№2. – С.64-66.

192. 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.

193. Кабочкин А.А., Мнение акушеров-гинекологов и неонатологов о

предотвратимости перинатальной смертности / А.А. Кабочкин // Социально-гигиенический мониторинг здоровья населения: материалы 19-той Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 65-летию работы университета на Рязанской земле. – 2015. – С.174-178.

194. Казеннова, Ю.С. Оптимизация диагностики и способы коррекции задержки развития плода: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.С. Казеннова. – М., 2006. – 24с.

195. Калашникова, Е.П., Недостаточность плаценты / Е.П. Калашникова, М.В. Федорова // Акушерство и гинекология. – 1979. – №8. – С.57-59.

196. Калентьева, С.В. Прогнозирование перинатальной смертности с позиции хронобиологии / С.В. Калентьева // Знание. – 2016. – №. 4-2(33). – С.124-130.

197. 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.

198. Камилова, Н.М. Совершенствование прогнозирования риска перинатальной патологии / Н.М. Камилова // Журнал российского сообщества акушеров-гинекологов. – 2006. – №3. – С.44-46.

199. 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; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова. – М., 2015. – 24с.

200. Каратаева, Л.А. Перинатальная смертность детей в патоморфологическом аспекте. / Л.А. Каратаева, М.М. Шертаев, Ш.Б. Носиров // Medicus. – 2016. – № 2(8). – С.106-107.

201. Каращук, Е.В. К вопросу о перинатальной заболеваемости и смертности и путях их снижения в условиях акушерского стационара и женской консультации / Е.В.Каращук, В.Л. Стрельцова // Тихоокеанский медицинский журнал.– 2015.– № 1 (59). –С.74-75.

202. Кардиомиопатии у детей / Н.И. Бубнова [и др.] //Архив патологии. – 2010. –№ 6. –С.11-16.

203. Карпищенко, А.И. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике /под ред. проф. А.И. Карпищенко. – М.:ГЭОТАР-Медиа,2013.–Т.2. –792с.

204. Касимова, Д.А. Анализ причин перинатальной смертности / Д.А. Касимова, Д.С. Хакимова // Молодой ученый. – 2016. – №3(107). – С.274-276.

205. Каспарова, А.Э. Показатели адаптации и заболеваемости новорожденных и детей первых лет жизни при развитии фетоплацентарной и кардиоплацентарной недостаточности на фоне внутриутробного инфицирования и преэклампсии / А.Э. Каспарова // Вопросы практической педиатрии.–2013. –Т.8,№3.– С.18-25.

206. Качалина, Т.С. Хроническая плацентарная недостаточность / Т.С. Качалина. – Н.Новгород,2008. –72с.

207. Кваша, Е.А. Смертность младенцев в России: успехи и нерешенные проблемы [Электронный ресурс] / Е.А. Кваша, Т.Л. Харьков.– Электронные текстовые данные. – 2011. – №461-462. – Режим доступа: [demoscope.ru/weekly/2011/0461/analit04.php](http://demoscope.ru/weekly/2011/0461/analit04.php).

208. Квинан, Д.Т. Беременность высокого риска: протоколы, основанные на доказательной медицине (пер. с англ.) / Д.Т. Квинан, К.И. Спонг, Ч.Дж. Локвуд, под ред. А.Д. Макацарии, В.О. Бицадзе.– М.:ГЭОТАР-Медиа,2018. –560с.

209. Кибардина, Н.В. Современные возможности прогнозирования перинатальной заболеваемости / Н.В. Кибардина.– М.,2009. – 103с.

210. Кирильчук, М.Е. Перинатальные потери у женщин с

врожденными пороками сердца / М.Е. Кирильчук // Перинатология и педиатрия. –2008.– №1(33). –С.43-51.

211. Климова О.И. Аспекты невынашивания беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.И. Климова; Российский университет дружбы народов (РУДН). – М.,2004. – 27с.

212. Климова, О.И. Наследственные Шляпников, М.Е. Генитальная герпетическая: актуальные вопросы терапии в акушерстве и гинекологии (клиническая лекция) / М.Е. Шляпников // Тольяттинский медицинский консилиум.– 2014.– №3-4. –С.139-144.

213. Клинико-anamнестические факторы риска развития преэклампсии у беременных / Н.Е. Кан [и др.] // Акушерство и гинекология.–2016.–№6.– С.39-44.

214. Клиническая, ультразвуковая и морфологическая характеристики хронической плацентарной недостаточности // В.И. Краснопольский [и др.] // Акушерство и гинекология.– 2006. – №1.– С.13-16.

215. 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.

216. Клинические рекомендации: акушерство и гинекология / Г.М. Савельева [и др.] – М.,2009.– 868с.

217. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике /под ред. В.В. Митькова. – М.:Видар,1996.–Т.II. – 396с.

218. Князев, С.А. Пути снижения перинатальной смертности и заболеваемости при абдоминальном родоразрешении: Итоги и перспективы / С.А. Князев // Вестник Российского университета дружбы народов. Сер. Медицина. –2002.– №1.– С.68-72.

219. 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. научные тр. Дальневосточной региональной научно-практической конференции. – Хабаровск, 2018. – С.92-98.

220. Кожобекова, Т.А. Антенатальная гибель плода причины и факторы риска /Т.А. Кожобекова, М. Бекмолда, А.С. Ахметбекова // Вестник Казахского Национального медицинского университета.– 2018.– №3 – С.4-8.

221. 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.

222. 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.15-20.

223. Коколина, В.Ф. Состояния детей и подростков в Тверском регионе / В.Ф. Коколина, С.И. Паренков, И.А. Паренкова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. –2008. – №6. – С.17-28.

224. Колесникова, О.М. Особенности течения беременности и исходов родов у первородящих после хирургического и медикаментозного абортов: автореф. дис. ...канд. мед. наук / О.М. Колесникова.– М., 2013. –25с.

225. 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. Сер. Медицина. – 2008. – №7 – С.318-323.

226. Коновалов, О.Е. Современные тенденции перинатальной и неонатальной смертности в Московской области / О.Е. Коновалов, А.К. Харитонов // Вестник РУДН. Сер. Медицина.– 2016.– №1. –С.135-139.

227. Конфаундинг-факторы антенатальной гибели плода / Е.П. Белозерцева [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. –2014. –№ 4.– С.50-53.



228. Корг, М.А. Улучшение показателей пренатальной диагностики при использовании комплексного препарата Витрум-пренатал Форте / М.А. Корг // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. –2011. – №45.– С.38-44.

229. 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.

230. Коротких, И.Н. Проблемы прогнозирования осложнений при абдоминальном родоразрешении / И.Н. Коротких, Э.В. Ходасевич // Акушерство и гинекология.–2009.– № 5.– С.27-31.

231. Костин, И.Н. Резервы снижения репродуктивных потерь в Российской Федерации: автореф. дис. ... доктора мед. наук / И.Н. Костин.– М.,2012. – 49с.

232. Кохно, Н.И. Перенатальная диагностика врожденной патологии сердца инфекционного генеза / Н.И. Кохно, Н.В. Холмс // Вестник Национального медико-хирургического Центра имени Н.И. Пирогова. – 2018. – Т.13,№2. – С.171-177.

233. Кравцова, Л.А. Современные аспекты синдрома внезапной смерти детей грудного возраста / Л.А. Кравцова // Российский вестник перинатологии и педиатрии.– 2010. –№2.– С.60-67.

234. Кравченко, Е.Н. Профилактика интранатальных повреждений плода при осложненных родах: автореф. дис. ... доктора мед. наук / Е.Н. Кравченко; Омская государственная медицинская академия.– Омск, 2009. – 47с.

235. Краснопольский, В.И. Современная концепция родоразрешения и перинатальная смертность / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова // Медицинский совет.–2014.– №9.– С.54-59.

236. Кривицкая, Л.В. Недоношенные дети: факторы риска, отдаленные последствия / Л.В. Кривицкая // Проблемы здоровья и экологии.– 2018. – №2(56). –С.15-19.

237. Критерии ранней диагностики фетоплацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода / З.П. Евсеева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – №3. – С.12-21.

238. 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.

239. Кузнецов, А.А. Количество информации как критерий упорядоченности ярусной структуры RR интервалограммы / А.А. Кузнецов // Вестник новых медицинских технологий.–2009. –Т.XVI,№1.–С.8-10.

240. Кузнецов, П.А. Гипоксия плода и асфиксия новорожденного / П.А. Кузнецов, П.В. Козлов // Лечебное дело. –2017.– №4. – С.9-15.

241. Кузнецова, Н.Б. Профилактика перинатальных осложнений у беременных с ретрохориальными гематомами с учетом их патогенеза: автореф. дис. ... доктора мед. наук / Н.Б. Кузнецова; Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова. – М.,2017. – 44с.

242. Кулаков, В.И. Плацентарная недостаточность и инфекция / В.И. Кулаков, Н.В. Орджоникидзе, В.Л. Тютюник.– М.,2004.

243. 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.

244. Курбанова, Ф.А. Прогнозирование, диагностика, профилактика и лечение недонашивания беременности / Ф.А. Курбанова.– М.,2003. –280с.

245. 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.

246. 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.

247. Лашене, Я. И. Гистофизиологические особенности эндокринных желез новорожденного / Я. И. Лашене // Архив патологии. –1987. – Т.49,№9.– С 9-13.

248. Лебедев, В.А. Кесарево сечение в современном акушерстве: профилактика материнской и перинатальной заболеваемости и смертности: авторефер. дис. ... доктора мед. наук / В.А. Лебедев – М.,1999. – 39с.

249. 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.

250. Лещенко, С.С. Особенности течения раннего неонатального периода у детей, перенесших выраженную фетоплацентарную недостаточность: авторефер. дис. ... канд. мед. наук / С.С. Лещенко. – Воронеж, 2007. – 27с.

251. Лисицын, Ю.П. Медицинская наука XX века: некоторые итоги /Ю.П. Лисицын // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. –2009. –№2.–С.22-28.

252. 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.

253. Львова, А.Г. Прогнозирование течения беременности и перинатальные исходы у женщин с синдромом потери плода / А.Г. Львова. – М.,2004.– 157с.

254. Любшиц, А. Поздний недоношенный: проблемы и вызовы / А. Любшиц // Status Praesens. Педиатрия и неонатология.– 2017. –№1(36).– С.27-32.

255. 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.

256. Магомедова, З.М. Комплексная профилактика осложнений беременности и родов у женщин с вирусным гепатитом в республике Дагестан: дис. ... канд. мед. наук / З.М. Магомедова; Волгоградский государственный медицинский университет. – Волгоград, 2008.– 19с.

257. 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.

258. 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.

259. Макаров, И.О. Кардиотокография при беременности и в родах / И.О.Макаров, Е.В. Юдина. – 2-е. изд. – М.:МЕДпресс-информ,2013. – 112с.

260. Макацария, А.Д. Беременность высокого риска /А.Д. Макацария, Ф.А. Червенак, В.О. Бицадзе. – М.:МИА, 2015. –920с.

261. Макацария, А.Д. Беременность, роды и послеродовый период у больных с вирусной инфекцией / А.Д. Макацария, Н.В. Долгушина. – М.:Триада-Х,2005.– 112с.

262. Макацария, А.Д. Плацентарная недостаточность при осложненной беременности и возможность применения дипиридамола / А.Д. Макацария //

Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – №4. – С.72-82.

263. Максимов, Н.П. Функциональная диагностика в акушерстве и гинекологии / Н.П. Максимов, под общ. ред. Г.П. Максимова. – Киев:Здоровье,1989. – 224с.

264. 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.

265. 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.

266. Маркин, Л.Б. Ожирение как фактор риска материнской и перинатальной патологии / Л.Б. Маркин // Репродуктивная эндокринология. – 2011. – №2. – С.6-8.

267. 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.

268. 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.

269. 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.

270. 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.

271. 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 государственного медицинского университета. – 2015. – С.143-145.

272. 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.

273. Мельник, Т.Н. Медицинские и организационные аспекты медикаментозного прерывания беременности в поздние сроки: автореф. дис. ... доктора мед. наук / Т.Н. Мельник. – М.,2009. –48с.

274. Меньшикова Н.В. Исследование патологических изменений последов - один из резервов понижения перинатальной и младенческой смертности / Н.В.Меньшикова, Б.Р. Швец, В.В. Вендин // Молодежь и научно-технический прогресс: сб. докладов VIII международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. – 2015. – С.360-362.

275. Мерзликин, А.Д. Прогнозирование, диагностика синдрома задержки развития плода и оптимальная программа родоразрешения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Д. Мерзликин. – М.,2001.– 23с.

276. 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.

277. Мерц, Э. УЗИ в акушерстве и гинекологии (пер. с англ.) / Э. Мерц // Акушерство.– М.: Изд. дом Видар-М, 2016.– Т.1 –720 с.

278. Мещерякова, А.В. Иммуноморфологические аспекты неразвивающейся беременности I триместра: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В.Мещерякова. – М., 2000 – 19с.

279. Милованов, А.П. Основные механизмы хронической фетоплацентарной недостаточности / А.П. Милованов, Е.И. Фокин // Архив патологии.– 1995.– Т.57,№4.–С.11-14.

280. Милованов, А.П. Патология системы: мать- плацента - плод: руководство для врачей / А.П. Милованов. – М.:Медицина,1999.– 447с.

281. Мингалева, Н.В. Медико-социальные аспекты гинекологической заболеваемости / Н.В. Мингалева // Пробл. социал. гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2007. – №4. – С.21-24.

282. Мирзаева, Д.Б. Перинатальная смертность: основные и непосредственные причины / Д.Б. Мирзаева // Сб. конференций НИЦ Социосфера.–2017.– №23.– С.59-61.

283. Миронова, А.В. Информативные показатели для диагностики и прогнозирования ФПН у женщин с урогенитальными инфекциями / А.В. Миронова, О.А. Коршукова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. –2015.– №4-1.– С.62-66.

284. 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.

285. Михайлова, О.И. Современные технологии в комплексном лечении плацентарной недостаточности: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.И. Михайлова; Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова.– М.,2013 – 26с.

286. Михеева, Н.Г. Локализация плаценты относительно внутреннего зева во II триместре беременности: диагностическая значимость и влияние на исходы беременности / Н.Г. Михеева, Д.В. Бурьяк // Пренатальная диагностика. –2016.– Т.15,№ 2.– С.127-134.

287. Молгачева, Е.В. Возможности прогнозирования хронической плацентарной недостаточности на основе особенностей функционального

состояния анализаторных систем : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Молгачева. – Томск, 2009. – 20с.

288. Морфофункциональное состояние плаценты при инфицировании микоплазмами / О.В. Островская [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – №69. – С.43-49.

289. Мочалова, М.Н. Перинатальная смертность: пути снижения и профилактика на современном этапе / М.Н. Мочалова, В.А. Мудров // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – №346. – УДК: 618.333. – С.46-55.

290. Мустафина Г.Г., Перинатальные потери у женщин подростков / Г.Г. Мустафина // Мать и дитя: мат. 2-го Всероссийского научного форума. – М., 2009. – С.491-492. – М., 2000. – С. 105.

291. Мутафьян, О.А. Кардиомиопатии у детей и подростков / О.А. Мутафьян. – СПб., 2003. – 15 с.

292. Мучиев, Г. С. Охрана плода и новорожденного в СССР / Г.С. Мучиев, О.Г. Фролова– М., 1979 – 92 с.

293. Нагайцева Е.А. Анализ частоты возникновения плацентарной недостаточности по данным ультразвукового исследования у пациенток после эכו и у женщин со спонтанно наступившей беременностью / Е.А. Нагайцева, Н.С. Серова // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2017. – Т.7, №3. – С.117-126.

294. 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.

295. Наджарян, И.Г. Клинико-статистическая оценка факторов риска акушерско-гинекологической патологии, приводящей к перинатальным потерям и их профилактики / И.Г. Наджарян. – СПб., 2004. – 171с.



296. Наджарян, И.Г. Факторы риска акушерско-гинекологической патологии при беременности и в родах, приводящие к перинатальным потерям. / И.Г. Наджарян, Д.Ф. Костючек // Журнал акушерства и женских болезней. –2004.– Т.53,№ 1. –С.49-54.

297. Найфонова, А.Н. Лазеротерапия в лечении маточно-плацентарной недостаточности. / А.Н.Найфонова, Л.В. Цаллагова, В.В. Лазарев // Кубанский научный медицинский вестник. –2012. –№ 1(130).– С.123-126.

298. Наумова, Е.В. Причинные факторы антенатальной гибели плода / Е.В. Наумова // Бюллетень медицинских интернет конференций.–2017. – Т.7,№6. – С.796-797.

299. Наумова, Э.Х. Ультразвуковая диагностика последствий внутриутробного поражения головного мозга герпетической инфекцией / Э.Х. Наумова, И.П. Каточкова, Л.Л. Громова // Актуальные проблемы медицинской науки, технологий и профессионального образования.–2003.– С.47-49.

300. Невская, О.В. Прогнозирование течения периода ранней адаптации и развития на первом году жизни доношенных новорожденных с внутриутробной гипотрофией: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Невская; Алтайский государственный медицинский университет. – Барнаул,2004.– 24с.

301. 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>.

302. 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.

303. Неонатальный сепсис как причина перинатальной смертности в Российской Федерации / А.И.Щеголев [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – №5, Ч.4. –С.589-594.

304. 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 – 27с.

305. 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.

306. Никитина, Е.В. Токсоплазмоз и беременность /Е.В. Никитина, Е.С. Гомон., М.А. Иванова // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2009. – №4– С.3-6.

307. Нисвандер, К. Акушерство: справочник Калифорнийского университета (перевод с англ.) / К. Нисвандер, А. Эванс. – М.:Практика,1999.

308. Новикова, С.В. Возможности и перспективы лечения плацентарной недостаточности / С.В. Новикова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. –2017.– № 26. –С.22-25.

309. 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.

310. Новый взгляд на ведение беременных с мертвым плодом / И.А. Салов [и др.] // Практическая медицина.– 2007.– №1.– С.24-26.

311. 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.

312. Ожоги у беременных: распространенность, структура, исходы / В.А. Соколов [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2016. – Т.37,№12. – С.38–43.

313. Омарова, Х.М. Состояние фетоплацентарного комплекса у многорожавших при варикозной болезни. / Х.М. Омарова // Журнал акушерства и женских болезней.– 2008. –Т.57,№ 2.– С.63-67.

314. Опыт применения блокатора окситоциновых рецепторов при начавшихся преждевременных родах / И.Ф. Фаткуллин [и др.] // Акушерство и гинекология.– 2016.– № 6. –С.73-77.

315. Организационные аспекты выхаживания детей с экстремально низкой массой тела / О.Г. Фролова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2008.– №5.– С.4-9.

316. Орджоникидзе, Н.В. Хроническая плацентарная недостаточность при бактериальной и/или вирусной инфекции / Н.В. Орджоникидзе, В.Л. Тютюник // Акушерство и гинекология.– 1999.– №4.– С.46-50.

317. Орлов, В. М. Хирургическая коррекция пороков развития матки и особенности течения беременности, наступившей после нее: автореф. дис. ... доктора мед. наук / В.М. Орлов.– СПб.,1999.– 38с.

318. 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.

319. Осложнения и исходы беременности при хронической почечной недостаточности / И.Г. Никольская [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2015.– № 37.– С 52-69.

320. Основы перинатологии: учебник для студентов медицинских вузов / Н.П. Шабалов [и др.]. –3-е изд. – М.,2004.– 640с.

321. Особенности адаптации новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития / И.И. Евсюкова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. –2003. –Т.52,№ 4.– С.23-27.

322. Особенности гемопоза 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.

323. 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.

324. Особенности течения беременности и родов у женщин с предлежанием плаценты в республике Мордовия / Н.А. Тюрина [и др.] // Медицинский алфавит. –2018.– Т.1,№ 6(343).– С.44-45.

325. 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.

326. 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.

327. 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.

328. 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.

329. Оценка маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока при задержке роста плода / З.С. Крымшокалова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. –2008– №3.– С.67-77.

330. Оценка формирующегося маточно-плацентарного кровотока у пациенток с угрозой прерывания на фоне дефицита прогестерона в I триместре беременности / Ю.Э. Доброхотова [и др.] // Акушерство и гинекология.– 2016.– №6.–С.54-60.

331. 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.

332. Павлов, А.Н. Анти-D-иммунопрофилактика / А.Н. Павлов, В.С. Анищенко // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т.64, № 3. – С.52-57.
333. Павлов, А.Н. Мультифрактальный анализ сложных сигналов./ А.Н. Павлов, В.С. Анищенко // Успехи физических наук.– 2007.– Т.177, № 8. – С.859-876.
334. 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.
335. Панкратова, И.В. Внутрижелудочковые кровоизлияния тяжелой степени у новорожденных (критерии выбора индивидуальной тактики лечения): дис ... кан. мед. наук / И.В. Панкратова. – СПб., 2005.
336. Пастернак, А.Е. Клинико-патологоанатомические параллели и сопоставления при перинатальной смертности на современном этапе: дис. ... кан. мед. наук. / А.Е. Пастернак. – 2014. – 150 с.
337. Пастернак, А.Ю. Особенности родоразрешения женщин с оперированной маткой: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Ю. Пастернак; Российский университет дружбы народов. – М., 2014. – 27с.
338. Патогенетические этапы функционирования гемодинамической системы мать-плацента-плод при перинатальных гипоксически-ишемических повреждениях плода / М.Г. Газазян [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога.– 2014. – Т.14, № 5. –С.13-17.
339. Патоморфологические особенности плацент и плацентарного ложа матки при преэклампсии / Герасимова [и др.] // Здоровоохранение Чувашии.–2014.– № 2.– С.35-39.
340. Патоморфология заболеваний сердца у новорожденных детей / О.П. Сарыева [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2014, – №2(57).– С.13-19.

341. Пекарев, О.Г. Периконцепционная профилактика перинатальной смертности - иллюзия или реальность / О.Г. Пекарев // Эффективная фармакотерапия.– 2015.– №50. – С.26-27.

342. 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.

343. Перинатальная патология / под ред. М.К. Недзведея. – Минск:Высшая школа,2012. – 575с.

344. 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.

345. 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.

346. Перинатальная цитомегаловирусная инфекция / Г.К. Баркун [и др.] // Охрана материнства и детства. – 2018. – № 2(32). – С.58-63.

347. Перинатальные исходы HCV-инфекции / Т.В. Зновец [и др.] // Медицинский журнал. –2018. –№ 4(66).– С.57-61.

348. Перинатальные исходы при тазовых предлежаниях плода /В.Ф. Беженарь [и др.] // Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe. –2016. – Т.11,№1. –С.46-51.

349. Перинатальный риск и исходы преждевременных родов / А.А. Оразмурадов [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Сер. Медицина. – 2013. – №5. – С.10-15.

350. 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.

351. Плахотя, Т.Г. Иммунологические аспекты формирования перинатального поражения ЦНС у новорожденных при плацентарной недостаточности: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Г. Плахотя; Ростовский государственный медицинский университет.– Ростов н/Д.,2015.

352. Плацентарная недостаточность / Г.М. Савельева [и др.]. – М.:Медицина,1991. – 272с.

353. Плацентарная недостаточность / Т.С. Быстрицкая [и др.]. – Благовещенск, 2010.–135с.

354. Плацентарная недостаточность: особенности этиопатогенеза, терапии и профилактики /Унанян А.Л. [и др.] // Consilium Medicum. –2015.– Т.17,№6.– С.37-40.

355. Плацентарная недостаточность: современный взгляд / Ю.Э. Доброхотова [и др.]. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2019.

356. Плацентарная недостаточность: Учебно-методическое пособие / Н.Г. Павлова [и др.]. – СПб.:Н-Л,2007. – 28с.

357. Плацентарные факторы задержки внутриутробного развития у недоношенных детей / Т.В. Коваленко [и др.] // Вопросы практической педиатрии. –2018.–Т.13,№ 3.– С.7-12.

358. Поздние недоношенные: основные факторы риска и исходы (обзор)/ Л.А. Тимофеева [и др.]// Сеченовский вестник. –2016. –№3(25).–С.79-83.

359. 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.

360. Полянчикова, О.Л. Клинические и метаболические факторы в патогенезе задержки развития плода и выборе акушерской тактики / О.Л.

Полянчикова // АГ-Инфо (журнал российской ассоциации акушеров-гинекологов). – 2010. – №1. – С.28-38.

361. Попов, А.Ф. Грипп у беременных / А.Ф. Попов, О.И. Киселев // Эпидемиология и инфекционные болезни.– 2013. –№3.– С.40- 46.

362. Прахов, А.В. Неонатальная кардиология / А.В. Прахов. – Н.-Новгород, 2008. – 388с.

363. Прахов, А.В. Систематизация неонатальных функциональных кардиопатий / А.В. Прахов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – № 2. – С.14-18.

364. Предотвращаемость перинатальных потерь на примере крупных промышленных городов Челябинска и Новосибирска / В.Л. Коваленко [и др.] // Архив патологии. –2018.– №80(2)–С.7-10.

365. Преждевременные роды: Основная причина перинатальной заболеваемости и смертности / Г.М. Савельева [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.– 2015. – Т.14,№2.– С.70-73.

366. Пренатальный период: физиология и патология / Г.М. Савельева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010.– №10(2)– С.61-65.

367. Причины и технологии анализа репродуктивных потерь / О.Г. Фролова [и др.]. – М.:Триада-Х,2008 – 128с.

368. Причины мертворождения у жительниц города и села / А.И. Щеголев [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – №2,Ч.2. – С227-231.

369. Протопопова Н.В., Выбор метода родоразрешения при задержке внутриутробного развития плода / Н.В. Протопопова, Л.И. Колесникова, Н.В. Кравчук // Мать и дитя: материалы IV Всероссийского научного форума. – М.,2002. – С.76-77.

370. Прохоренко В., Совершенствование диагностики раннего врожденного сифилиса у новорожденных в неонатальный период / В. Прохоренко // Два сердца как одно: сб. тр. конференции // Венеролог. –2004. –



№7 –С.39-43.

371. Путилова, Н.В. Оценка системы гемокоагуляции у беременных с плацентарной недостаточностью и их новорожденных. / Н.В. Путилова, Э.А. Нестерова, Л.А. Пестряева // Российский вестник акушера-гинеколога.– 2017.– Т.17,№ 1.– С.9-13.

372. Радзинский, В.Е. Акушерский риск: Максимум информации – минимум опасности для матери и младенца / В.Е. Радзинский, И.Н. Костин, С.А. Князев.– М.:ЭКСМО, 2009.– 290с.

373. Радзинский, В.Е. Акушерский риск / В.Е. Радзинский, С.А. Князев, И.Н. Костин. – М.:ЭКСМО, 2009. –288с.

374. Радзинский, В.Е. Акушерство: учебник / под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. – М.:ГЭОТАР-Медиа,2016. – 1040с.

375. Радзинский, В.Е. Биохимия плацентарной недостаточности / В.Е. Радзинский, П.Я. Смалько. – Киев:Наук.думка,1992. – 168с.

376. Региональные аспекты мертворождаемости в Российской Федерации в 2008 г. / О.Г. Фролова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 1. – С.105-109.

377. Региональные особенности перинатальной смертности от врожденных аномалий в Российской Федерации / А.И. Щеголев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. –2015.– №4.– С.487.

378. Ремнева, О.В. Возможности акушерских диагностических и лечебных технологий в снижении перинатальной заболеваемости и смертности: автореф. дис. ... доктора мед. наук / О.В. Ремнева. – Омск,2011.

379. Репалова, Е.Ю. Особенности течения беременности и родов у женщин с аномалиями развития матки: атореф. дис. ... канд. мед. наук. / Е.Ю. Репалова. – Челябинск,2008 – 29с.

380. Рец, Ю.В. Регуляторные и адаптационные процессы в системе мать-плацента-плод: Возможности прогнозирования и профилактики акушерских и перинатальных осложнений / Ю.В. Рец. – Челябинск,2011–283с.

381. Рзакулиева, Л.М. Эхографические признаки плацентарной недостаточности у беременных с гельминтно-протозойной инвазией / Л.М. Рзакулиева, Ф.М. Бабашова // Вестник проблем биологии и медицины. – 2017. – Т.3, № 4(141). – С.213-218.

382. 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.

383. Рожденные слишком рано: Доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов [Электронный ресурс] / ВОЗ. – Электронные текстовые данные. – 2014. – 126с. – Режим доступа: [www.who.int > documents > born\\_too\\_soon](http://www.who.int/documents/born_too_soon).

384. Рон, М.Г. Прогностическая значимость ретрохориальной гематомы, течение беременности и родов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Г. Рон; Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова. – М., 2016. – 26с.

385. Российский статистический ежегодник - 2017: Статистический сборник / М.: Росстат, 2017. – 686с.

386. Россия в цифрах - 2018: Краткий статистический сборник – М.: Росстат, 2018. – 552с.

387. Россия в цифрах - 2019: Краткий статистический сборник – М.: Росстат, 2019. – 549с.

388. 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. – 401с.

389. 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.

390. 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.

391. Рыбин, М.В. Плацентарная недостаточность при гестозе: патогенез, диагностика, оценка степени тяжести и акушерская тактика: автореф. дис. ... доктора мед. наук / М.В. Рыбин; Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова. – М.,2007. – 47с.

392. Савельева, Г.М. Пути снижения перинатальной заболеваемости и смертности / Г.М. Савельева // Вестник Российской Ассоциации Акушеров-гинекологов. – 1998.– №2 – С.21-25.

393. 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.

394. 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.

395. Самигуллина, А.Э. Показания к операции кесарево сечение в современном акушерстве (обзор литературы) / А.Э. Самигуллина, В.А. Выборных // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2016. – №2.– С.44-47.

396. 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.

397. 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.

398. Семенников, М.В. Клинико-лабораторные критерии диагностики внутриутробной гипоксии и прогнозирование перинатального исхода у беременных / М.В.Семенников. – 2007.–128с.

399. 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.

400. Сепсис новорожденных: приложение к журналу Архив патологии / Г.А. Самсыгина [и др.]. – 2004. — 48с.

401. Сергеева, В.А. Синдром фетального воспалительного ответа / В.А. Сергеева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. –2009.– Т.8,№6.– С.62-70.

402. 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.

403. Серебрякова, Е.Н. Оценка эритропоза 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.

404. Серов, В.Н. Диагностика и лечение плацентарной недостаточности / В.Н. Серов // РМЖ. Мать и дитя.–2002. – Т.10,№7. – С.340-343.

405. Серов, В.Н. Плацентарная недостаточность / Серов В.Н. // Трудный пациент. – 2005. – Т.3,№2. – С.17-20.

406. Серов, В.Н. Современные представления о лечении плацентарной недостаточности / В.Н. Серов, В.Л. Тютюнник, О.И. Михайлова // РМЖ. Мать и дитя. –№4 от 25.02.2010 –С.157-161.

407. Сидельникова, В.М. Преждевременные роды: Недоношенный ребенок / В.М. Сидельникова, А.Г. Антонов.–М.:ГЭОТАР-Медиа,2006.–448с.

408. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности: руководство / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих – М.: МИА,2011.– 536с.

409. Сидельникова, В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: метод. пособия и клинич. протоколы / В.М. Сидельникова. –М.:МЕДпресс-информ, 2010. –219с.

410. Сидорова, И.С. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности / И.С. Сидорова, И.О. Макаров. – М.:МИА,2005. – 296с.

411. Сидорова, И.С. Течение и ведение беременности по триместрам / И.С. Сидорова, И.О. Макаров. –2007.– 348с.

412. Сидорова, Т.Н. Прогнозирование рождения доношенных детей с синдромом задержки роста плода на региональном уровне / Т.Н. Сидорова.– Казань,2011. –173с.

413. Симонова, Л.В. Постгипоксический синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных и детей раннего возраста / Л.В. Симонова, Н.П. Котлукова, М.Е. Ерофеева // Педиатрия. –2001.– №3– С.17-21.

414. Синдром задержки роста плода / А.Н. Стрижаков [и др.]. – М.:ГЭОТАР-Медиа,2013. – 120 с.

415. Система оценки степени тяжести хронической плацентарной недостаточности / И.С. Липатов [и др.] // Тольяттинский медицинский консилиум.– 2015.– №5-6.– С.20-26.

416. Сифилис и беременность: профилактика перинатальных потерь / В.А. Аксененко [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа.– 2012.– №1(25).–С.57-60.

417. Скрининг факторов риска, определяющих антенатальную смертность на амбулаторном этапе/ Э.И. Логинова [и др.]; под ред. С.В. Шлык, Г.В. Шавкуты // 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.

418. Современная токолитическая терапия в комплексном лечении угрожающих преждевременных родов (обзор литературы) / А.В. Ван [и др.] // Гинекология.– 2014.–№16(4)–С.68-71.

419. Современные возможности медикаментозной коррекции нарушений маточно-плацентарно- плодового кровотока / Н.С. Луценко [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. –2013. – Т.1,№2-1. – С.130-133.

420. Современные подходы к родоразрешению беременных с врожденными пороками сердца / О.Н. Харкевич [и др.] // Репродуктивное здоровье в Беларуси. –2009. –№1(1).– С.40-48.

421. Современные представления о механизмах развития кардиоваскулярной патологии у детей раннего возраста / Н.П. Котлукова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003.– №3.–С.28-33.

422. Сократительная активность сердца плода при синдроме задержки развития: связь между региональной неоднородностью, расслаблением и постнагрузкой / П.Б. Цывьян [и др.] // Физиология человека.–2004. –№3.–С.75-80.

423. Сорокина, С.Э. Акушерские аспекты перинатальной смертности / С.Э. Сорокина. – СПб.,2006. – 431с.

424. Соснина, А.К. Функциональная морфология виллезного дерева плацент при доношенной одноплодной беременности, достигнутой методами

вспомогательных репродуктивных технологий / А.К. Соснина, Т.Г. Траль, Ю.С. Крылова // Журнал акушерства и женских болезней. –2016.– Т.65,№ 3.– С.43-51.

425. Состояние новорожденных и родильниц после влагалищных родоразрешающих операций / Л.Н. Васильева [и др.] // Охрана материнства и детства. –2013.– №1(21).– С.21-22.

426. 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.

427. 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.

428. 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.

429. Способ диагностики плацентарной недостаточности: Патент на изобретение / Т.Н. Погорелова, В.О. Гунько, В.А. Линде, Н.А. Друккер, И.И. Крукиер; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное учреждение Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации // Патент РФ №2463595(19); заявлено 05.08.11; опубликовано 10.10.12.

430. Способ прогнозирования исхода бактериальной инфекции у новорожденных детей / Е.А. Ефанова [и др.] // Патент РФ №2246729, 19.08.2003.

431. Сравнительная характеристика перинатальных факторов риска развития детского церебрального паралича / Н.В. Малюжинская [и др.] // Евразийский союз ученых.– 2014.– №7-3(7).– С.85-88.

432. 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.

433. 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/>.

434. Стасова, Ю.В. Особенности здоровья детей, рожденных с помощью применения репродуктивных технологий по данным ПЦ СО / Ю.В. Стасова, В.А. Терещенко // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т.4, № 4. – С.333-338.

435. Стасова, Ю.В. Показатели здоровья недоношенных детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий / Ю.В. Стасова, В.А. Терещенко // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5, № 5. – С.367-370.

436. 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. Сер.Естественные, технические и медицинские науки.–2008.–№2 –С.218-223.

437. 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.

438. 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.

439. 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.

440. Стрижаков, А.Н. Патогенез, ранняя диагностика и медикаментозная коррекция нарушений состояния плода у беременных высокого риска / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, М.В. Рыбин // Вестник Российской АМН.– 2006. –№9-10.–С.104-115.

441. Стрижаков, А.Н. Плацентарная недостаточность / А.Н Стрижаков, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков. – Самара:ООО-Офорт,2014. – 239с.

442. 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.

443. Стрижаков, А.Н. Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика, лечение / А.Н Стрижаков, Т.Ф. Тимохина, О.Р. Баев // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. –2003.– Т.2,№2.– С.2-11.

444. Струков, А.И. Патологическая анатомия / А.И. Струков, В.В. Серов. – М.:Медицина,1982. – 528с.

445. Структурный анализ причин перинатальной смертности / А.С. Поспелова [и др.] // Два сердца как одно: сб. тр. конференции. –2015. –С.121-125.

446. 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.

447. 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.

448. 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.

449. Сурвилло, Е.В. Система прогнозирования исхода родов у первородящих / Е.В. Сурвилло.– Тула,2009.– 104с.

450. Суханова, Л. П. Перинатальные проблемы воспроизводства населения России в переходной период / Л.П. Суханова. – М.:Канон, Реабилитация, 2006. – 272с.

451. Суханова, Л.П. Перинатальные проблемы воспроизводства населения России / Л.П. Суханова, Т.В. Кузнецова // Социальные аспекты здоровья населения. – 2010. – №4(16). – С.11-21.

452. 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>.

453. Суханова, Л.П. Эволюция акушерской патологии в России / Л.П. Суханова, В.А. Глушенкова Т.В. Кузнецова // Здравоохранение Российской Федерации. –2010. – №4. –С.27-32.

454. 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.

455. Сычева, О.Ю. Индекс массы тела как фактор определяющий течение беременности, родов и послеродового периода: дис. ... канд. мед. наук / О.Ю. Сычева. – Тула,2015. – 139с.

456. Таймасукова, А.А. Интегративная оценка функционального состояния матери с целью выбора оптимальной тактики родоразрешения беременных с плацентарной недостаточностью: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Таймасукова; Кубанский государственный медицинский университет. – Краснодар,2007– 23с.

457. 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.

458. Тейлор-Робинсон, Д. Микоплазменная инфекция при беременности / Д. Тейлор-Робинсон, Р.Ф. Ламонт // Акушерство и гинекология. – 2013.–№1.– С.57-67.

459. 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.

460. 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.

461. 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.

462. Тетелютина, Ф.К. Прогнозирование, доклиническая диагностика и профилактика перинатальной патологии у беременных с пороками сердца: автореф. дис. ... доктора мед. наук / Ф.К. Тетелютина.– Ижевск,2001. – 49с.

463. Течение беременности и перинатальные исходы после ЭКО / Н.А. Новицкая [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005.– Т.4,№ 2.– С.24-29.

464. Течение беременности и состояние фетоплацентарного комплекса при заболеваниях щитовидной железы / Т.Е. Белокриницкая [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. –2007.– №3.– С.27-30.

465. Течение беременности, родов и перинатальных исходов у больных женщин сифилисом / А.Н. Рымашевский [и др.] // Сибирское медицинское обозрение.– 2007.– № 4(45).– С.68-72.

466. Тимофеева, Е.А. Анализ факторов риска перинатального поражения центральной нервной системы у детей первого года жизни / Е.А.

Тимофеева // Сборник работ молодых ученых МГПУ: Московский городской педагогический университет.– М.,2009.– С.214-222.

467. Тимохина, Е.В. Синдром задержки роста плода: патогенез, прогнозирование, акушерская тактика: автореф. дис. ... доктора мед. наук / Е.В. Тимохина. – М.,2012. – 46с.

468. Травянко, Т.Д. Справочник по акушерско-гинекологической эндокринологии / Т.Д. Травянко, Я.П. Сольский. – 2-е изд.– Киев:Здоровья,1989.– 224с.

469. Трегубова, М.В. Дифференцированный подход к лечению плацентарной недостаточности при гиперпролактинемии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.В. Трегубова; Волгоградский государственный медицинский университет.– Волгоград,2009. – 23с.

470. 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.

471. 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 – 23с.

472. 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.

473. Туманова, В.А. Медико-социальные аспекты профилактики антенатальных потерь: автореф. дис. ... доктора мед. наук / В.А.Туманова. – М.,2005. –38с.

474. 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.

475. Тютюник, В.Л. Особенности течения беременности и исход родов при хронической плацентарной недостаточности и инфекции / В.Л. Тютюник, З.С. Зайдиева, В.А. Бурлев // Проблемы репродукции. – 2000. – №4. –С.41-45.

476. 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.

477. Угрожающие преждевременные роды: спорные вопросы диагностики и токолитической терапии (обзор литературы) / А.С. Галкина [и др.] // Проблемы репродукции. –2014. – С.77-81.

478. Улучшение перинатальных исходов – одна из основных проблем современного акушерства / Г.М. Савельева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога.– 2008.– № 6.– С.56-60.

479. Ультразвуковые диагностические критерии критического состояния плода / М.А. Карданова [и др.] // Доктор.Ру. –2017.– № 7(136). – С.38-42.

480. Ультразвуковые особенности состояния плаценты, пуповины, амниона у беременных при табакокурении / Е.М. Грызунова [и др.] // РМЖ. Мать и дитя.–2018. – №2(1).–С.23-26.

481. Уреа-микоплазмоз и осложненная беременность / Т.А. Мельникова [и др.] //Пермский медицинский журнал. –2009. – Т.26,№ 6. –С.5-8.

482. Федорова, М.В. Плацентарная недостаточность / М.В. Федорова // Акушерство и гинекология.– 1997.– №5.– С.40-43.

483. Физиология и патология плода / А.Н. Стрижаков [и др.] – М.:Медицина,2004. –356с.

484. Фильченко, А.С. Роль условно-патогенной микрофлоры влагалища в формировании репродуктивных потерь у беременных с гестозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.С. Фильченко; Ростовский государственный медицинский университет. –Ростов н/Д,2005– 25с.

485. Флейшнер, А. Эхография в акушерстве и гинекологии: Теория и практика (пер. с англ.) / под ред. А. Флейшера [и др.].– М.:Изд.дом Видар-М,2005.–Ч.1. – 740с.

486. 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.

487. 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.

488. Хасанова, В.В. Анализ причин ранней неонатальной смертности / В.В. Хасанова, Н.Б. Чабанова // Научный альманах.– 2015.–№9(11).– С.981-983.

489. Хлапов, А.Л. Обоснование системы профилактики фетоинфантильных потерь (по материалам нижегородской области): дис. ... канд. мед. наук / А.Л. Хлапов; Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова МЗ РФ. – Иваново,2007. – 196с.

490. 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.

491. Хрянин, А.А. Неслучайные попутчики / А.А. Хрянин // Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. –2018. – №3(47). – С.69-76.

492. Цинзерлинг, А.В. Обработка и окраска мазков и срезов для выявления микроорганизмов / В.А. Цинзерлинг // Архив патологии. – 1992. – Вып.5. – С.35-40.

493. Цинзерлинг, В.А. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики / В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухловина. – СПб.:ЭЛБИ СПб.,2005. –448с.

494. Цинзерлинг, В.А. Перинатальные инфекции / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. – СПб.:ЭлбиСПб.,2002.–С.52–66.

495. Цуркан, С.В. Клинико-организационное обоснование ранней профилактики перинатальной патологии как компонента улучшения общественного здоровья: дис. ... доктора мед. наук / С.В. Цуркан.– М.,2011.– 333с.

496. Цывьян П.Б., Адаптация сердца плода к условиям хронической гипертензии / П.Б. Цывьян, Н.В. Башмакова, В.К. Орехова // Мать и дитя: мат. V Всероссийского научного форума.– М.,2003.– С.256-257.

497. Чердниченко, Т.С. Беременность и роды у женщин после искусственного прерывания первой беременности и здоровье их младенцев / Т.С. Чердниченко, В.Е. Радзинский, С.М. Семятов //Журнал Вестник Российского университета дружбы народов. Сер. Медицина: Акушерство и гинекология. –2002.– №1.–С.108-112.

498. 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; Самарский государственный медицинский университет. – Самара,2013. – 22с.

499. 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.

500. Чернова, Н.И. Цитомегаловирусная инфекция у женщин с инфекционными заболеваниями урогенитального тракта, клиника, диагностика, лечение: автореф. дис. ... доктора мед. наук / Н.И. Чернова; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова. – М., 2015 – 25с.

501. 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.

502. Чотчаева, А.И. Профилактика осложненного течения беременности во втором триместре: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.И. Чотчаева; Российский университет дружбы народов. – М., 2013. – 24с.

503. Шабалов, Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / Н.П. Шабалов, А.Б. Пальчик. – М.:МЕДпресс-информ, 2009. – 253с.

504. Шаклычева-Компанец Е.О., Ювенильная беременность, как один из факторов риска перинатальной смертности и заболеваемости // Мать и дитя: мат. 2-го Всероссийского научного форума.– М., 2000. –С.105.

505. 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.

506. Шапкайц, В.А. Особенности ведения родов и перинатальные исходы при тазовых предлежаниях плода / В.А. Шапкайц, И.А. Добровольская, Е.А. Рукояткина // Акушерство и гинекология.– СПб., 2017.– № 2.– С.30-35.

507. Шаршенов, А.К. Прогнозирование перинатальной смертности и обоснование технологии её снижения: дис. ... доктора мед. наук / А.К. Шаршенов. – 2001.– 242с.



508. Шахназарян, А.А. Применение гипербарической оксигенации в комплексном лечении плацентарной недостаточности у беременных с метаболическим синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Шахназарян; Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова.– М.,2013.

509. 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; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова. – М., 2012. – 27с.

510. Шевченко, Е.А. Влияние инфекционно-воспалительных заболеваний на развитие ХПН у беременных / Е.А. Шевченко, И.М. Кондюров, Е.И. Мишина // Современные проблемы науки и образования. –2014.– №6.– С.10-85.

511. 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.

512. Шехтман, М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных: руководство для врачей / М.М. Шехтман. – М.:ТриадаХ,2008.– 816с.

513. 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.

514. Шифман, Е.М. Травма во время беременности / Е.М. Шифман, А.В. Пырегов // Медицинский алфавит.– 2010.– Т.1-2,№ 8.– С.36-38.

515. Шляпников, М.Е. Генитальная герпетическая: актуальные вопросы терапии в акушерстве и гинекологии (клиническая лекция) / М.Е.

Шляпников // Тольяттинский медицинский консилиум.– 2014.– № 3-4. –С.139-144.

516. Шубина, Т.И. Плацентарная недостаточность и комплексный подход к ее лечению в клинике привычного невынашивания / Т.И. Шубина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. –2009. –Т.8,№ 1.– С.36-41.

517. Щеплягина, Л.А. Факторы риска и формирование здоровья детей / Л.А. Щеплягина // Российский педиатрический журнал.– 2002. –№2. –С4.-6.

518. 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. – 26с.

519. 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.

520. Юрасова, Е.А. Перинатальные потери: Резервы снижения: автореф. дис. ... доктора мед. наук / Е.А. Юрасова.– Челябинск,2009.– 47с.

521. Яковлева, Т.В. Региональные особенности и пути снижения смертности детского населения Российской Федерации: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Яковлева. – М.,2001.–34с.

522. Яковлева, Т.В. Тенденции предотвратимой смертности детей в России / Т.В. Яковлева // Российский педиатрический журнал. – 2014. – №6. – С.22-28.

523. 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.

524. XXI век: анализ антенатальной смертности / В.Ю. Жданова [и др.] // *Мать и дитя: материалы X юбилейного Всероссийского научного форума.* – М., 2009. – С.491-492.

525. 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.

526. 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.

527. 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.

528. Antenatal cardiotocogram quality and interpretation using computers / G.S.Dawes [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynecol.*—1992.—Vol.99,N10,(Oct.).—P.791-797.

529. Ballabh, P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease / P.Ballabh // *Pediatr. Res.* – 2010. – Vol.67. – P.1-8.

530. Becker, V. Virus in the placenta: Alternative infection pathways/ V. Becker // *Pathologie.* – 1992. – Vol.13,N3,(May). – P.152-157.

531. Beer, A.E. Reproductive medicine program / A.E. Beer, J. Kwak. – Finch University of Health Science Chicago Medical School, 2000. – 96 p.

532. 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.

533. 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.

534. 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.

535. Brun, S. Cervical pessary and spontaneous preterm birth / S. Brun// J. Gynecol. Obstet. Biol.Reprod. Paris.–2016.—Vol.45,N10,(Dec.).–P.1324-1336.
536. Butt, K. Determination of gestational age by ultrasound / K. Butt, K.J. Lim // Obstet. Gynecol.Can. – 2014. –Vol.36,N2,(Feb.). –P.171-181.
537. Campbell, S. Diagnosis of the small-for-dates fetus by serial ultrasonic cephalometry / S. Campbell, C.J. Dewhurst // Lancet. –1971.–Vol.2,N7732. – P.1002-1006.
538. Cauchan, S.P. Prenatal detection of fetal growth restriction in newborns classified as small for gestational age: correlates and risk of neonatal morbidity / S.P.Cauchan, H.Beydoun, E. Chang // Amer. J.Perinatol. –2014.–Vol.31,N3.– P.187-194.
539. 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.
540. Clinicopathological evaluation of 59 cases of fetal death / G.Zanconato[et al.]// Arch. Gynecol. Obstet.–2007.–Vol.276.–P.619-623.
541. 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.
542. Computerized cardiotocography / J. Bernardes[et al.]// The Perinatal Medicine of the New Millenium.–2001. - Vol.34,N3. – P.837-843.
543. Congress of European association of gynaecologists and obstetricians. – Lisbon,2010.
544. Crane, J.P. Comparative newborn anthropometric data in symmetric versus asymmetric intrauterine growth retardation / J.P. Crane, M.M.Kopta// Am. J. Obstet. Gynecol.–1980.–Vol.138,N5,(1 Nov.).–P.518-522.
545. De Vore, G R. Diagnosis of intrauterine growth retardation: the use of sequential measurements of fetal growth parameters / G.R. DeVore, L.D. Platt //Clinical Obstetrics and Gynecology. –1987. –Vol.30,N4,(Dec.). – P.968-984.

546. 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.
547. 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.
548. 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.
549. Evaluation of early third-trimester ultrasound screening for intrauterine growth retardation / M.L. Skovron [et al.] // *J. Ultrasound Med.* –1991.–Vol.10,N3,(March).–P.153-159.
550. Evans, M.I. Animal models of intrauterine growth retardation / M.I. Evans, A.B. Mukherjee, J.D. Schulman // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 1983. – Vol.38,N4,(Apr.). – P.183-192.
551. Fanaroff, A.A. Neonatal perinatal medicine: diseases of the fetus and infant / A.A. Fanaroff, R.J. Martin. –Mosby-Year Book:1997. – 847p.
552. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities / R.J. Snijders[et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.*–1993.–Vol.168,N2,(Feb.).– P.547-555.
553. Fisher information and Shannon entropy for on-line detection of transient signal high-values in laser Doppler flowmetry signals of healthy subjects / A. Humeau[et al.] // *Phys. Med. Biol.* –2008. – Vol.53,N18,(21 Sep.). –P.5061-5076.
554. Fox, H. Pathology of the Placenta: Major Problems in Pathology. / H. Fox, N.J. Sebire. – 3rd Edition. – Saunders: Elsevier, 2007. – 574p.
555. 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.

556. 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.
557. 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.
558. 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.
559. H Abdel-Aleem, Cervical pessary for preventing preterm birth / H. Abdel-Aleem, O.M.Shaaban, M.A Abdel-Aleem // *The Cochrane Library.*– 2013.
560. Hajek, Z. Fetal ECG in the prediction of intrapartum hypoxia / Z. Hajek // *Cas. Lek. Cesk.*–2005.–Vol.144,N3.–P.168-171.
561. Heart rate asymmetry by Poincareplots of RR intervals / P. Guzik[et al.] // *Biomed. Tech.*– Berlin,2006.–Vol.51,N4,(Oct.).–P.272-275.
562. 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.
563. 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.
564. 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.
565. Kuo-Hu Chen, The role of preterm placental calcification on assessing risks of stillbirth / Kuo-Hu Chen, Kok-Min Seow, Li-Ru Chen// *Placenta.*– 2015.– Vol.10,N36(90),(Sep.).–P.1039-1044.
566. Lamont, CD. 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.
567. 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.

568. Lausman A, Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management/ A. Lausman, J.Kingdom // *J ObstetGynaecol Can.* –2013.– Vol. 35,N8,(Aug.).–P.741-748.

569. Lindquist, P.G. Activated protein C resistant in the absence of factor V Leiden - and pregnancy / P.G. Lindquist, P. Svensson, B. Dahlback // *J. Thromb. Haem.* – 2006. – Vol.4,N2. – P.361-366.

570. Maisonneuve, E. Lifestyle recommendations for prevention of spontaneous preterm birth in asymptomatic pregnant women / E. Maisonneuve// *J. Gynecol. Obstet. Biol.Reprod.Paris.*–2016.–Vol.45,N10,(Dec.).–P.1231-1246.

571. Mandelbrot, L. Prevention of mother-to-child transmission of toxoplasmosis / L.Mandelbrot // *Gynecol. Obstet.Fertil.* –2012. –Vol.40,N1,(Oct.).– P.591-598.

572. 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.

573. Markers of cardiovascular disease risk after hypertension in pregnancy / G.J. Mangos [et al.]// *J.Hypertens.* –2012.–Vol.30,N2.–P.351–358.

574. Maternal and fetal inflammatory responses in unexplained fetal death / S. Blackwell[et al.]// *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2003. –N14. – P.151-157.

575. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: Population based study / J. Gardosi [et al.]// *B.M.J.* –2013. –Vol.346.– P.108.

576. Maternal obesity and the risk of infant death in the United States / A. Chen [et al.]// *Epidemiology.* – 2009. – Vol.20,N1. – P.74–81.

577. McCowan, L.M. SCOPE consortium: Risk factors for smallfor-gestational-age infants by customized birthweight centiles: data from an

international prospective cohort study/L.M.McCowan, C.T. Roberts, G.A. Dekker // BJOG.– 2010.–Vol.117,N13.–P.1599-1607.

578. 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.

579. Multifractality in human heartbeat dynamics / P.C. Ivanov [et al.] // Nature. –1999.–Vol.399,N6735,(3Jun)– P.461-465.

580. Multiscale entropy analysis of biological signals / M.Costa [et al.] // Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.–2005.–E.71,– P.021906-18.

581. Neonatal and perinatal mortality: country, regional and global estimates / World Health Organization. – WHO Library Cataloguing-in-Publication Data:2006. – 75p.

582. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network / B.J. Stoll[et al.]// Pediatrics.– 2010.–Vol.126. –P.443–455.

583. Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial / E.O.G. vanVliet[et al.]// The Lancet –2016. — Vol.387,N.10033,(21 May). –P.2117–2124.

584. 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.

585. 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.

586. Ottaviani, G. Defining sudden infant death and sudden intrauterine unexpected death syndromes with regard to anatomopathological examination / G. Ottaviani // Front Pediatr. –2016.Vol.– P.103.



587. 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.

588. Ounsted, M. Neurological development of small-for-gestational age babies during the first year of life / M.Ounsted, V.A. Moar, A.Scott // *Early Hum Dev.* –1988.–Vol.16,N(2-3),(March).–P.163-172.

589. 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.

590. Patah, L. Models of childbirth care and cesarean rates in different countries / L.Patah, A.M.Malik // *Rev. SaudePublica.*–2011.–Vol.45,N1. – P. 9.

591. World Health Organization. Perinatal mortality: a listing of available information. Geneva: World Health Organization; 1996.

592. Placental pathology in full-term infants with hypoxic-ischemic neonatal encephalopathy and association with magnetic resonance imaging pattern of brain injury / J.C. Harteman[et al.] // *J. Pediatr.* – 2013. – Vol.163,N4,(Oct.).– P.968-995.

593. Postpartum maternal mortality and cesarean delivery / C. Deneux-Tharaux[et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2006. –Vol.108,N3,(Sep.).–P.541-548.

594. Practice of pathological examinations in stillbirths: A 10-year retrospective study/ F.Jones[et al.] // *J GynecolObstet Hum Reprod.* –2017. – Vol.46,N1, (Jan.). – P.61-67.

595. 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.

596. 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.

597. Prognostic value of umbilical-middle cerebral artery pulsatility index ratio in fetuses with growth restriction / J. Piazzze[et al.] // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2005–Vol.91,N3,(Dec.). – P.233-237.

598. 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.

599. 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.

600. 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.

601. Routine ultrasound screening for antenatal detection of intrauterine growth retardation / S.L.Warsof [et al.]// *Obstet. Gynecol.* –1986.–Vol.1,(Jan.).– P.33-39.

602. 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.

603. Silver, R.M. Fetal death / R.M. Silver // *Obstet. Gynecol.* –2007. – Vol.109,N1. –P.153-167.

604. Simultaneous multi-depth assessment of tissue oxygen saturation in thenar and forearm using near-infrared spectroscopy during a simple cardiovascular challenge / R. Bezemer[et al.]// *Crit. Care.* –2009. – Vol.13, Supp.5:S5.

605. 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.

606. Soto, I.N. Fetal growth restriction and insulin resistance: New Findings and review of the literature / I.N. Soto, G.V. Mericq// *Rev. Med. Chil.* –2005.– Vol.133,N1.–P.97-104.
607. Statistics South Africa: Mortality and causes of death: Findings from death notification form: Statistics South Africa: Statistical Release. – Pretoria: South Africa, 2016. – 146 p.
608. Stillbirths and intrauterine infection, histologic chorioamnionitis and microbiological findings / S.R.Moyo[et al.]// *Int. Gynecol. Obstet.* —1996. – Vol.54. –P.115–123.
609. Stratton, J.F. Are babies of normal birth weight who fail to reach their growth potential as diagnosed by ultrasound at increased risk? / J.F. Stratton, S.N. Scanail, M.J. Stuart B // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* –1995. — Vol.5,N 2.(Feb.). – P.114-118.
610. The short-term prediction of preterm birth: a systematic review and diagnostic metaanalysis / A.B. Boots [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* –2014. – Vol.210,N1,(Jan.).– P.54.
611. Ultrasonic intrauterine growth curves / H.K. Chellani[et al.] // *Indian Pediatr.* –1990.–Vol.27,N1,(Jan.).–P.52-58.
612. Ultrasonographic autopsy (echopsy): a new autopsy technique. / J. Farina[et al.]// *Virchows Arch.*–2002.– Vol.440,N6. –P.635-639.
613. Unterscheider, J. Guidelines on fetal growth restriction: A comparison of recent national publications / J.Unterscheider, K.O'Donoghue, F.D.Malone // *Am. J.Perinatol.*–2015.–Vol.32,N4.–P.307-315.
614. Vaginal progesterone decreases preterm birth  $\leq$  34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUMstudy / R. Romero [et al.]// *Ultrasound Obstet. Gynecol.* –2016.–Vol.48,N3,(Sep.).– P.308–317.
615. Weight gain during pregnancy: Reexamining the guidelines /Institute of Medicine (IOM). // Washington: DC. – 2009. –p.857.

616. 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.
617. World health statistics 2017: Monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals: World health organization.– 2017.
618. 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.