

Иванова

Лидия Алексеевна

**Перинатальные потери:
патогенетические подходы к прогнозированию и профилактике**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

3.1.4 – Акушерство и гинекология

3.1.21 – Педиатрия

Санкт-Петербург, 2023

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

Научные консультанты:

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

Иванов Дмитрий Олегович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор

Официальные оппоненты:

Малышкина Анна Ивановна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор

Артымук Наталья Владимировна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кемеровский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой

Романюк Федор Петрович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится « » марта 2024 года в ____ часов на заседании Диссертационного Совета 99.2.037.02 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого 6-8.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова» Минздрава России и на сайте www.1spbgmu.ru.

Автореферат разослан « » _____ 2023 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук
Молчанов Олег Леонидович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Значимость проблемы перинатальных потерь трудно переоценить [Назарова А.О., 2021; Серов В.Н., 2022; Семенов Ю.А., 2022]. Частота перинатальной смертности является комплексным показателем социального благополучия, экономического развития и состояния медицинской помощи любого государства [Олина А.А., 2018; Оленев А.С., 2022]. Мертворождаемость и ранняя неонатальная смертность (компоненты перинатальной смертности) оказывают влияние на суммарный коэффициент рождаемости и прогнозируемую продолжительность жизни. 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».

С 1992 по 2012 гг. – в России фиксировалась депопуляция, и только с 2013 года начался прирост численности населения. Однако, эта положительная тенденция была отмечена в течение 3 лет, и в 2016 году зафиксирован отрицательный естественный прирост населения России, который продолжается по настоящее время [Здравоохранение в России. Статистический сборник, 2021]. Следует отметить, что во всех субъектах федерации и в стране в целом снижение перинатальной смертности происходит за счет снижения ранней неонатальной смертности, а количество мертворождений в течение длительного времени остается стабильно высоким [Демографический ежегодник России, 2021].

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

Степень разработанности проблемы

Перинатальная гибель плода - актуальная клиническая проблема, которая является не только показателем репродуктивных потерь, но и может быть угрозой жизни и здоровья женщины, внося определенный вклад в структуру материнской смертности [Радзинский В.Е., 2008; Берсенева С.Н., 2023]. Актуальной задачей является своевременное выделение групп риска перинатальной гибели плода для разработки комплекса мероприятий по её профилактики [Арцыбышева Л.Р., 2014; Щеголев А.И., 2014]. Это требует установления

наиболее значимых факторов риска перинатальных потерь. Методика выделения групп высокого риска, разработанная около 40 лет назад и активно используемая акушерами-гинекологами до настоящего времени, требует серьезной переоценки. Прогностическая ценность новых методик, предложенных в настоящее время, ограничена из-за большого количества ложноположительных и ложноотрицательных результатов, сложности выполнения, противоречивости оценок [Chen K., 2015; Калентьева С.В., 2016].

Говоря о здоровье ребенка, необходимо учитывать, что оно во многом обусловлено течением перинатального периода [Иванов Д.О., Орел В.И., 2016]. Именно перинатальная патология является причиной значительной части заболеваний и инвалидности у детей [Телеш О.В., Петренко Ю.В., Иванов Д.О., 2017]. В последние годы стремительно развиваются методы хирургической коррекции аномалий развития в первые сутки жизни новорожденного [Касимова Д.А., Хакимова Д.С., 2016], совершенствуются методики, материалы, предоперационная подготовка и послеоперационное ведение [Гуласарян Р.С., Туманян М.Р., Ким А.И., 2017]. Однако смертность новорожденных детей в послеоперационном периоде остается высокой, составляя 20% и более [Орлов Ю.А., 2014]. Традиционно считается, что смертность детей, прооперированных в первые дни жизни, зависит от тяжести аномалии развития и срока беременности при рождении [Козлов Ю.А., 2017; Ефимочкин Г.А., 2017]. Основные исследования посвящены разработке новых оперативных методик, срокам оперативного вмешательства и фармакологической ассистенции [Дегтярев Ю.Г., 2014; Горбатиков К.В., 2018], остальные возможные факторы риска изучены в меньшей степени. Ряд авторов [Лебедева О.В., Чикина Т.А., 2014; Острейков И.Ф., 2017] отмечают роль заболеваний инфекционной природы: грибковых, бактериальных, вирусных, а также хориоамнионита у матери.

Цель исследования:

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

Задачи исследования:

1. Определить нозологическую структуру и провести сравнительный ретроспективный анализ причин перинатальных потерь, по данным, представленным в отчетах медицинских информационно-аналитических центров Санкт-Петербурга и Ленинградской области и патологоанатомического бюро Ленинградской области за 2006-2022 гг.
2. Выявить возбудителей наиболее часто встречающихся инфекций, имеющих значение в генезе мертворождения и ранней неонатальной смерти и оптимизировать алгоритм ведения беременности с учетом возбудителей.
3. Создать патогенетически обоснованную статистическую модель прогнозирования риска перинатальных потерь при беременности, в родах и раннем неонатальном периоде, основанную на социально-анамнестических, клиничко-лабораторных данных и результатах инструментальных исследований, оптимизировать алгоритм ведения беременности с

учетом созданной модели и выявленных возбудителей наиболее часто встречающихся инфекций.

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

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

6. Разработать методику двухэтапного исследования последа в родовспомогательном учреждении и в патологоанатомической лаборатории для своевременной диагностики и лечения восходящего бактериального инфицирования новорожденного.

Научная новизна работы

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

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

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

Впервые доказана роль в статистически значимом развитии преждевременных родов таких патологических состояний последа, как восходящее бактериальное инфицирование ($p < 0,000$), герпетический ($p = 0,002$) и хламидийный ($p = 0,02$) хориодецидуит, а также рассчитаны клинико-анамнестические показатели, достоверно повышающие риск преждевременных родов (низкий рост беременной женщины ($p < 0,000$), возраст более 40 лет ($p < 0,000$), порядковый номер беременности ($p < 0,000$), артериальная гипертензия ($p < 0,01$), отягощенный акушерский анамнез ($p < 0,000$)).

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

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

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

Теоретическая значимость работы

Определена структура перинатальных потерь и ее динамика за 2006-2022 гг. в мегаполисе (Санкт-Петербург) и крупном регионе (Ленинградская область), при этом впервые проведено сравнение данных о причинах мертворождения и ранней неонатальной смерти в официальных статистических отчетах, с аналогичными данными отчетов, основанных на результатах патологоанатомического исследования плода/новорожденного.

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

Проведена оценка эффективности применяемой актуальной в Санкт-Петербурге методики прогнозирования самопроизвольных преждевременных родов до 34 недель и доказана ее низкая эффективность ($p=0,077$, прогностическая ценность 92%, специфичность 100%, чувствительность 0%). На основании применения методов

искусственного интеллекта в форме дискриминантного анализа построена статистически значимая ($p=0,001$) высокоинформативная (83%) модель прогнозирования риска преждевременных родов (специфичность 96%, чувствительность 40%), позволяющая выделить группы риска и проводить проактивную профилактику преждевременных родов.

Для снижения ранней неонатальной смертности впервые на основании дискриминантного анализа построена статистически значимая ($p<0,000$) высокоинформативная (97,1%) модель прогнозирования риска рождения доношенного ребенка в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени (специфичность 98,9%, чувствительность 78,6%).

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

Практическая значимость работы

Впервые установлен комплекс актуальных социальных, анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных показателей, пригодный для оценки риска перинатальных потерь у беременных, рожениц и родильниц, с возможностью статистически значимого прогнозирования перинатальных потерь и выделения на основе такого прогноза группы высокого риска.

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

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

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

антибактериальным препаратам для выявления патогенной и условно-патогенной микрофлоры.

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

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

Методология и материалы исследования

Исследование проводилось в 2006-2018 гг. на базе клиники акушерства и гинекологии Военно-Медицинской Академии (ВМедА) имени С.М.Кирова МО РФ, клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России (ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ), женских консультаций (ЖК) и родильных домов СПб и ЛО, а также в 2013-2020 гг. на базе Перинатального центра (учреждение 3Б уровня) (ПЦ), кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО и кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет» Минздрава России (СПбГПМУ МЗ РФ). Научная работа одобрена Этическим комитетом при ВМедА имени С.М.Кирова (выписка из протокола №219 от 26.02.2019 г.).

Решение поставленных задач осуществлялось в несколько этапов. Критерием включения в исследование являлось: в I этап - родоразрешение пациенток в родильных домах СПб и ЛО и проведение гистологического исследования последов и патологоанатомического исследования плодов/новорожденных в ЛОПАБ; во II этап – родоразрешение в ПЦ СПбГПМУ, в III этап – проведение скринингового ультразвукового исследования (УЗИ) в I триместре беременности с компьютерной оценкой результатов в ЖК СПб, в IV – проведение оперативного лечения в первые 7 дней жизни в ПЦ СПбГПМУ. Критерием невключения в исследование являлась: многоплодная беременность вне зависимости от ее исхода. Критерием исключения: было отсутствие данных о гистологическом строении последа и результатов патоморфологического исследования (в I, II и IV этапы исследования).

На первом этапе, для создания математической модели прогнозирования перинатальных потерь, был проведен комплексный анализ медицинской документации 1076 женщин. Все пациентки были разделены на основную группу (606 женщин с перинатальными потерями: 314 плодов погибли антенатально в сроке более 22 недель

беременности, что было зафиксировано до начала родовой деятельности или оперативного родоразрешения; 72 плода погибли интранатально; 220 новорожденных погибли в первые 168 часов внеутробной жизни; родились мертвыми 386 детей, родились живыми 220 детей) и контрольную группу (470 женщин, родивших живых детей, которые пережили 7 суток перинатального периода).

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

В основную группу вошли 305 (29,8%) пациенток дети которых при рождении имели оценку по шкале Апгар на первой и/или пятой минуте 6 баллов и менее. В контрольную группу «норма» вошли 12070 (70,2%) пациенток, родивших детей с оценкой по шкале Апгар на первой и пятой минуте 7 баллов и более.

На третьем этапе работы – проведено определение ценности системы прогнозирования преждевременных родов, существующей в настоящее время – вошли 36 пациенток, родивших недоношенных детей и 438 пациенток, родивших доношенных детей. Все пациентки состояли на учете в ЖК СПб и клинике акушерства и гинекологии ВМедА имени С.М.Кирова. Всем пациенткам было проведено скрининговое УЗИ в I триместре беременности (в сроке 11 недель – 13 недель 6 дней), во время которого было проведено измерение длины цервикального канала по стандартной общепринятой методике врачами, имеющими FMF-сертификат на проведение цервикометрии. Далее проводился компьютерный расчет риска спонтанных родов до 34 недель беременности в системе ASTRAYA (рутинно применяется в СПб). Расчетная частота события 1:100 и менее расценивалась как низкий риск, расчетная частота выше 1:100 – как высокий риск.

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

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

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось всем пациенткам, наблюдавшимся в ЖК, а также поступившим в родовспомогательные учреждения при беременности.

Исследование последов проводилось в ЛОПАБ (главный врач - д.м.н. Н.Г.Глуховец) и в лаборатории на кафедре патологической анатомии с курсом судебной медицины

СПбГПМУ (заведующий кафедрой - д.м.н., профессор Р.А.Насыров). На основании раздельной макроскопической оценки всех частей последа (плодных оболочек, пуповины, плаценты), с учетом ранее проведенного взвешивания новорожденного (с точностью не ниже ± 5 г), вычислялись комплексные массометрические показатели: плацентарно-плодный коэффициент (ППК), мембранозно-плацентарный коэффициент (МПК), линейная масса пуповины (ЛМП). При изучении микроскопического строения плаценты оценивались: степень выраженности инволюционно-дистрофических изменений и компенсаторно-приспособительных реакций (вариант нормального строения последа); наличие и степень выраженности циркуляторных нарушений, гематогенных и восходящих воспалительных изменений в ткани плаценты и плодных оболочках.

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

При оценке восходящего инфицирования последа выделялись 3 стадии последовательного развития процесса:

- восходящее инфицирование первой стадии (мембранозной) - с локализацией процесса в плодных оболочках.
- восходящее инфицирование второй стадии (плацентарной) - в плаценте;
- восходящее инфицирование третьей стадии (пуповинной) - в пуповине.

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 новорожденного.

Положения, выносимые на защиту:

1. В структуре причин перинатальных потерь, сформулированных в медицинских информационно-аналитических центрах, основными являются внутриутробная гипоксия плода и асфиксия при родах, то есть состояния, являющиеся симптомом или осложнением основного заболевания, диагноз которого формулируется только в патологоанатомическом заключении. При этом комплексный анализ клинических и патоморфологических данных, основной причиной перинатальных потерь (в 60% случаев) определил внутриутробную инфекцию.

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

(*Human herpesvirus, Cytomegalovirus, Chlamydia trachomatis, Toxoplasma gondii* и условно-патогенной бактериальной флорой).

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

4. Разработанная статистически значимая ($p = 0,001$) высокоинформативная (83%) модель прогнозирования риска преждевременных родов (специфичность - возможность прогнозировать рождение доношенного ребенка - 96%, чувствительность - возможность прогнозировать рождение недоношенного ребенка - 40%), позволяет снизить раннюю неонатальную смертность за счет своевременной профилактики преждевременных родов.

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

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

Степень статистической значимости и апробация результатов работы

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием программы STATISTICA 7 (Statsoft Inc., США) на персональном компьютере. Описывались: среднее арифметическое (M), средняя ошибка среднего значения (m), среднеквадратическое отклонение (σ) – для признаков, имеющих непрерывное распределение; для признаков с дискретными значениями - частоты встречаемости. Для определения статистической значимости различий между количественными параметрами использовался критерий Манна-Уитни для независимых групп. Статистическая обработка качественных признаков проводилась с использованием следующих критериев: Фишера, χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса, расчета отношения шансов (OR). При проведении корреляционного анализа использовались коэффициенты Спирмена и Пирсона. Критерием статистической значимости считалась общепринятая в медицинской статистике величина $p < 0,05$. Качество разрабатываемых в настоящем исследовании бинарных классификаций оценивалось при помощи ROC-кривой. Для количественной оценки ROC-кривой применяли показатель «площадь под ROC-кривой». Чем выше данный показатель, тем выше качество классификации: 0,7-0,8 – хорошее, 0,8-0,9 – очень хорошее, 0,9-1,0 – отличное. При значении показателя 0,5 метод классификации соответствует случайному

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

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности «Акушерство и гинекология» по нескольким пунктам: перинатальный период жизни ребенка (пункт 3); разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний (пункт 4), оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных (пункт 6), и паспорту специальности «Педиатрия» по пункту 3 - физиология и патология детей периода новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста.

Апробация диссертации. 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 ВС РФ» (СПб, 2016); международном конгрессе «Большие акушерские и неонатальные синдромы - патофизиология и клиническая практика» (СПб, 2017); конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (СПб, 2018); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Вспомогательные репродуктивные технологии: проблемы и перспективы» (Республика Беларусь, Витебск, 2018); VI Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (СПб, 2020), II республиканской научно-практической конференции «Вспомогательные репродуктивные технологии: проблемы и перспективы» (Республика Беларусь, Витебск, 2020), научно-практической конференции (сборах) главных специалистов-гинекологов медицинской службы ВС РФ (СПб, 2021), VI Всероссийской конференции "Гемостаз, тромбоз и репродукция" (СПб, 2022), 4-ом Всероссийском научно-практическом конгрессе с международным участием «Инновации в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (СПб, 2023).

Личный вклад автора. Все этапы работы проводились диссертантом лично. Диссертант самостоятельно провел подбор пациенток, оценку клинической документации, УЗИ, статистическую обработку материала и написание текста. Участие в обработке первичного материала – более 90%, в анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%.

Результаты исследования внедрены в работу клиники и в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии ВМедА имени С.М.Кирова МО РФ, в работу клиники акушерства и гинекологии и в учебный процесс кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, в работу Перинатального центра ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, СПб ГБУЗ «Родильный

дом №13», СПб ГБУЗ «Родильный дом №16», ГБУЗ «Всеволожская клиническая межрайонная больница», ГБУЗ «Всеволожский родильный дом».

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

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, семи глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, в котором представлено 564 источника (467 отечественных и 97 зарубежных). Текст диссертации изложен на 358 страницах машинописного текста, работа иллюстрирована 111 таблицами и 113 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая характеристика обследованных групп первого этапа исследования.

При постановке на учет по беременности пациенткам основной и контрольной групп были проведены заполнение титульного листа обменной карты, сбор анамнеза и первичный осмотр. В основной группе пациентки статистически значимо чаще не работают, живут в незарегистрированном браке, имеют начальное и среднее образование. У пациенток основной группы статистически значимо чаще отмечены гемоконтактные инфекции (в 3 раза), гипертоническая болезнь (ГБ) и симптоматическая артериальная гипертензия (АГ) (в 2 раза), все вредные привычки: курение (в 3 раза), злоупотребление алкоголем (в 3 раза) и наркотическими препаратами (только в основной группе). В основной группе статистически значимо выше возраст менархе и ниже возраст полового дебюта.

Возраст пациенток основной группы на момент постановки на учет по беременности был статистически значимо ниже, чем в контрольной. Число юных первородящих было в 9 раз больше в основной группе, число первородящих старшего возраста больше в контрольной группе (различия статистически значимы).

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

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

В I-II триместрах беременности все пациентки, состоящие на учете в ЖК, были обследованы согласно действующим на момент наблюдения нормативным документам. В 22 недели у пациенток основной и контрольной групп был проведен анализ течения беременности, 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.

При анализе течения беременности выявлено, что пациентки контрольной группы вставали на учет статистически значимо раньше, у пациенток основной группы статистически значимо чаще выявлялись: ранний токсикоз; резус-отрицательная принадлежность крови, как с наличием антирезусных антител (в 7 раз чаще), так и без таковых (в 2,5 раза чаще); воспалительные заболевания полового тракта (вульвит, вагинит, цервицит) (в 2 раза чаще), гемоконтактные инфекции (в 5 раз чаще), заболеваемость сифилисом, как в анамнезе (в 6 раз чаще), так и при беременности (в 5 раз чаще), повышение уровня билирубина и «печеночных проб» (АЛТ, АСТ, ЛДГ) (в 2 раза чаще), нарушения углеводного обмена (в 6 раз чаще), гипергомоцистеинемия встречалась только в основной группе; маркеры хромосомных аномалий и врожденные аномалии (ВА) плода, выявленные во время УЗИ, истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) (в 3 раза чаще).

При анализе результатов исследования на наличие инфекционных агентов было выявлено, что ряд микроорганизмов статистически значимо чаще встречается у пациенток основной группы: *Trichomonas vaginalis* (только в основной группе), *Toxoplasma gondii* (в 10 раз чаще), условно-патогенные микроорганизмы (УПМО) (в 3 раза чаще).

При доношенной беременности (37 недель) был проведен анализ течения беременности, результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования. У беременных контрольной группы статистически значимо больше количество явок к акушеру-гинекологу. В основной группе статистически значимо чаще встречались: угроза прерывания беременности, умеренная преэклампсия (в 4 раза чаще), тяжелая преэклампсия (только в основной группе), токсические воздействия на организм матери и плода (употребление героина, метадона, алкоголя, в том числе его суррогатов, препаратов, направленных на прерывание беременности), острые инфекционные заболевания (ОРВИ, ОРЗ, острые кишечные инфекции, пиодермии и др.) (в 3 раза чаще), обострения хронических инфекций (преимущественно ЛОР-органов) (в 2 раза чаще). Минимальный уровень гемоглобина во время беременности у пациенток основной группы был статистически значимо ниже, чем в контрольной. В основной группе у пациенток статистически значимо чаще диагностировались анемия легкой (более, чем в 2 раза), средней (в 9 раз) и тяжелой степени (только в основной группе).

Аномалии количества околоплодных вод статистически значимо чаще (более, чем в 2 раза) встречались в основной группе: многоводие, как проявление инфекционного процесса и маркер аномалий развития, выявлялось в основной группе в 2 раза чаще, маловодие - в 8 раз чаще, чем в контрольной. Задержка роста плода (ЗРП) при беременности была диагностирована статистически значимо чаще в основной группе.

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=220, контрольная группа n=470).

У пациенток основной группы беременность в 18 раз чаще заканчивалась

преждевременными родами (различия статистически значимы): срок беременности на момент родоразрешения составлял в среднем 33-34 недели в основной группе против 39-40 недель в контрольной. Из статистически значимых отличий течения родов в основной группе следует отметить более высокую частоту тазового предлежания, ручного и инструментального обследования полости матки, гемотрансфузии. При сравнении массы и роста доношенных новорожденных выявлено, что и масса, и рост детей пациенток основной группы статистически значимо меньше, чем в контрольной. У детей пациенток основной группы статистически значимо чаще (в 5 раз) диагностирована ЗРП, отмечена более низкая оценка по шкале Апгар на первой и пятой минуте жизни.

В анализе крови родильниц отмечены следующие особенности: уровень лейкоцитов периферической крови в основной группе статистически значимо выше, а уровень гемоглобина и тромбоцитов - ниже. Аналогичная ситуация у новорожденных: в основной группе в первые-вторые сутки жизни уровень гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов статистически значимо ниже, а уровень лейкоцитов – выше, чем в контрольной. Уровень глюкозы в венозной крови у новорожденных основной группы был статистически значимо выше, чем контрольной, что ассоциировано с системным воспалительным ответом.

При анализе массометрических показателей плацентарного комплекса было выявлено, что ЛМП и средний ППК доношенных новорожденных в основной группе был статистически значимо выше, что можно объяснить высокой частотой восходящего бактериального инфицирования (фуникулита) и развитием у них циркуляторного отека пуповины при острой правожелудочковой недостаточности, например, при вирусном атриальном миокардите. Результаты гистологического исследования последов в основной и контрольной группе первого этапа представлены в Таблице 1.

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

Показатели	Основная группа (n=606)	Контрольная группа (n= 470)	Статистическая значимость
Нормальное строение	30 (7,0%)	282 (59,9%)	$\chi^2=423,15$; $p<0,000$
Восходящее инфицирование	295 (48,7%)	77 (16,4%)	$\chi^2=139,64$; $p<0,000$
- первой стадии	65 (10,7%)	30 (6,4%)	$\chi^2=157,35$; $p<0,000$
- второй стадии	91 (15,0%)	35 (7,4%)	
- третьей стадии	139 (22,9%)	12 (2,6%)	
Гематогенное инфицирование	329 (54,3%)	73 (15,5%)	$\chi^2=181,61$; $p<0,000$
Вирусно-бактериальное инфицирование	143 (23,6%)	10 (2,1%)	$\chi^2=121,25$; $p<0,000$
ХПН, всего	319 (52,6%)	138 (29,3%)	$\chi^2=60,14$; $p<0,000$
- компенсированная	79 (13,0%)	95 (20,2%)	$\chi^2=9,96$; $p=0,002$
- субкомпенсированная	104 (17,2%)	43 (9,1%)	$\chi^2=15,02$; $p<0,000$
- декомпенсированная	136 (22,4%)	3 (0,6%)	$\chi^2=112,1$; $p<0,000$
Острая плацентарная недостаточность	100 (16,5%)	3 (0,6%)	$\chi^2=83,21$; $p<0,000$

У пациенток контрольной группы статистически значимо чаще встречается нормальное строение плаценты, в основной группе - инфицирование последа (гематогенное и восходящее), острая плацентарная недостаточность (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты), суб- и декомпенсированная ХПН.

Основной причиной перинатальных потерь является инфекционная патология (вирусная, бактериальная и смешанная вирусно-бактериальная) (в 60% случаев). В 19% случаев к перинатальной смерти ведут аномалии развития, в 14% случаев - острая сердечная недостаточность при ПОНРП, в 8% случаев - внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), Респираторный дистресс синдром (РДС) и некротический язвенный колит (НЭК) у недоношенных детей. Структура перинатальных потерь представлена на Рисунке 1.

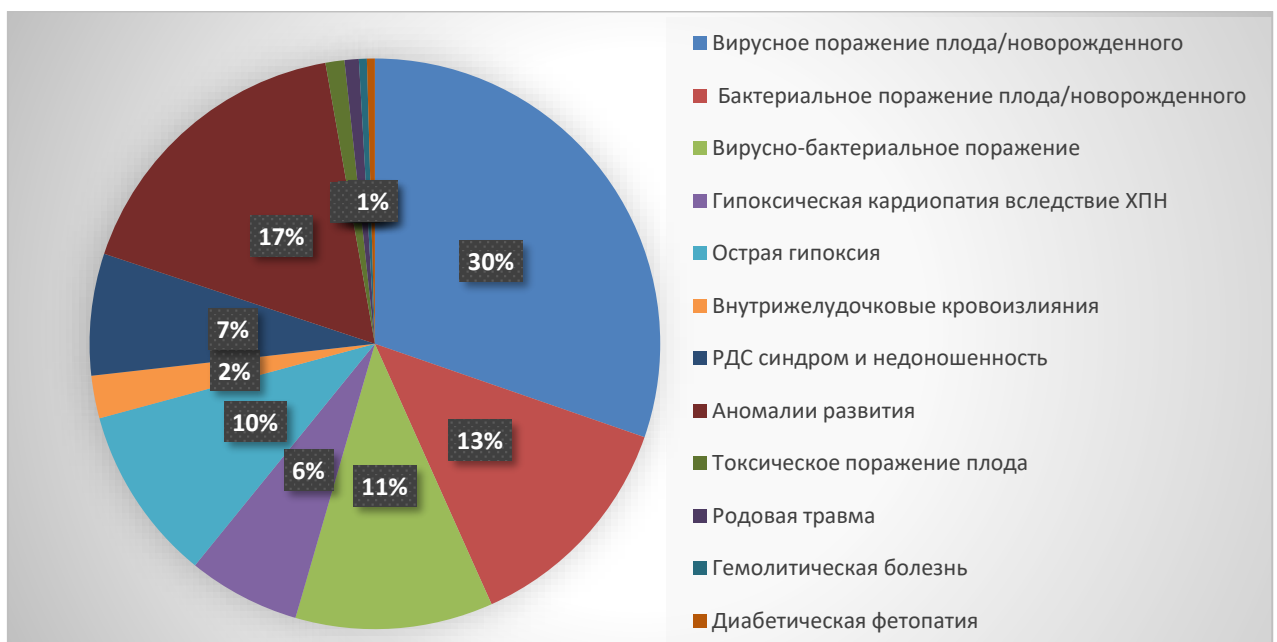


Рисунок 1 – Структура перинатальных потерь (в %) в основной группе

Были проанализированы причины перинатальных потерь в зависимости от времени наступления смерти (у мертворожденных детей и детей, погибших в раннем неонатальном периоде (Рисунок 2) и у мертворожденных детей в зависимости от времени наступления смерти: антенатальная или интранатальная (Таблица 2).

В группе мертворожденных основной причиной смерти была вирусная инфекция, при ранней неонатальной смерти повышалась роль бактериальной инфекции. Также частыми причинами мертворождения были: острая гипоксия плода при ПОНРП (14%) и аномалии развития (11%). В структуре причин ранней неонатальной смерти наиболее часто встречались аномалии развития (33%) и ВЖК, РДС и НЭК у недоношенных детей (17%).



Рисунок 2– Причины мертворождений и ранней неонатальной смерти (%)

Таблица 2 - Причина смерти у мертворожденных в зависимости от времени наступления смерти

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

Основной причиной всех мертворождений была инфекционная патология различной локализации (пневмония, атриальный миокардит, гепатит, сепсис и др.), при этом в группе антенатальных потерь основной инфекционной причиной являлось вирусное поражение плода (чаще антральный миокардит), тогда как в группе интранатальных потерь основная роль принадлежала бактериальной инфекции (различной локализации, вплоть до сепсиса).

При анализе микробиологической пораженности последа и плода/новорожденного выявлено, что в основной группе выше пораженность и вирусными и бактериальными

агентами, в том числе статистически значимо чаще были обнаружены *Human herpesvirus 1*, *Toxoplasma gondii*, УПМО были выявлены более, чем в 2 раза чаще; *Cytomegalovirus*, *Chlamydia trachomatis*, более чем в 10 раз чаще. *Human herpesvirus 2* статистически значимо чаще был выявлен в контрольной группе.

Результаты комплексного обследования пациенток второго этапа исследования для определения факторов, предрасполагающих к рождению ребенка с низкой оценкой по шкале Апгар

У недоношенных детей оценка по шкале Апгар статистически значимо ниже. Для разработки мер по снижению ранней неонатальной смерти отдельно определены предпосылки для рождения недоношенного ребенка и рождения доношенного ребенка в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени. Для определения факторов риска преждевременных родов было проведено комплексное обследование 12342 женщин, родоразрешенных в ПЦ СПбГПМА: в основную группу вошли 680 пациенток, беременность которых закончилась родоразрешением в сроке 22 недели 0 дней - 36 недель 6 дней, в контрольную группу - 11662 пациентки со срочными родами.

При анализе анамнестических факторов, течения беременности и родов было установлено: в основной группе возраст пациенток на момент постановки на учет по беременности был значимо выше, рост – статистически значимо ниже, порядковый номер и беременности и родов статистически значимо больше; статистически значимо чаще встречались: шестая и более по счету беременность, четвертые и более по счету роды, ожирение, ГБ, и отягощенный акушерский анамнез (ОАА) (невынашивание беременности, преждевременные роды), беременности, наступившие в результате применения ЭКО и ИКСИ, умеренная (в 2 раза чаще) и тяжелая (в 7 раз чаще) преэклампсия; ИЦН; тазовое предлежание плода (в 2,5 раза чаще). При исследовании последа было отмечено, что в основной группе статистически значимо чаще были диагностированы: восходящее инфицирование всех стадий, микоплазменный, герпетический и хламидийный хориодецидуит (ХД), сочетание восходящего инфицирования с поражением *Human herpesvirus* и РНК-вирусами, суб- и декомпенсированная ХПН.

Были установлены факторы, предрасполагающие к рождению доношенного ребенка в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени: более молодой возраст матерей, ГБ и АГ в анамнезе, четвертые и более по счету роды, аномалии положения плода (косое и поперечное положение), ЗРП и мекониальная окраска околоплодных вод, которые могут быть использованы для разработки системы прогнозирования рождения ребенка в состоянии асфиксии и комплекса профилактических мер. Более частое восходящее инфицирование II и III стадии делают необходимым своевременное выявление бактериальной инфекции у всех беременных с доношенным сроком (посев из ЦК на флору и чувствительность к антибактериальным препаратам в 37 недель беременности), с дальнейшим проведением этиотропной терапии с учетом чувствительности микроорганизмов.

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

Основным показанием к оперативному лечению были аномалии развития, часть которых была диагностирована пренатально. В основной группе процент аномалий развития, выявленных пренатально, статистически значимо ниже, что повышает риск летального исхода в послеоперационном периоде. Это связано с переводом новорожденных детей в профильный стационар, необходимостью выработки тактики лечения и т.д. Аномалии развития, послужившие причиной оперативных вмешательств в исследуемых группах, представлены на Рисунках 3 и 4. В основной группе статистически значимо чаще были диагностированы множественные аномалии развития (МАР) и аномалии развития ССС, тогда как все остальные группы аномалий развития были чаще диагностированы в контрольной группе.

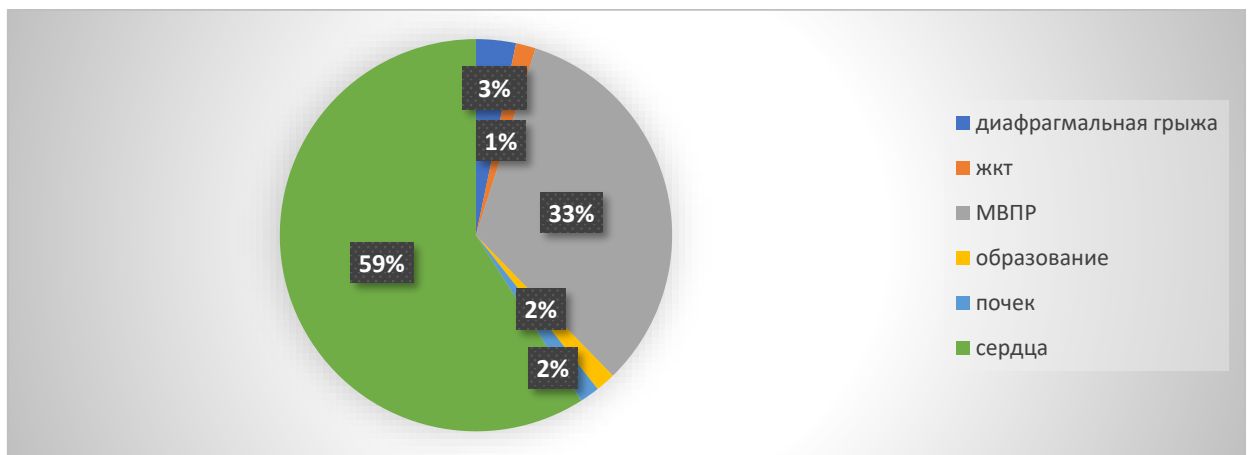


Рисунок 3 – Аномалии развития – причина операций у детей основной группы, %

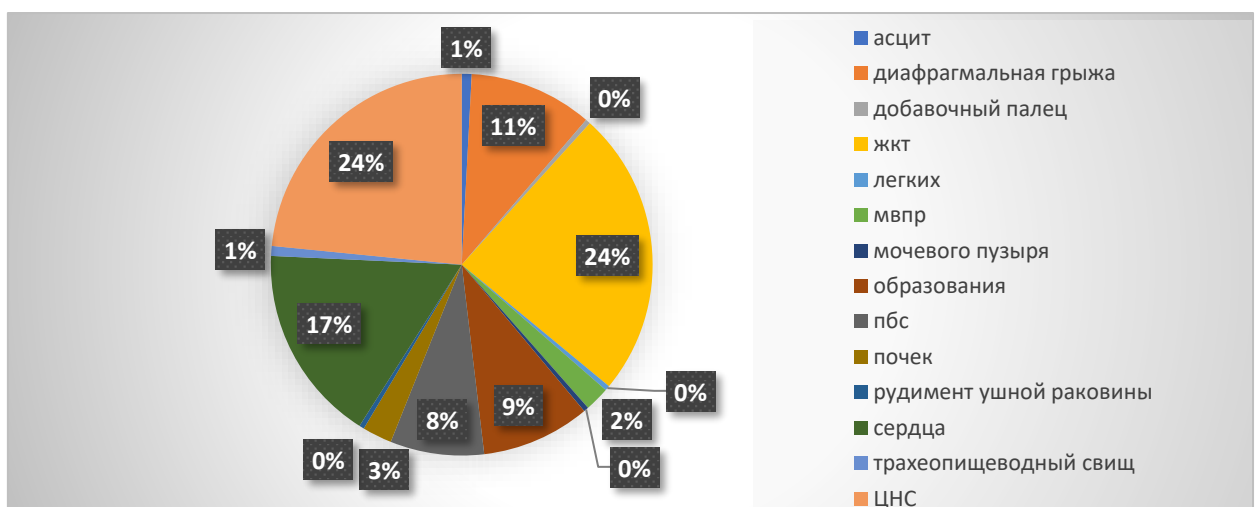


Рисунок 4 – Аномалии развития – причина операций у детей контрольной группы, %

У матерей новорожденных основной группы статистически значимо чаще была отмечена хроническая никотиновая интоксикация, ГБ и АГ, гемоконтактные инфекции, патология щитовидной железы, патология мочевыделительной системы, хроническая урогенитальная инфекция, особенности анамнеза (два и более абортa у повторнородящих, предшествующее родоразрешение путем операции кесарева сечения), угроза прерывания беременности, перенесенные во время беременности острые и обострения хронических инфекционных заболеваний, анемия беременных, ранний токсикоз, воспалительные заболевания нижнего отдела полового тракта, бессимптомная бактериурия, носительство *Cytomegalovirus* и *Human herpesvirus 1* и *2*, бактериальная, микоплазменная и уреоплазменная инфекция при беременности, роды в тазовом предлежании, мекониальная окраска околоплодных вод и наличие в них крови. При анализе гистологического строения последа отмечено, что в основной группе статистически значимо чаще отмечались восходящее инфицирование III стадии и хламидийный ХД.

Динамика перинатальных потерь в Санкт-Петербурге (СПб) и Ленинградской области (ЛО) в 2006-2022 гг.

Была проанализирована динамика и основные причины перинатальных потерь в СПб и ЛО за 2006-2022 гг. В течение этого периода произошло изменение критериев живорождения (2012 г.), что не могло не сказаться на статистических показателях. Динамика перинатальной смертности (ПС) в СПб и ЛО (в ‰) представлена на Рисунке 5.

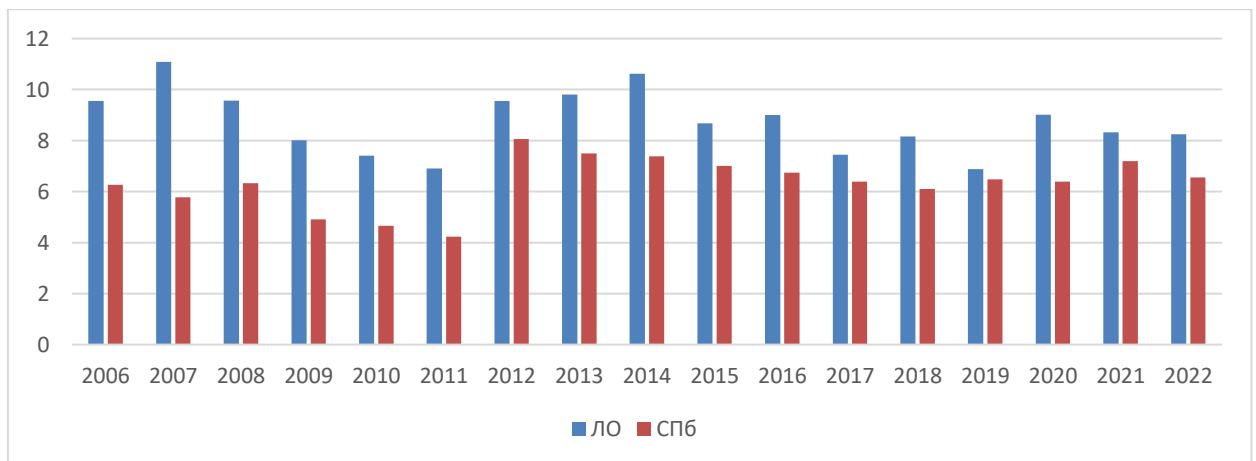


Рисунок 5 - Перинатальная смертность в СПб и ЛО (в ‰) в 2006-2022 годах

В СПб ПС была максимальной в 2012 году (8,1‰), затем до 2018 года происходило ее снижение (до 6,1‰), с повышением максимально до 7,2‰ в 2021 году. В ЛО максимальный показатель был отмечен 2014 году – 10,6‰, его снижение началось только в 2015 году, составив в 2019 году 6,9‰, с последующим увеличением до 9,0‰ в 2020 году. Абсолютное количество и удельный вес ранней неонатальной смертности в структуре ПС неуклонно уменьшается, при этом абсолютное число мертворожденных детей не имеет тенденции к

снижению и относительный вклад мертворождений в ПС постоянно увеличивается, составляя в начале анализируемого периода около 70%, достигнув в последние 5 лет 85-90% перинатальных потерь.

Основную часть мертворожденных (до 61% в ЛО и 55% в СПб) в течение всего периода наблюдения составляют плоды с массой 2500 г и более - основной резерв снижения мертворождений находится в группе доношенных детей с нормальной массой тела.

В структуре ранней неонатальной смертности группа детей с массой 1500-2499 г в течение всего периода либо сопоставима, либо преобладает над группой до 1499 г. Также следует отметить высокий удельный вес группы детей с массой более 2500 г: до 2012 года в ЛО до 68%, в СПб до 56%; начиная с 2012 года в ЛО до 37%, в СПб до 31%. То есть, дети с ожидаемой высокой жизнеспособностью при весе 1500 г и более по какой-то причине составляют высокий процент среди ранних неонатальных потерь, что требует анализа причин их гибели и разработки комплекса профилактических мер.

Структура перинатальной смерти

Анализ структуры перинатальной смертности проводился на основании материалов ЛОПАБ, а также по данным официальных статистических отчетов МИАЦ СПб и МИАЦ ЛО («Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам (Форма №32 (годовая)»).

Внутриутробная гипоксия (P20), асфиксия при родах (P21) являются симптоматическими диагнозами, объединяющими группу патологических состояний, приводящих к перинатальным потерям (Рисунок 6). В данную группу входят и острая гипоксия (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП)), и хроническая гипоксия на фоне ХПН (вне зависимости от ее причины), и все состояния (в том числе инфекционные поражения), вызвавшие антенатальные потери. Соответственно, чем более тщательным является исследование последа и плода/новорожденного, тем чаще выявляется истинная причина гибели, клиническим симптомом которой были гипоксия и асфиксия, и тем ниже частота диагностики этих состояний как причины смерти.

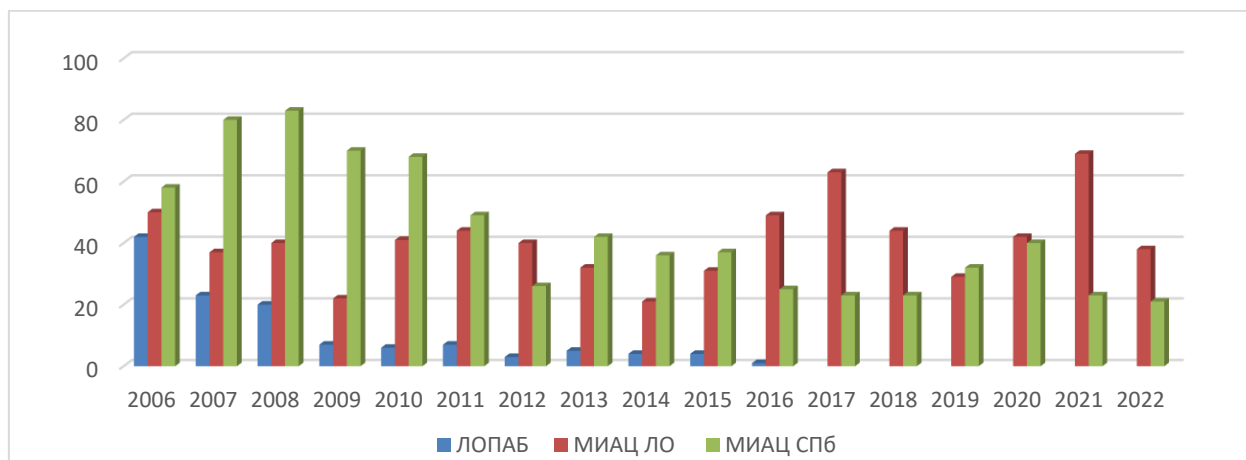


Рисунок 6 - Частота выявления внутриутробной гипоксии и асфиксии как причины перинатальной смерти плода (в %) в 2006-2022 годах

В СПб внутриутробная гипоксия и асфиксия при родах являются ведущими причинами перинатальных потерь, причем в последние годы отмечена тенденция к снижению их уровня. Подобная динамика не связана с повышением качества проведения патоморфологических исследований и выявлением истинной этиологии перинатальной смерти, данная тенденция связана с причиной, проиллюстрированной на Рисунке 7.

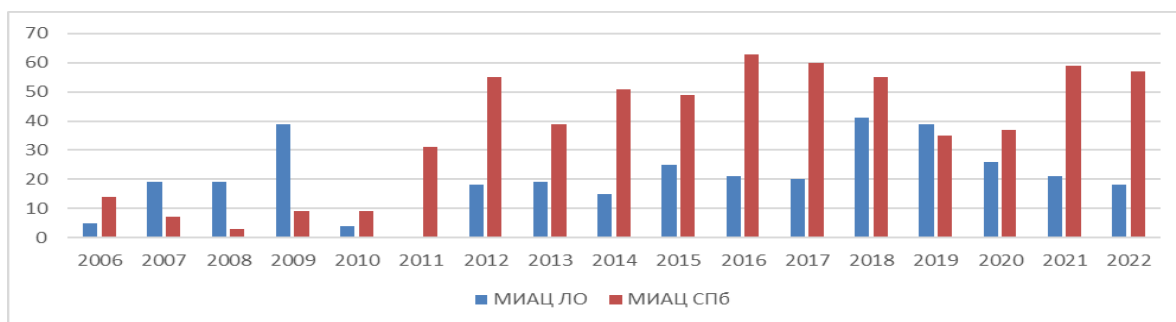


Рисунок 7 - Частота случаев смерти по неустановленной причине (в %) в отчетных Формах №32 в 2006-2022 гг.

В официальных отчетах МИАЦ ЛО и СПб количество верифицированных диагнозов всегда меньше общего количества перинатальных смертей. Причина смерти не указывается примерно в половине случаев, в отдельные годы - превышает 60%. По данным МИАЦ СПб частота патогенетических диагнозов «Внутриутробная гипоксия» (P20) и «Асфиксия в родах» (P21) и случаев, где причина смерти не указана превышает 80% (Рисунок 8).

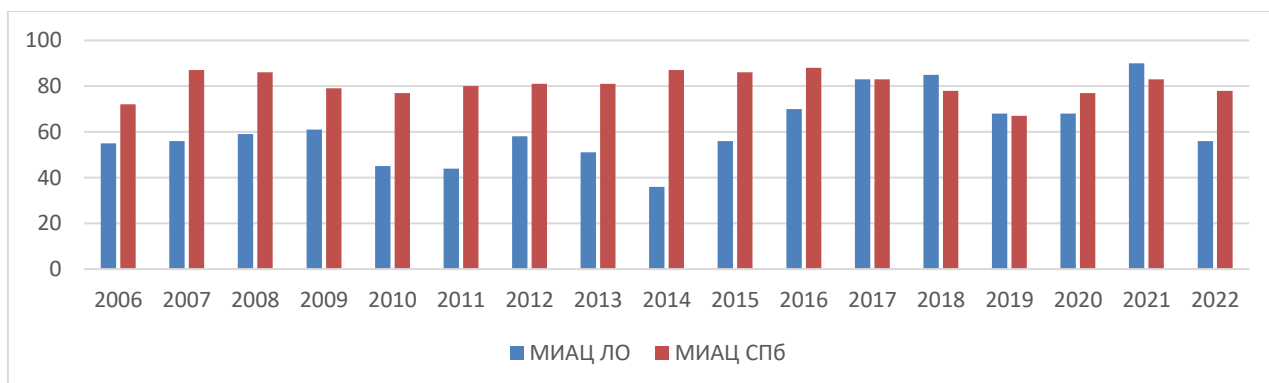


Рисунок 8 - Совокупная частота случаев (в%), в которых причина смерти не указана и диагнозов P20 и P21 по данным МИАЦ СПб и ЛО

За анализируемый период частота определения «инфекционных болезней, специфичных для перинатального периода» (P35-39), как причины смерти, в СПб не имела отчетливой динамики, составляя от 1 до 12% (Рисунок 9). В ЛО статистика по данной патологии претерпела значительные изменения: произошло переосмысление роли инфекции и их выявление выросло примерно в 10 раз. Именно инфекционным фактором

стали объяснять, как антенатальную, так и раннюю неонатальную гибель, что потребовало разработки и внедрения системы диагностики и лечения инфекции у пациенток из групп риска.

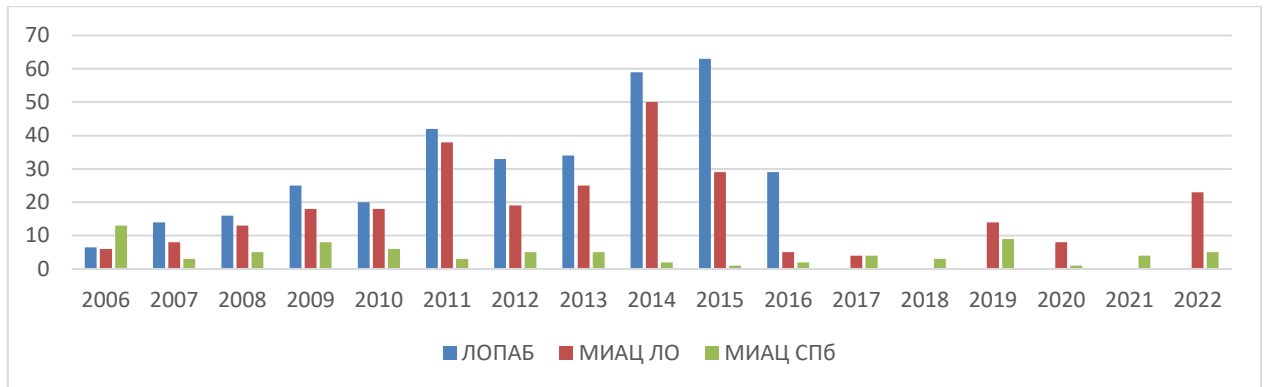


Рисунок 9 - Частота выявления инфекционных болезней, специфичных для перинатального периода в СПб и ЛО

Таким образом следует заключить:

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

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

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

4. За период 2006-2022 гг. и в СПб, и в ЛО сохранялась высокая частота «отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде» без уточнения конкретного диагноза, что существенно затрудняет анализ причин перинатальных потерь.

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

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

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

Разработка алгоритма системы прогнозирования перинатальных потерь

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

Была разработана система прогностических акушерских моделей: в качестве прогнозируемого показателя-отклика определен исход беременности и родов (благоприятный - ребенок родился живым и пережил 7 дней, и неблагоприятный - плод/ребенок погиб перинатально). В качестве показателей, предопределяющих исход беременности и родов и включаемых в модель как независимые факторы-причины, определена совокупность различных признаков, статистически значимо связанных с исходами. Электронный вариант матрицы обучающей информации включал данные о 606 случаях перинатальных потерь и 470 беременностях, закончившихся без перинатальных потерь. В качестве факторов-причин были определены 243 показателя, выявляемых у беременных женщин, рожениц, родильниц и новорожденных, каждый из которых был отнесен к одному из 4 прогностических этапов.

После формирования электронной матрицы обучающей информации были использованы методы параметрического анализа Пирсона и рангового корреляционного анализа Спирмена. Дальнейшему анализу подверглись только те факторы-причины, связь которых с признаками-откликами была сильной или умеренной ($r > 0,3$) и статистически значимой ($p < 0,05$). Для построения математических моделей был избран метод дискриминантного анализа. Полученные с его помощью классификационные линейные дискриминантные функции (ЛДФ), позволяют разделить весь массив беременных женщин, рожениц и родильниц на группы: с высоким риском перинатальной потери и с низким риском перинатальной потери. Количество таких функций определяется числом прогнозируемых групп (m) – в нашем исследовании две (ЛДФ1 и ЛДФ2). Для решения диагностической задачи по признакам, определяемым у беременной, роженицы, родильницы и новорожденного, производится расчет ЛДФ1 и ЛДФ2. После проведенного расчета пациентку и/или новорожденного относят к той группе, для которой ЛДФ примет максимальное значение. Полученная в ходе исследования система прогностических акушерских моделей оформлена с помощью специально разработанной компьютерной программы «Комплекс прогнозирования перинатальных потерь».

Прогноз перинатальной гибели плода при постановке на диспансерный учет по беременности в ЖК строится на основании минимального числа простых и всегда определяемых у каждой беременной, данных анамнеза и первичного осмотра. Из 31 показателя, включенного в обучающую матрицу этапа I, после анализа связей исходных данных с помощью корреляционного анализа, для дальнейшего исследования осталось 9, после пошагового дискриминантного анализа они были включены в математическую модель. Признаки, включенные в линейную дискриминантную модель прогнозирования перинатальной гибели плода на этапе 1 представлены в Таблице 3.

Таблица 3 - Признаки, включенные в линейную дискриминантную модель

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

Полученная математическую модель является статистически значимой ($p < 0,001$), обладает высокой прогностической способностью (85,8%): чувствительность – 90,5%, специфичность - 82,3%. Прогнозирование на последующих этапах работы проводилось аналогично, при составлении математической модели часть пациенток с неполными данными обследования автоматически исключаются из моделирования, число классифицированных случаев на всех этапах меньше числа проанализированных пациенток.

Результатом проведенного дискриминантного анализа является расчет ЛДФ - линейного многочлена. ЛДФ для двух групп (основной и контрольной) рассчитываются по формулам:

$$\text{ЛДФ1} = 5,383 * X1 - 8,849 * X2 + 0,582 * X3 - 0,851 * X4 - 0,482 * X5 + 5,169 * X6 - 5,425 * X7 - 2,212 * X8 - 0,477 * X9 - 427,144$$

$$\text{ЛДФ2} = 3,162 * X1 - 7,009 * X2 - 0,286 * X3 + 0,281 * X4 - 0,435 * X5 + 5,093 * X6 - 4,44 * X7 - 1,157 * X8 + 0,163 * X9 - 408,249$$

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). Формулы и расчет риска для последующих моделей аналогичны.

Прогноз перинатальной гибели плода в 22 недели беременности проводится акушером-гинекологом ЖК 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. Математическая модель, построенная на основании восьми признаков (инфекционная патология полового тракта, гемоконтактные инфекции, нарушения углеводного обмена, трихомониаз, ранний токсикоз, отрицательный резус-фактор у беременной, УПМО в посевах из цервикального

канала, аномалии развития у плода, диагностированные при УЗИ) является статистически значимой ($p < 0,001$) и обладает высокой прогностической способностью (80,6%): чувствительность – 78,1%, специфичность - 88,8%.

Прогноз перинатальных потерь при доношенной беременности в ЖК или в любом сроке беременности более 22 недель при поступлении в родовспомогательное учреждение для родоразрешения, строится на основании минимально достаточного числа наиболее простых и всегда определяемых осложнений течения беременности, данных акушерского осмотра и клинико-лабораторных исследований, которые определяются у каждой беременной, обратившейся к акушеру-гинекологу, и при диспансерном учете заносятся в обменную карту. Эти признаки могут быть определены и у беременных, не находящихся на диспансерном учете, при их первом контакте с акушером родовспомогательного учреждения вне зависимости от срока беременности на момент обращения. Модель, построенная на основании восьми признаков (минимальный уровень гемоглобина за время беременности, угроза прерывания беременности, перенесенные во время беременности острые инфекции; маловодие и многоводие, ЗРП по данным УЗИ; максимальный уровень систолического артериального давления, постановка на учет по беременности до 12 недель, количество посещений женской консультации) является статистически значимой ($p < 0,001$) и обладает высокой прогностической способностью (86,3%): чувствительность – 89,8%, специфичность – 84,9%.

Прогноз ранней неонатальной смерти на 2 сутки жизни новорожденного строится на основании проведенного исследования последа и минимального клинического обследования родильницы и новорожденного, которые определяются по показаниям. Показания формулируются на основании высокого риска перинатальных потерь хотя бы на одном из этапов прогнозирования. Модель построенная на пяти признаках (срок беременности на момент родоразрешения, оценка по шкале Апгар на 1 минуте жизни, суб- и декомпенсированная ХПН по данным гистологического исследования последа, ЗРП, роды в тазовом предлежании) является статистически значимой ($p < 0,000$) и обладает высокой прогностической способностью (94,6%): чувствительность 69,3%, специфичность 99,7%.

Таким образом, дискриминантная модель прогнозирования перинатальной гибели плода имеет 4 этапа. На всех этапах модели основаны на небольшом (не более девяти) количестве признаков, которые легко получить при анализе жалоб, анамнеза, течения беременности и стандартных методов диагностики, при этом все модели обладают достаточно высокой информационной способностью (80,6–94,6%), и являются статистически значимыми ($p < 0,000$).

Разработка системы прогнозирования преждевременных родов и обоснование комплекса дополнительных профилактических мероприятий

На третьем этапе работы было проведено определение ценности системы прогнозирования преждевременных родов, для чего была проведена оценка двух показателей, используемых в настоящее время: длины цервикального канала и отягощенного анамнеза у пациенток основной (37 пациенток, родивших доношенных детей) и контрольной (437 пациенток, родивших доношенных детей). Для чего, оценки

методом дискриминантного анализа были построены модели прогнозирования спонтанных преждевременных родов на основании длины цервикального канала (прогностическая ценность 92%, специфичностью 100%, чувствительность 0%), на основании анамнеза (прогностическая ценность 91%, специфичность 98%, чувствительность 8%), с использованием обоих показателей: данных анамнеза и длины цервикального канала (прогностическая ценность системы аналогична использованию только отягощенного анамнеза, то есть, длина цервикального канала является при прогнозировании лишним «шумовым» показателем). Таким образом, в настоящее время отсутствует надежный механизм прогнозирования преждевременных родов, что делает необходимым создание новой модели прогнозирования преждевременных родов.

Для определения возможности прогнозирования преждевременных родов пациентки 2 этапа исследования были сгруппированы следующим образом: в основную группу вошли пациентки, родившие детей от недоношенной беременности (n=680), в контрольную группу - пациентки, родившие детей от доношенной беременности (n= 11662). Было проведено сравнение тех параметров, которые могут быть оценены в I триместре беременности (рост беременной, возраст более 40 лет, порядковый номер беременности, артериальная гипертензия, беременность, наступившая в результате процедуры ЭКО, отягощенный акушерский анамнез (невынашивание беременности, четвертые и более по счету роды) Методом дискриминантного анализа по стандартной методике построена статистически значимая математическая модель прогноза (прогностическая ценность 83%, специфичность 96%, чувствительность 40%).

Женщины, имеющие высокий риск преждевременных родов по результатам применения прогностической модели, должны быть приравнены к пациенткам, имеющим подобный риск по данным комплексного УЗ и компьютерного скрининга в I триместре беременности. Для беременных высокого риска досрочного прерывания беременности, разработан комплекс дополнительного обследования.

Разработка системы прогнозирования доношенного ребенка в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени и обоснование комплекса дополнительных профилактических мероприятий

Для определения возможности прогнозирования рождения ребенка в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени пациентки 2 этапа, родившие доношенных детей (n=11662), были сгруппированы следующим образом: в основную группу вошли пациентки, родившие доношенных детей в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени (n=70), в контрольную группу - пациентки, родившие детей без асфиксии (n=11592). В Таблице 4 представлены показатели, имеющие статистически значимую корреляцию с рождением доношенного ребенка в состоянии асфиксии и факторы, воздействие на которые может предотвратить рождение ребенка в состоянии асфиксии (восходящее инфицирование последа II и III стадии).

Таблица 4 – Параметры, имеющие статистически значимые различия при рождении доношенного ребенка в состоянии асфиксии

Показатели	Основная группа (n=70)	Контрольная группа (n=11592)	Статистическая значимость
Возраст пациенток	28,79±7,06	31,29±7,06	p=0,004
АГ и ГБ	5 (7,1%)	239 (2,1%)	$\chi^2=12,45$; p<0,000
IV и более по счету роды	3 (4,3%)	172 (1,5%)	$\chi^2=3,71$; p=0,045
Многоводие	3 (4,2%)	255 (2,2%)	$\chi^2=5,68$; p=0,019
ЗРП	31 (4,2%)	151 (1,3%)	$\chi^2=5,16$; p=0,017
Мекониальная окраска околоплодных вод	11 (15,7%)	822 (7,1%)	$\chi^2=7,78$; p=0,005
Восходящее инфицирование последа II и III стадии	20 (28,5%)	1577 (13,6%)	$\chi^2=16,87$; p=0,001

Далее была построена прогностическая модель на основании 5 параметров: возраст пациентки, наличие АГ и ГБ в анамнезе и при беременности, наличие ЗРП, многоводия по данным УЗИ, предстоящие 4 и более по счету роды. Модель является статистически значимой (p<0,000) и обладает высокой прогностической способностью (97,1%): специфичность прогноза - 98,9%, чувствительность прогноза - 78,6%.

Проведенный анализ позволил выявить беременных группы риска по рождению доношенного ребенка в состоянии асфиксии. Женщинам, вошедшим в группу риска необходимо в 37 недель беременности провести дополнительное обследование: посев из цервикального канала на флору и чувствительность к антибактериальным препаратам для выявления патогенной и условно-патогенной микрофлоры, роды вести под обязательным постоянным мониторингом контролем.

Возможность ранней диагностики патологии последа в родовспомогательном учреждении

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

При сплошном исследовании последов, результаты проведенного анализа поступают к лечащему врачу спустя несколько дней, чаще после выписки родильницы с новорожденным. При этом вне поля зрения акушера-гинеколога, неонатолога и участкового педиатра остается восходящее бактериальное инфицирование последа, которое может

иметь серьезные клинические последствия в виде послеродового эндометрита у роженицы и различных инфекционных патологий у новорожденного (пневмонии, поражения кожи, глаз, омфалита, вплоть до неонатального сепсиса).

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

Определение факторов риска и разработка комплекса мер по снижению неонатальной смертности у новорожденных, прооперированных в раннем неонатальном периоде

У всех новорожденных, погибших в периоде новорожденности после операции, выполненной в раннем неонатальном периоде (основная группа четвертого этапа исследования), был проведен анализ причин смерти. При выяснении причины смерти у новорожденных в ряде случаев были диагностированы два конкурирующих диагноза, например: аномалия развития или хромосомная аномалия и внутриутробная инфекция. В Таблице 5 представлена частота встречаемости основных причин смерти у детей основной группы четвертого этапа исследования. В случае конкурирующего диагноза указаны оба заболевания. Около 60% новорожденных, прооперированных в раннем неонатальном периоде, погибли от инфекционных процессов (вирусного, бактериального, вирусно-бактериального). Инфекционный процесс утяжеляет течение послеоперационного периода и увеличивает количество осложнений основного заболевания и в результате приводит к смерти ребенка в периоде новорожденности.

Наиболее часто при патоморфологическом исследовании новорожденных выявляли инфицирование микроорганизмами семейства *Staphylococcaceae*, рода *Mycoplasma*, а также *Klebsiella pneumoniae* и *Enterococcus faecalis* (Рисунок 10).

Таблица 5 - Причина смерти новорожденных, прооперированных в перинатальном периоде (n=77)

Диагноз	Количество новорожденных (%)
Аномалии развития	58 (75,3%)
Респираторный дистресс-синдром	6 (7,8%)
Инфекционные причины	46 (59,7%)
Из них:	
Вирусная инфекция	18 (23,4%)
Бактериальная инфекция	3 (3,9%)
Вирусно-бактериальная инфекция	25 (32,5%)

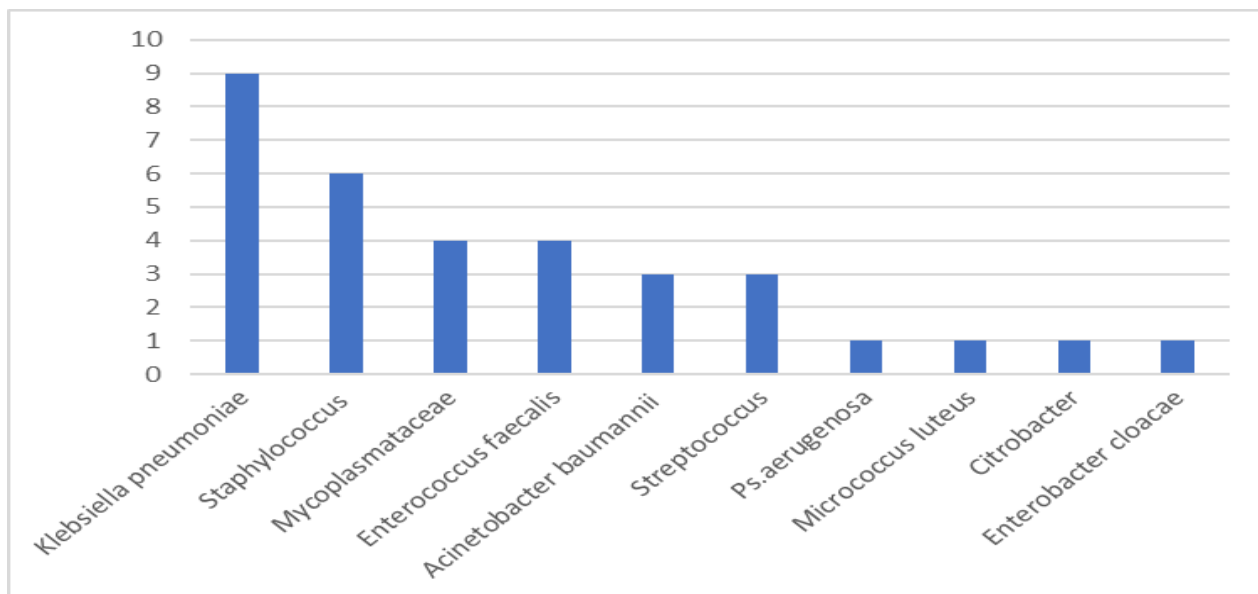


Рисунок 10 – Бактериальная флора, полученная при патологоанатомическом исследовании новорожденных (количество случаев)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровень ПС является важным показателем, отражающим уровень развития не только медицины, но и социальной сферы, и экономики страны в целом. Одним из способов снижения ПС является своевременное выявление беременности высокого риска для коррекции ведения беременности и родов, решения вопросов о целесообразности дополнительных диагностических, лечебных и профилактических мероприятий, месте и методе родоразрешения. Разработанные в рамках настоящего исследования система прогностических акушерских моделей «Комплекс прогнозирования перинатальных потерь» и модели прогнозирования преждевременных родов, рождения доношенного ребенка в состоянии асфиксии, исходов оперативного лечения в раннем неонатальном периоде, а также предлагаемая методика двухэтапного исследования последа дают возможность сделать еще один шаг к решению этой проблемы.

ВЫВОДЫ

1. Анализ структуры перинатальных потерь за 2006-2022 годы в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, осуществляемый на основании медицинской документации позволяет объективно оценить истинные патогенетические причины смерти не более чем в 37%, поскольку причина смерти в 41-63% формулируется как «отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» (P00-P96), при этом причина смерти внутриутробная гипоксия плода и асфиксия при родах без уточнения патологического состояния, приводящего к развитию данного осложнения регистрируется в 23-83% в Санкт-Петербурге и 36-69% в Ленинградской области. В то же время по данным

патологоанатомических исследований патогенетическая причина смерти верифицируется в 95-100% случаев.

2. Основной причиной перинатальных (антенатальных, интранатальных и ранних неонатальных) потерь является внутриутробная и постнатальная инфекция (вирусная, бактериальная и смешанная вирусно-бактериальная) (более 60%), иными причинами антенатальных потерь является внутриутробная гипоксия плода, вследствие острой плацентарной недостаточности в 11% случаев, гипоксическая кардиопатия, как следствие хронической плацентарной недостаточности в 13% случаев, интранатальных потерь: внутриутробная гипоксия плода, вследствие острой плацентарной недостаточности в 22% и аномалии развития плода в 17%; причинами ранней неонатальной смерти: аномалии развития в 33% и различные патологические состояния у недоношенных детей (респираторный дистресс-синдром, внутрижелудочковые кровоизлияния, некротический энтероколит) (21%). Основными возбудителями инфекционных заболеваний, статистически значимо чаще выявляемыми при перинатальных потерях, были *Human herpesvirus 1* (23%), *Cytomegalovirus* (4%), *Chlamydia trachomatis* (4%), а также условно-патогенная бактериальная флора (50%).

3. Анализ социально-анамнестических, клиничко-лабораторных данных и результатов инструментальных исследований позволил определить спектр факторов риска перинатальных потерь, наиболее значимые из которых: нарушения углеводного обмена ($p < 0,000$), рост условно патогенных микроорганизмов в посевах из цервикального канала ($p < 0,000$), гипертоническая болезнь и артериальная гипертензия ($p < 0,000$), гемоконтактные инфекции ($p < 0,000$), трихомониаз ($p < 0,000$).

4. Разработанная система прогностических акушерских моделей «Комплекс прогнозирования перинатальных потерь» является высокоинформативной (до 94,6%) статистически значимой ($p < 0,000$) и позволяет на основании социально-анамнестических, клиничко-лабораторных данных и результатов инструментальных исследований, с высокой чувствительностью (до 90,5%) и специфичностью (до 99,7%) выделить группу беременных женщин высокого риска по прогнозированию перинатальных потерь.

5. Определены статистически значимые социально-анамнестические и клиничко-лабораторные показатели, повышающие риск преждевременных родов: низкий рост беременной женщины ($p < 0,000$), возраст более 40 лет ($p < 0,000$), порядковый номер беременности ($p < 0,000$), артериальная гипертензия ($p < 0,01$), отягощенный акушерский анамнез ($p < 0,000$) и разработана статистически значимая прогностическая модель. Определены статистически значимые социально-анамнестические и клиничко-лабораторные показатели, повышающие риск рождения доношенного ребенка в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени были: возраст беременной женщины ($p = 0,001$), гипертоническая болезнь и артериальная гипертензия ($p < 0,000$), наличие задержки роста плода ($p = 0,007$) и многоводия ($p = 0,009$), IV и более по счету роды ($p = 0,005$) и разработана статистически значимая прогностическая модель. Для всех женщин, имеющих высокий риск вышеперечисленных состояний разработан комплекс дополнительных диагностических мер для своевременного назначения этиотропной терапии.

6. Основным показанием к оперативному лечению в раннем неонатальном периоде у детей, погибших в послеоперационном периоде в первые 30 дней жизни были аномалии развития, из которых статистически значимо чаще были отмечены: аномалии развития сердечно-сосудистой системы ($p < 0,000$) и множественные аномалии развития ($p < 0,000$). Основным фактором риска летального исхода в послеоперационном периоде после операций, проведенных в раннем неонатальном периоде, являются инфекционные заболевания новорожденных, вызванные *Toxoplasma gondii*, *Cytomegalovirus*, *Human herpesvirus 1, 2*.

7. У 20% новорожденных детей, погибших в послеоперационном периоде после операций, проведенных в раннем неонатальном периоде, выявляется цитомегаловирусная инфекция, она же в 13% случаев является причиной смерти. Герпетический хориодецидуит отмечен в 35% случаев, поражение органов и тканей (гепатит, менингит, энцефалит, миокардит) новорожденных в 64%, герпетическая инфекция, как причина смерти – у 46% детей, как единственная причина смерти – у 13% детей. Хламидийная инфекция у матери в 80% случаев вызывает поражение последа (хламидийный хориодецидуит), и, далее, в 70% случаев, поражение органов и тканей ребенка (пневмония, менингит, энцефалит). Токсоплазменный хориодецидуит и поражение новорожденных встречаются нечасто (в 4% случаев), однако, в случае генерализации в послеоперационном периоде, может служить причиной их гибели. Установленные микроорганизмы, наиболее часто являющиеся причиной смерти новорожденных в послеоперационном периоде (семейство *Staphylococcaceae*, *Klebsiella pneumoniae* и *Enterococcus faecalis*), позволяют своевременно назначить адекватную антибактериальную терапию.

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

1. Общероссийский уровень - Министерство здравоохранения Российской Федерации:

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

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

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

- ввести в родовспомогательных учреждениях систему двухэтапного исследования последа для ранней диагностики патологии родильницы и новорожденного;

- внедрить в стандарт обследования беременных женщин высокого риска перинатальных потерь в I и III триместрах определение микроорганизмов, наиболее часто вызывающих внутриутробное инфицирование последа и плода: *Human herpesvirus 1,2*, *Cytomegalovirus*, условно-патогенная флора цервикального канала;

- усилить контроль за обязательным проведением патоморфологического исследования в случае перинатальных потерь, не допускать отказов от проведения вскрытия в родовспомогательных учреждениях и учреждениях, оказывающих помощь по профилю «педиатрия» и «детская хирургия».

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

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

- по показаниям при поступлении в родовспомогательное учреждение в доношенном сроке беременности - проводить оценку риска рождения ребенка в состоянии асфиксии. При наличии высокого риска роды вести под обязательным постоянным мониторингом контролем (непрерывной записью КТГ);

- усилить контроль за назначением антибактериальных препаратов при преждевременном излитии околоплодных вод при недоношенной беременности в момент диагностики данного состояния вне зависимости от планируемой акушерской тактики в связи с повышением риска восходящего инфицирования последа третьей стадии;

- при излитии околоплодных вод, окрашенных меконием, при доношенной беременности/срочных родах, для профилактики рождения ребенка в состоянии асфиксии, проводить антибактериальную профилактику с момента диагностики данного состояния;

- на вторые сутки после родоразрешения всем родильницам, родившим живых детей, проводить мероприятия четвертого этапа «Комплекса прогнозирования перинатальных потерь»;

- в группе высокого риска ранней неонатальной смерти гистологическое исследование последа проводить в экстренном порядке, при этом проводить выписку новорожденного из родовспомогательного учреждения только после получения результатов исследования

последа, показано рассмотреть целесообразность дополнительного обследования и/или перевода новорожденного в профильный педиатрический стационар;

в родовспомогательных учреждениях III Б уровня внедрить систему прогнозирования послеоперационных исходов у новорожденных, которым планируется оперативное лечение в раннем неонатальном периоде;

- всем новорожденным, с возможным проведением оперативного лечения в перинатальном периоде, в период предоперационной подготовки проводить обследование на *Human herpesvirus 1* и *2*, *Toxoplasma gondii* и *Cytomegalovirus*, для своевременного назначения этиотропной терапии;

- при назначении антибактериальной терапии новорожденным детям, в том числе в качестве пред- и послеоперационной антибактериальной терапии учитывать, что наиболее часто причиной смерти являются инфекционные заболевания, вызванные следующими микроорганизмами: семейство *Staphylococcaceae*, *Klebsiella pneumoniae* и *Enterococcus faecalis*.

4. Амбулаторно-поликлинический уровень – женская консультация:

- при первичной явке пациентки для прегравидарной подготовки или постановки на учет по беременности проводить мероприятия первого этапа «Комплекса прогнозирования перинатальных потерь». Всем пациенткам из группы высокого риска - проведение комплекса дополнительных исследований для выявления микроорганизмов, являющихся возбудителями инфекционных заболеваний, статистически значимо чаще выявляемых при перинатальных потерях: *Human herpesvirus 1*, *Cytomegalovirus*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis/genitalium*, *Toxoplasma gondii*, условно-патогенной бактериальной флоры. Беременным из группы высокого риска показано проведение следующих мероприятий: консультация заведующей женской консультацией, проведение профилактики преэклампсии, УЗ цервикометрия в 14-16 недель беременности для своевременной диагностики ИЦН;

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

- всем беременным в 37 недель беременности проводить мероприятия третьего этапа «Комплекса прогнозирования перинатальных потерь». Беременным из группы высокого риска для своевременной диагностики гипоксии плода проводить кардиотокографические и доплерометрические исследования 1 раз в неделю, оценку фетометрических показателей в динамике (в 37 недель и далее – по показаниям) с целью своевременной диагностики ЗРП; в 37 недель беременности - бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала. Рассмотреть целесообразность направления беременных группы высокого риска на родоразрешение в родовспомогательные учреждения третьего уровня;

- беременным из группы высокого риска по невынашиванию беременности, а также с диагностированным начавшимся выкидышем в сроке беременности до 12 недель, проводить оценку риска преждевременных родов с использованием системы прогнозирования преждевременных родов. Всем женщинам, имеющим высокий риск досрочного прерывания беременности, необходимо проводить дополнительное обследование для выявления *Chlamydia trachomatis*, *Human herpesvirus 1*, *2*, а также посев

из цервикального канала на флору и чувствительность к антибактериальным препаратам для определения патогенной и условно-патогенной микрофлоры;

- по показаниям в доношенном сроке беременности проводить оценку риска рождения ребенка в состоянии асфиксии. При наличии высокого риска - в 37 недель беременности проводить дополнительное обследование: посев из цервикального канала на флору и чувствительность к антибактериальным препаратам для выявления патогенной и условно-патогенной микрофлоры;

- беременным женщинам с пренатально диагностированными аномалиями развития, детям которых планируется оперативное лечение в раннем неонатальном периоде, после определения тактики ведения (во втором-третьем триместре беременности) проводить обследование на *Human herpesvirus 1* и *2*, *Toxoplasma gondii*, *Cytomegalovirus* и посев из цервикального канала для выявления патогенной и условно-патогенной микрофлоры и определения чувствительности к антибактериальным препаратам, для своевременного назначения этиотропной терапии.

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

1. Иванова, Л.А. Клиническое значение и методологические основы макроскопического исследования последов новорожденного / Л.А. Иванова, Б.И. Глуховец // Архив патологии. – 2010. – Т.72, №6 – С.47-49.
2. Иванова, Л.А. Сравнительный анализ массометрических показателей массы плода и плаценты у мертво- и живорожденных детей / Л.А. Иванова, Н.Б. Белая // Архив патологии. – 2010. – Т.72, №6. – С. 50-51.
3. Иванова, Л.А. Патологоанатомические аспекты перинатальных потерь. / Л.А. Иванова, А.Б. Ильин, В.Г. Абашин // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2012. – №4(40). – С.134-137.
4. Иванова, Л.А. Возможности ультразвуковой диагностики хронической плацентарной недостаточности / Л.А. Иванова, Т.Н. Трофимова, С.Г. Григорьев // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – №2. – С.20-25.
5. Иванова, Л.А. Особенности родоразрешения у пациенток с перинатальной гибелью плода / Л.А. Иванова, Е.В. Титкова // Педиатр. – 2017. – Т. 8, №4. – С.57-63.
6. Иванова, Л.А. Прогностическая ценность морфометрических параметров эхокардиографии и плацентометрии / Л.А. Иванова, К.П. Карпов // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – №4. – С.38-42.
7. Иванова, Л.А. Особенности строения плацентарного комплекса и основные причины перинатальных потерь / Л.А. Иванова, Е.В. Титкова // Педиатр. – 2018. – Т.9, №1. – С.5-11.
8. Иванова, Л.А. Клинические особенности новорожденных детей у пациенток с перинатальными потерями / Л.А.Иванова, Е.В.Титкова // Педиатр. – 2018. –Т. 9, №2. – С. 16-21.
9. Беженарь, В.Ф. Стандарты ультразвукового исследования при антенатальной гибели плода. / В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, Н.В. Белитченко // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – №31(10). – С.98-104.
10. Беженарь, В.Ф. Современная плацентография: вред или польза? / В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, Е.В. Титкова, С.Г. Григорьев // Педиатр. –2019. –Т.10, №1. – С.5-12.
11. Беженарь, В.Ф. Особенности соматического и репродуктивного статуса у пациенток с перинатальной гибелью плода / В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, Е.В. Фредерикс, Р.И. Анашкина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т.68, №2. - С.33-42.
12. Беженарь, В.Ф. Беременность «высокого риска» и перинатальные потери / В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, Е.С.Г. Григорьев // Акушерство и гинекология. – 2020. – №3. – С.42-47.
13. Беженарь, В.Ф. Анализ причин перинатальных потерь в Санкт-Петербурге и Ленинградской области в 2006-2018 годах / В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, М.Ю. Коршунов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. –Т.69, №2. – С.93-102.
14. Беженарь, В.Ф. Сравнительная оценка ультразвуковой виртопсии и классической аутопсии при антенатальной гибели плода / В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, Н.В. Белитченко // Архив патологии. – 2020. – Т.82, №3. – С.51-54.
15. Беженарь, В.Ф. Динамика перинатальных потерь в Санкт-Петербурге и Ленинградской области в 2006-2018 годах: анализ, выводы, прогноз / В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, Э.К. Айламазян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т.69, №3. – С.63-71.
16. Беженарь, В.Ф. Установление причины перинатальной потери: всегда ли это возможно? / В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, М.Ю. Коршунов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т.69, №3. – С.5-12.

17. Беженарь, В.Ф. Факторы риска перинатальных потерь – реальность или фикция? / В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, Н.А. Татарова, М.Ю. Коршунов // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2021. – Т.15, №4. – С.360-370.
18. Беженарь, В.Ф. Возможность прогнозирования ранней неонатальной смерти / В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, А.Н. Дрыгин // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2021. – Т.7, №3. – С.138-147.
19. Беженарь, В.Ф. Мертворождение: предпосылки и факторы риска / В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, Э.К. Айламазян // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020 – Т.14, №5 – С.634-643.
20. Беженарь, В.Ф. Хроническая плацентарная недостаточность: клиника, диагностика и лечение / В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, Н.А. Татарова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020 – Т.20, №6. – С.32-39.
21. Беженарь, В.Ф. Юридические аспекты перинатальных потерь // В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, Д.О. Иванов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т.70, № 3. – С. 143-150.
22. Беженарь, В.Ф. Околоплодные воды – маркер состояния плода. Так ли это? / В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, Д.О. Иванов, О.Л. Красногорская // Педиатр. – 2022 – №5. – С.5-21.
23. Беженарь, В.Ф. Факторы риска смерти новорожденных после оперативных вмешательств в раннем неонатальном периоде / В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, Д.О. Иванов, О.Л. Красногорская // Педиатр. – 2022. – №6. – С.5-16.
24. Беженарь, В.Ф. Роль инфекционного фактора в генезе перинатальных потерь у беременных, родивших в медицинских учреждениях Санкт-Петербурга и Ленинградской области в 2009–2018 гг / В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, Д.О. Иванов // Педиатр. – 2023. – №3 – С.19-30.
25. Иванова Л.А. Асфиксия новорожденного: особенности течения беременности и родов и строения плаценты/ Л.А. Иванова, Д.О. Иванов, В.Ф. Беженарь, О.Л. Красногорская // Педиатр. – 2023. – №3. – С.51-60.
26. Беженарь, В.Ф. Новорожденному ребенку нужна операция: можно ли снизить риск послеоперационной смертности?/ В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, Д.О. Иванов // Педиатр. – 2023. – №4. – С.85-92.

Патент:

27. Патент РФ №12443/9, 17.11.2017. Иванова Л.А., Шмидт А.А., Григорьев С.Г. Способ прогнозирования перинатальной гибели плода.

Свидетельства о государственной регистрации баз данных:

28. Свидетельство о государственной регистрации баз данных №20223623016. База данных «Особенности анамнеза, течение беременности, родов, строение последа и данные патологоанатомического исследования новорожденного у женщин с ранней неонатальной гибелью плода». Беженарь В.Ф., Иванова Л.А., Иванов Д.О. Дата государственной регистрации в Реестре баз данных 01.09.2023.
29. Свидетельство о государственной регистрации баз данных №20223623017. База данных «Беременные женщины с мертворождениями «антенатальной и интранатальной гибелью плода)». Беженарь В.Ф., Иванова Л.А., Иванов Д.О. Дата государственной регистрации в Реестре баз данных 01.09.2023.
30. Свидетельства о государственной регистрации баз данных №20223623038. База данных «Особенности анамнеза, течение беременности, родов и строение последа у женщин без

перинатальных потерь». Беженарь В.Ф., Иванова Л.А., Иванов Д.О. Дата государственной регистрации в Реестре баз данных 05.09.2023.

31. Свидетельства о государственной регистрации баз данных №20223623085. База данных «Особенности анамнеза, течение беременности, родов и строение последа матерей у детей, прооперированных в раннем неонатальном периоде». Беженарь В.Ф., Иванова Л.А., Иванов Д.О. Дата государственной регистрации в Реестре баз данных 12.09.2023.

32. Свидетельства о государственной регистрации баз данных №20223623086. База данных «Особенности анамнеза, течение беременности и строение последа у женщин с преждевременными родами». Беженарь В.Ф., Иванова Л.А., Иванов Д.О. Дата государственной регистрации в Реестре баз данных 12.09.2023

Работы, опубликованные в других изданиях:

33. Внутриутробная смерть жизнеспособного плода: нозология, этиология, диагностика / Иванова Л.А. [и др.]; под ред. Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец. – СПб, 2010. – 90 с.

34. Клинические протоколы (акушерство) / А.А. Шмидт, Л.А. Иванова [и др.]. – СПб: СпецЛит, 2017. – 255 с.

35. Современные возможности прогнозирования перинатальных потерь: учебно-методическое пособие / Л.А. Иванова [и др.] – СПб: ВМедА, 2019. – 55 с.

36. Основы акушерства: учебник. / А.А. Шмидт, Л.А. Иванова [и др.]. – СПб, 2020. – 50 с.

37. Перинатология: учебник / Шабалов Н.П., Л.А. Иванова [и др.]. – СПб, 2020. – 150 с.

38. Иванова Л.А., Особенности соматического и репродуктивного статуса у пациенток с перинатальной гибелью плода / Л.А. Иванова, А.Б. Ильин // Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты: сборник тезисов Всероссийского конгресса. – М., 2010. – С.120-121.

39. Иванова Л.А., Особенности анамнеза и течения беременности у женщин с антенатальной гибелью плодов // Сборник трудов 4 съезда Российского общества детских патологов (Выборг, 17-19 мая 2010 г.). – Выборг, 2010. – С.32-34.

40. Глуховец Б.И., Сравнительный анализ массометрических показателей плода и плаценты у мертворожденных и новорожденных детей / Б.И. Глуховец, Л.А. Иванова // Сборник трудов 4 съезда Российского общества детских патологов (Выборг, 17-19 мая 2010 г.). – Выборг, 2010. – С.252-254.

41. Иванова Л.А., Закономерности фето-плацентарных взаимоотношений у детей, рожденных живыми и погибшими перинатально // Сборник трудов V съезда Российского общества детских патологов. - СПб: «Лемма», 2012. – С.45-47.

42. Иванова Л.А., Эктопия шейки матки и перинатальная гибель плода / Л.А.Иванова [и др.] // Амбулаторно-поликлиническая помощь - в эпицентре женского здоровья: тезисы Юбилейного Всероссийского конгресса. – М., 2014. – С.124-125.

43. Иванова Л.А., Предикторы перинатальной потери плода / Л.А. Иванова [и др.] // Тезисы VIII Международного конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2014. – С.279-280.

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

45. Иванова, Л.А. Причины перинатальных потерь: роль патологоанатомического вскрытия в определении генеза патологии / Л.А. Иванова, Н.В. Белитченко // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2021. – Т.40, №S1-2. – С.56-64.,

а также еще 17 печатных работ (статьи и тезисы конференций, опубликованные в других изданиях.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АГ – артериальная гипертензия,
ГБ – гипертоническая болезнь,
ЗРП – задержка роста плода,
ИМТ – индекс массы тела,
ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность,
ЛДФ – линейная дискриминантная функция,
ЛМП – линейная масса пуповины,
ЛО – Ленинградская область,
ЛОПАБ - Ленинградское областное патологоанатомическое бюро,
МАР – множественные аномалии развития,
МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации,
МО РФ - Министерство обороны Российской Федерации,
МПК – мембранозно-плацентарный коэффициент,
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция,
ОРЗ – острое респираторное вирусное заболевание,
ППК – плацентарно-плодный коэффициент,
СЗФО – Северо-западный Федеральный округ,
СПб – Санкт-Петербург,
УЗИ – ультразвуковая диагностика,
УПМО – условнопатогенные микроорганизмы,
ХПН – хроническая плацентарная недостаточность.