

На правах рукописи

Гаврилова Александра Алексеевна

**АКУШЕРСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ
СВЕРХРАННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института.

Научный руководитель:

профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН, доктор медицинских наук, профессор

**Костин
Игорь Николаевич**

Официальные оппоненты:

зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна», главный врач ГБУЗ Московской области «Московский областной перинатальный центр», доктор медицинских наук, профессор

**Серова
Ольга Фёдоровна**

зав. кафедрой акушерства и гинекологии №3 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент

**Лебеденко
Елизавета Юрьевна**

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» (620028, г.Екатеринбург, ул. Репина, д.1).

Защита диссертации состоится «25» октября 2022 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.017 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО РУДН – <https://dissovet.rudn.ru/>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета ПДС 0300.017

кандидат медицинских наук, доцент

**Лебедева
Марина Георгиевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Сверхранные преждевременные роды (СРПР) остаются одной из основных проблем современного акушерства и перинатологии. Ежегодно во всем мире более 2,6 млн беременностей завершаются мертворождением при досрочных родах, что составляет 18,4 на 1000 родов (Lawn J.E. et al., 2016). Мертворождение является важным интегральным показателем репродуктивного здоровья населения и серьезной проблемой здравоохранения далекой от окончательного решения (MacDorman M.F. et al., 2015).

Частота преждевременных родов (ПР) в Российской Федерации (РФ) остается стабильной на протяжении последних 10 лет, в 2019 году она составила 6,8% от общего числа родов, из них 0,8% – в сроках 22-28 недель (Александрова Г.А. и соавт., 2019). При ПР мертворождение наблюдается в 8-13 раз чаще по сравнению с родами в срок, а риск смерти недоношенных детей в 25-35 раз выше, чем доношенных (Радзинский В.Е., 2020). Несмотря на то, что доля родов в сроки беременности 22/0-27/6 недель не превышает 0,5-1% от общего числа родов, «вклад» детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) в младенческую смертность велик. Анализ смертности детей с ЭНМТ в РФ показал, что их общая летальность достигает 67%, при массе тела 500-749 г – 85%, при массе 750-1000 г – 49%. Выживаемость детей с массой тела при рождении 500-749 г составляет около 30%, а с массой тела 750-999 г – соответственно 55% (Лебедева О.В., 2015). Вместе с тем показатели заболеваемости и смертности глубоко недоношенных новорожденных, особенно с крайней степенью незрелости, значительно варьируют и зависят от социально-экономических предпосылок, уровня оказания медицинской помощи и исходных характеристик новорожденного (Di Renzo G. C. et al., 2020).

Известно, что недоношенность служит основой для формирования различных заболеваний у ребенка в течение всех периодов его жизни. У детей с ЭНМТ высока частота инвалидизации при рождении, для них характерны более длительное течение периода постнатальной адаптации, задержка физического развития, заболевания центральной нервной системы (ЦНС), врожденные пороки развития (ВПР), нарушения слуха и зрения (Заваденко Н.Н. и соавт., 2018; Younge N. et al.; 2017; Crump C. et al., 2019). Медицинские, социальные, семейные, а также экономические проблемы в связи с рождением и последующим выхаживанием и реабилитацией недоношенных детей определяют актуальность изучения причин и возможностей предотвращения их гибели и инвалидности (Сахарова Е.С. и соавт., 2017).

Очевидно, что в настоящее время существует мало явных и идентифицируемых факторов риска ПР и технологий медицинских вмешательств, которые внедрены в клиническую практику. Поиск факторов, играющих основную роль в досрочном завершении беременности, а также разработка средств, блокирующих механизмы невынашивания, признаются приоритетами

общественного здравоохранения (Romero R. et al., 2014; Tosto V. et al., 2020). С другой стороны, уровень интра- и неонатальной смертности в стране отражает качество медицинской помощи, оказываемой беременным, роженицам и их младенцам (McNamara K. et al., 2018).

Несмотря на то, что число СРПР в целом в популяции является невысоким, в условиях демографического кризиса особую важность приобретает решение проблемы снижения риска их неблагоприятных исходов для плода и новорожденного.

Степень разработанности темы. В настоящее время признано, что ПР приводят к неблагоприятным краткосрочным и долгосрочным последствиям для здоровья детей и взрослых (Raju T.N.K. et al., 2017; Luu T.M. et al., 2017). Кроме того, ПР ассоциируются с повышенными расходами на здравоохранение и социально-экономическими проблемами во взрослом возрасте (Jacob J. et al., 2016). Однако, при значительной изученности механизмов запуска и течения ПР, все ещё нет единой концепции прогнозирования их риска, а, следовательно, не ясен порядок мер по предупреждению ПР и улучшению исходов для новорожденного.

На протяжении многих лет исследования были преимущественно направлены на выявление материнских факторов, инициирующих ПР. К настоящему моменту наиболее актуальными из них считают ПР в анамнезе (Phillips C. et al., 2017; Dahman H.A.B., 2020), укорочение шейки матки (Berghella V., 2012), преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) в анамнезе (Phillips C. et al., 2017) и многоплодную беременность (Fuchs F. et al., 2017). Но только для первых двух разработаны конкретные рекомендации, предусматривающие медицинские вмешательства (применение вагинального прогестерона, серкляж и акушерский пессарий), направленные на профилактику ПР (Berger R. et al., 2019). При этом в ряде исследований их эффективность оценивается неоднозначно и продолжает обсуждаться (Баринов С.В. и соавт., 2018; Romero R. et al., 2018; Conde-Agudelo A. et al., 2019; Conde-Agudelo A. et al., 2020).

К другим, менее значимым факторам риска, отнесены крайние возрастные группы матери (<19 и >35 лет) (Mayo J.A. et al., 2017; Leader J. et al., 2018), аномалии развития матки, предшествующие операции на шейке матки, дилатация цервикального канала и выскабливание полости матки, этническая принадлежность, семейный анамнез (Smid M.C., 2017), генетические факторы (Strauss J.F. et al., 2017; Manuck T.A., 2017; Zhang G. et al., 2017), а также факторы, связанные с осложнениями предшествующей беременности – преэклампсия, отслойка плаценты, мертворождение, малый вес новорожденного для гестационного возраста (Kvalvik L.G. et al., 2020). Кроме того, некоторые из факторов управляемы, например, характер питания и набор веса во время беременности, курение, злоупотребление психоактивными веществами, короткий интервал между беременностями, заболевания пародонта, бактериальный вагиноз и некоторые другие (Samuel T.M. et al., 2019; Cobo T. et al., 2020). Однако эффективные методы медицинского вмешательства при наличии указанных факторов риска еще не установлены.

Примечательно, что факторы риска неблагоприятных исходов для новорожденных при СРПР до настоящего времени не изучены, а, следовательно, отсутствуют и работы по применению средств и методов их предупреждения. Это и определило выбор темы настоящего исследования.

Цель исследования — улучшить исходы сверхранных преждевременных родов (22/0–27/6 недель) на основании выявления факторов риска интра- и неонатальной смертности.

Задачи исследования:

1. Выявить медико-социальные, анамнестические и клинические факторы риска, влияющие на исход сверхранных преждевременных родов.
2. Изучить вклад инфекционного фактора в интра- и неонатальную смертность при сверхранных преждевременных родах.
3. Исследовать зависимость неблагоприятных перинатальных исходов сверхранных преждевременных родов от гестационного срока.
4. Оценить влияние токолитической терапии атозибаном и гексопреналином на срок родоразрешения и исходы сверхранных преждевременных родов.
5. Оценить состояние новорожденных и установить влияние качества реанимационной помощи на этапе выхаживания на неонатальную смертность при сверхранных преждевременных родах.
6. Изучить структуру и частоту заболеваемости недоношенных детей, родившихся до 28 недель, от рождения до 1 и 6 месяцев жизни.
7. Выявить неиспользованные резервы профилактики неблагоприятных исходов сверхранных преждевременных родов для новорожденных в зависимости от выявленных факторов риска и определить основные пути улучшения качества оказания медицинской помощи.

Научная новизна. Разработана приоритетная научная идея, позволяющая рассматривать срок родоразрешения как самостоятельный прогностический фактор в отношении интра- и неонатальной смертности, так и в совокупности с прочими, в числе которых инфекции.

Впервые установлены численные значения веса анамнестических факторов, ассоциированных с увеличением риска СРПР [более двух родов в анамнезе и элективное прерывание беременности (в 9 раз; $p < 0,001$), неразвивающаяся беременность (в 4 раза; $p = 0,002$)] и гибелью плода в интра- или неонатальном периоде [бесплодие (в 2,5 раза; $p = 0,04$), операции на органах малого таза (в 2,7 раза; $p = 0,03$), ПР в анамнезе (в 4 раза; $p = 0,002$)]. Показано, что ОРВИ у матери, перенесенные в первом и во втором триместрах, увеличивают риск интранатальной гибели плода соответственно в 3,6 и 2,7 раза ($p < 0,05$), а наличие инфекционных заболеваний матери и плода бактериальной этиологии повышают риск как интра-, так и неонатальной гибели в 4,5 раза ($p = 0,004$).

Расширены представления о взаимосвязи длительности безводного периода и риска инфекционных осложнений у матери, микробной контаминации детей, а также увеличения риска их гибели в интра- и неонатальном периоде.

Доказано, что современная токолитическая терапия при СРПР влияет не только на срок родоразрешения, но и на выживаемость ребенка (вероятность интранатальной гибели без данной терапии повышается в 3 раза; $p < 0,05$).

Теоретическая и практическая значимость исследования. Расширены и углублены современные представления о патогенезе СРПР. Подтверждена взаимосвязь между факторами риска, характеризующими состояние здоровья матери, и частотой неблагоприятных исходов СРПР.

Получены результаты, свидетельствующие о значении недостаточной продолжительности прегравидарной подготовки как фактора риска аномалий развития плода и как предиктора интра- и неонатальной гибели плода.

Получены данные о сопряженности срока родоразрешения с выживаемостью новорожденных, которые применимы в условиях курации пациенток с СРПР, особенно в сочетании с использованием современных методов токолитической терапии. Показано, что при сроке родоразрешения 26 недель и выше вероятность выживания плода повышается до 85%. Определены дефекты ведения пациенток с СРПР как на дородовом этапе, так и во время родов, устранение которых позволит снизить вероятность интра- и неонатальной смертности.

Методология и методы исследования. Исследование проведено в период 2016–2019 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН (зав. кафедрой – засл. деятель науки РФ, д.м.н., проф., член-корреспондент РАН В.Е. Радзинский) – ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗ г. Москвы, филиал «Родильный дом №25» (зам. главного врача по акушерству и гинекологии к.м.н. Оленева М.А.) и ГБУЗ ГКБ №24 ДЗ г. Москвы, филиал №2 «Перинатальный центр» (зам. главного врача по акушерству и гинекологии – к.м.н. А.С. Оленев). Динамическое наблюдение за статусом детей осуществляли до 6 месяцев жизни в отделении катамнеза ГБУЗ ГКБ №24 ДЗ г. Москвы, филиал №3, «Перинатальный центр». Дизайн исследования: открытое когортное проспективное исследование в параллельных группах с элементами одномоментного поперечного.

Для выполнения поставленных задач были проанализированы 172 истории родов, произошедших в срок с 22/0 до 27/6 недель беременности и 186 историй новорожденных, за период с января 2016 года по январь 2018 года.

Критериями включения в исследование явились: подтвержденный диагноз «Сверхранные преждевременные роды в сроке 22/0-27/6 недель»; живой плод до начала родовой деятельности;

отсутствие аномалий развития плода, несовместимых с жизнью; информированное добровольное согласие на проведение всех необходимых лечебно-диагностических мероприятий.

Критерии исключения: подтвержденный диагноз «Сверхранние преждевременные роды в сроке 22/0-27/6 недель. Антенатальная гибель плода»; подтвержденный диагноз «Сверхранние преждевременные роды в сроке 22/0-27/6 недель при беременности двойней. Интранатальная, неонатальная гибель одного из плодов»; подтвержденный диагноз «Сверхранние преждевременные роды в сроке 22/0-27/6 недель при беременности тройней»; индуцированные СРПР в сроке 22/0-27/6 недель по медицинским показаниям со стороны плода или матери; наличие тяжелых экстрагенитальных заболеваний и осложнения беременности с известным риском неблагоприятных исходов (аномалии плаценты, сахарный диабет, артериальная гипертензия, употребление психоактивных веществ), отказ женщины от участия в исследовании.

Женщины (n=172) были распределены на три группы в зависимости от исхода родов: I группа – с интранатальной гибелью плода (n=29); II группа – с неонатальной гибелью новорожденного (n=51); III группа – с выжившими детьми (n=92). Для сравнительного анализа и поиска факторов, ассоциированных с интра- и неонатальной гибелью плода, III группу рассматривали в качестве контрольной.

В основу анализа исходов родов для новорожденных была положена база данных 186 детей, рожденных женщинами, участвующими в исследовании, из них 32 – умерших интранатально, 157 – рожденных живыми, из которых 57 – умершие в неонатальном периоде, 97 – выжившие.

В отделение катамнеза ГБУЗ ГКБ №24 ДЗ г. Москвы, филиал №3, «Перинатальный центр» для дальнейшего наблюдения и лечения поступили 35 детей, рожденных женщинами группы «выживших детей», 62 ребенка находились под наблюдением в прочих медицинских учреждениях г. Москвы, 1 ребенок выбыл из исследования. Дизайн исследования и распределение пациенток в группы представлены на Рисунке 1.

Сбор материала проводили путем выкопировки данных из медицинской документации пациенток, поступивших на роды. На единицу статистического наблюдения была разработана статистическая карта для выкопировки данных из медицинской документации, состоящая из трех разделов: история родов (ф. № 096/у), карта новорожденного (ф. № 097/у), история развития ребенка (ф. № 112/у).

В работе использовали данные лабораторных исследований, выполненные в бактериологической лаборатории ГБУЗ ГКБ № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы:

– бактериоскопическое исследование отделяемого из половых путей во время беременности, которое выполняли методом микроскопии мазка, окрашенного по Граму (ув.×40 и ×100);

– бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала или из маточного зева, которое проводили: в родах методом посева на плотные питательные среды (прибор WASP, Соран, Италия); идентификацию микроорганизмов осуществляли методом масс-спектрометрии (анализатор Microflex Bruker Daltonik MALDI Biotyper, BRUKER, Германия); определение чувствительности к антимикробным препаратам выполняли диско-диффузионным методом (анализатор ADAGIO, BIO-RAD, Франция).



Рисунок 1 — Дизайн исследования и распределение пациенток и рожденных детей по группам

Учитывали данные гистологического исследования последа, с описанием формы плаценты, места прикрепления пуповины, окраски плодных оболочек и количества сосудов в пуповине. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также азокармином по Маллори. Гистологическое исследование последа производили в патологоанатомическом отделении ГБУЗ г. Москвы «ДГКБ имени З.А. Башляевой ДЗ г. Москвы» (зав. отделением – к.м.н. Л.П. Катасонова).

Токолитическую терапию начинали сразу после установления диагноза ПР, уточнения срока беременности, оценки состояния матери и плода, учета критериев включения/исключения, оценки противопоказаний к применению препарата. Показаниями для токолитической терапии служили: угрожающие и начинающиеся СРПР (открытие маточного зева менее 3 см), срок беременности 24 недели и более. Степень эффективности токолиза определяли по длительности пролонгирования беременности (48 ч, 7 суток, более 14 суток).

Профилактику респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденного проводили глюкокортикоидами при установлении диагноза угрожающих и начавшихся (при открытии маточного зева до 3 см) СРПР с 24/0 недель беременности. Полная курсовая доза препарата составляла 24 мг.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью пакета программ «Statistica for Windows 6.0» (StatSoft® Inc., США) (серийный номер AXAR802D898511FA). Использовали методы описательной статистики и ряд непараметрических критериев для проверки значимости различий. Количественные показатели представляли в виде ($M \pm SD$), где M – среднее значение, а SD – среднее квадратичное отклонение. Закон распределения признаков оценивали при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах.

Если распределение количественных показателей отличалось от нормального, значимость различий оценивали при помощи непараметрических критериев. Анализ различий в независимых выборках проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия качественных признаков анализировали при помощи критерия χ^2 .

Для выявления и оценки зависимостей использовали корреляционный анализ. Для расчёта силы корреляции применяли непараметрический коэффициент парной корреляции Спирмена (R), в случае качественных признаков использовали коэффициенты тетраэдрической корреляции, гамма-коэффициентом. Для анализа сопряженности качественных и количественных показателей прибегали к построению логит-регрессионных моделей.

Расчет отношения шансов (ОШ) производили по формуле $OШ = A \times D / B \times C$, где: A – число лиц, имеющих изучаемый исход после вмешательства; B – число лиц, не имеющих изучаемый исход после вмешательства; C – число лиц, имеющих изучаемый исход без вмешательства; D – число лиц, не имеющих изучаемый исход без вмешательства.

Для проверки гипотезы об отсутствии различий между группами использовали χ^2 для четырехпольной таблицы. Для демонстрации силы связи вычисляли 95% доверительный интервал (95% ДИ) по методу Woolf (Реброва О.Ю., 2002; Банержи А., 2007). Для этого рассчитывали нижнюю и верхнюю границы ДИ по формуле $\ln(OШ) \pm t \times \sqrt{1/A + 1/B + 1/C + 1/D}$, где t –

коэффициент доверия ($t=1,96$ при $V=95\%$). После преобразования нижней и верхней границы путем обратного логарифмирования (\exp), получали ДИ. Если ДИ для ОШ включал 1, то анализируемый признак не имел значимости. Если все значения ДИ были выше 1, то изучаемый признак (лечебный фактор) являлся значимым в наступлении положительного исхода. При ДИ ниже 1 – признак являлся фактором устойчивости.

Для того, чтобы определить ассоциацию некоторых анамнестических, клинических и иных характеристик с фактом определенного акушерского исхода, выполняли факторный анализ, применив метод максимального правдоподобия и варимаксное нормализованное вращение осей в факторном пространстве. Вычисляли факторные нагрузки переменных, составивших латентные факторы и процент информации, описываемой латентным фактором (вклад фактора) (Лакин Б.М., 1980; Боровиков В.П., 1998; Harris M., Taylor G., 2006).

Положения, выносимые на защиту:

1. Акушерские факторы риска интранатальной и неонатальной смертности гетерогенны по отношению к анамнестическим факторам и особенностям течения беременности и родов. Интранатальная гибель плода ассоциируется с наличием оперативного вмешательства на органах малого таза матери в анамнезе ($p=0,03$), а также ОРВИ в I и II триместрах беременности ($p=0,03$; $p=0,04$), тогда как для неонатальной гибели значима ассоциация с инфекциями матери и плода бактериальной этиологии. Отсутствие или недостаточная продолжительность прегравидарной подготовки (менее 2-3 мес) является значимым фактором риска как интранатальной, так и неонатальной смертности при СРПР ($p<0,05$).

2. Срок родоразрешения является фактором, позволяющим прогнозировать выживаемость новорожденного в условиях СРПР: при родах в сроке 22/6 недели вероятность его интранатальной гибели составляет 85%, однако уже при сроке беременности 25/6 недель, напротив, ребенок имеет 85%-ную вероятность живорождения. Для детей в неонатальном периоде 85%-ная вероятность выживания возможна в срок родоразрешения после 27 недель. Благоприятный исход повышается у новорожденных, матери которых получали токолитическую терапию и профилактику РДС.

3. Бактериальная обсемененность цервикального канала является фактором риска неонатальной гибели плода (ОШ=2,35; 95% ДИ: 1,11–4,99) за счёт интранатальной передачи биоматериала матери новорожденному ($p=0,004$). Длительность безводного промежутка ассоциирована с неблагоприятным акушерским исходом у детей с микробной контаминацией ($\chi^2=6,83$; $p=0,009$). Инфекционные заболевания матери во время беременности служат дополнительным фактором, отягощающим здоровье ребенка (сопряженность хориоамнионита и заболеваний мочеполовой системы новорожденного – ОШ=10,55; 95% ДИ: 1,84–60,62; $p=0,023$).

4. Резервами улучшения исходов СРПР являются: на амбулаторном этапе – прегравидарная подготовка достаточного объема и продолжительности (2-3 месяца); профилактика плацентарной недостаточности и острых респираторно-вирусных инфекций; скрининг беременных на наличие бактериальных инфекций полового тракта и своевременная санация; антенатальный токолиз; профилактика РДС; в родах – кесарево сечение (КС); на этапе реанимационных мероприятий новорожденному – использование кислородной маски; на этапе выхаживания – своевременная оперативная помощь.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Работа выполнена в рамках основной научно-исследовательской деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер государственной регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712).

Автором, совместно с научным руководителем определены цель и задачи, разработаны методология и дизайн научного исследования, сформулированы выводы, подготовлены публикации по результатам выполненной работы. Автором лично выполнены анализ литературных данных, выборка пациенток, сбор клинического материала, его статистическая обработка и анализ, обобщение полученных результатов, написание диссертации. Участие автора в сборе первичных данных и их обработке – более 90%, в обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 90%.

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН 9 октября 2019 года, протокол №2.

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав с изложением объекта и методов исследования, и результатов собственного исследования, обсуждения полученных результатов); заключения, списка использованных сокращений и библиографического указателя, включающего 221 источник, в том числе 26 – на русском языке, и 195 – на иностранном. Работа иллюстрирована 59 таблицами и 21 рисунком.

Результаты исследования внедрены в практическую работу ГБУЗ ГKB №24 ДЗ г. Москвы, филиал №2 «Перинатальный центр» (зам. главного врача по акушерству и гинекологии – к.м.н. А.С. Оленев), а также в учебный процесс на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН (зав. кафедрой – засл. деятель науки РФ, д.м.н., проф., член-корреспондент РАН В.Е. Радзинский).

По результатам проведенного исследования опубликовано 8 работ, из них 2 – в научном журнале базы ESCI Web of Science, 4 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты работы и их обсуждение. В настоящем исследовании у женщин с беременностью, закончившейся СРПР в среднем по выборке возраст составил $32,5 \pm 1,4$ года, доля старше 35 лет составила 33,7%. Статистически значимого различия в группах, сформированных в зависимости от исхода СРПР и возрасту, не наблюдали (для интранатальной гибели – ОШ=1,26; 95% ДИ: 0,53–3,0; $p=0,76$; для неонатальной – ОШ=1,03; 95% ДИ: 0,50–2,14; $p=0,92$). Литературные источники неоднозначно оценивают фактор возраста. В одном исследовании указывается, что риск ПС в 1,7 раза выше в возрасте более 40 лет (Mutz-Dehbalaie I. et al., 2014). Некоторые авторы указывают, что поздний репродуктивный возраст может быть фактором риска мертворождаемости вследствие антенатальной гибели плода и причиной ПР (Zile I., 2018; Fuchs F. et al., 2018). Однако сведения о влиянии возраста матери на частоту интра- и неонатальной смертности немногочисленны. Возможно, в данной выборке пациенток более весомый вклад, чем возраст матери, вносят другие факторы.

Эквивалентными нельзя назвать доли женщин, которые имели в качестве вредной привычки табакокурение (14,5%) по отношению к некурящим (85,5%). Однако табакокурение не оказало влияния на повышение риска интранатальной смертности (ОШ=0,92; 95% ДИ: 0,29–3,25; $p=0,96$), равно как и неонатальной (ОШ=1,13; 95% ДИ: 0,44–2,94; $p=1,0$). Согласно данным других авторов, курение увеличивает частоту ПР в 1,7 раза (Berger R. et al., 2019) и связано с повышением риска неонатальной смертности в 1,2 раза и ПС – в 1,3 раза (Pineles B.L. et al., 2016).

Анализ медико-социальных показателей в общей когорте обследованных пациенток показал, что возможными факторами риска, ассоциированными с неблагоприятными исходами при СРПР, являются ПР в анамнезе (интранатальная смертность – 37,9%, выжившие дети – 18,5%; $p=0,03$) и такие особенности репродуктивного анамнеза как более двух предшествующих родов ($p<0,001$), указание на неразвивающуюся беременность (НБ) (интранатальная смертность – 34,5%, выжившие дети – 17,4%; $p=0,05$). Опубликованный в 2020 году мета-анализ, включивший в общей сложности 58 исследований с 134 801 участницами с целью выявить детерминанты ПР показал, что ПР были ассоциированы с интервалом между родами менее 24 месяцев, многоплодной беременностью, антенатальным посещением врача менее 4 раз за беременность, среди прочих детерминант упоминается наличие в анамнезе искусственного аборта / мертворождения (Laelago T., 2020).

Несмотря на выявленную зависимость указанных факторов с неблагоприятными исходами СРПР, не все из них можно рассматривать в качестве предикторов. Доля описываемых выше ассоциаций оказалась менее 10%, поэтому ни один из них в отдельности, ни совокупность в ассоциации нельзя было рассматривать как факторы риска интранатальной смертности при СРПР,

кроме ПР в анамнезе. В ходе исследования было не просто подтверждено значение ПР в анамнезе как фактора риска, но и уточнен вклад предыдущих ПР в исход последующих. Установлено, что у женщин с интранатальной гибелью плода при СРПР ПР в анамнезе были в 2 раза чаще, чем у женщин, чьи дети выжили (37,9%, против 18,5%, $p=0,03$). Кроме того, этот фактор увеличивал риск интранатальной гибели более, чем в 4 раза (ОШ=4,25; 95% ДИ: 1,42–12,76). Подобных данных в доступной литературе нет, имеются лишь сведения о повышении вероятности ПР при условии их наличия в анамнезе. Об этом говорят результаты исследования 26 063 женщины, родивших по крайней мере один раз, где модель прогнозирования вероятности ПР при повторных родах в качестве одного из важнейших предикторов содержит данные о предыдущих ПР (Vassi S. et al., 2016). В то же время в отличие от группы с интранатальной гибелью плода, в настоящем исследовании для предыдущих ПР не установлена связь с неонатальной смертностью (ОШ=1,70; 95% ДИ: 0,53–4,63; $p=0,30$).

Проведенный анализ показал, что все пациентки имели ИМТ, соответствующий нормальному или незначительно повышенному (в среднем соответственно $25,4 \pm 0,6$ кг/м² в группе «интранатальной гибели плода», $26,7 \pm 0,5$ кг/м² – при «неонатальной гибели новорожденного», $26,2 \pm 0,4$ кг/м² – в группе «выжившие дети») ($p_{1-3}=0,44$, $p_{2-3}=0,48$), но при этом у 23,8% женщин было диагностировано ожирение 1-3 степени. Сравнительный анализ доли пациенток с ИМТ ≥ 30 кг/м² не выявил статистически значимых различий при попарном межгрупповом сравнении. Однако некоторые исследователи убеждены, что вклад последствий ожирения в формирование неблагоприятных исходов беременности значителен, что подтверждается данными мета-анализа, включившего обзор 1 309 136 исходов беременностей и родов (Goldstein R.F. et al., 2017).

Наличие гинекологических заболеваний говорит о серьезных нарушениях в репродуктивной системе женщины, которая с биологической точки зрения является главной для сохранения вида. В ходе исследования зафиксирована значимо более высокая частота встречаемости операций на органах малого таза у женщин с интранатальной гибелью плода – 37,9% против 17,4% в группе сравнения (ОШ=2,70; 95% ДИ: 1,08–6,74; $p=0,03$), а также более высокая доля женщин с бесплодием в группе с неонатальной гибелью – 25,5% против 12,0% (ОШ=2,52; 95% ДИ: 1,03–6,13; $p=0,04$). Показатели ОШ и статистическая значимость результатов говорят о вкладе этих анамнестических факторов в неблагоприятный исход СРПР, однако в литературе подобные сведения отсутствуют.

В проведенном исследовании не установлено влияния ЭКО на увеличение неблагоприятных исходов СРПР. Доля женщин, прибегших к вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ), составила в группах с неонатальной смертностью и с выжившими детьми соответственно 17,7% и 7,3%. Однако различия оказались статистически незначимыми ($p=0,06$), что согласуется с мнением исследователей, описывающих сопоставимые показатели неонатальной

смертности в группах беременностей, возникших как естественным путем, так и в результате ВРТ (Chughtai A.A. et al., 2018). Этому противоречит другое исследование, в котором отмечен более высокий риск младенческой смертности (в 1,5 раза), преимущественно в раннем неонатальном периоде, а также после переноса криоконсервированных эмбрионов (в 2,3 раза) и переноса бластоцист (в 2,4 раза) (Rodriguez-Wallberg K.A. et al., 2020).

Находкой настоящего исследования можно считать тот факт, что отсутствие или недостаточная (менее 2-3 месяцев) продолжительность прегравидарной подготовки является фактором риска как интранатальной (ОШ=6,0; 95% ДИ: 2,37–15,17), так и неонатальной смертности (ОШ=3,01; 95% ДИ: 1,44–6,31). Это представляется важным, поскольку данный фактор хорошо изучен в отношении профилактики аномалий развития плода и некоторых осложнений беременности, но в качестве риска интра- и неонатальной смертности другими исследователями не рассматривался.

Осложнения беременности в первом и втором триместрах были отмечены у половины беременных во всех группах, но ни по одной из нозологий не было получено значимых различий, кроме перенесенных ОРВИ. С ОРВИ, перенесенных как в первом, так и во втором триместрах беременности, оказалась ассоциирована интранатальная гибель плода (соответственно ОШ=3,64; 95% ДИ: 1,26–10,52; $p=0,03$ и ОШ=2,70; 95% ДИ: 1,05–6,94; $p=0,04$), но не неонатальная смертность (соответственно ОШ=1,31; 95% ДИ: 0,46–3,67; $p=0,61$ и ОШ=0,68; 95% ДИ: 0,25–1,89; $p=0,46$). Очевидная корреляция между тяжестью ОРВИ у беременных и частотой ПР (увеличение на 5,5% при легких формах и до 13,0% – при тяжелых) была отмечена Bánhidý F. et al. (2008), но исследований, направленных на изучение исходов СРПР при ОРВИ, перенесенных матерью во время беременности, в доступных литературных источниках найдено не было.

Вклад инфекционных заболеваний матери как фактор риска ПР обосновывается во многих исследованиях. Микроорганизмы и их продукты воспринимаются рецепторами распознавания образов, такими как toll-подобные рецепторы, которые индуцируют продукцию хемокинов, цитокинов, простагландинов и протеаз, приводящих к активации родового процесса (Romero R. et al., 2014). Однако колонизация родовых путей микроорганизмами как фактор неблагоприятного исхода родов ставится под сомнение. Ряд авторов считают, что ни исходная микробная колонизация эндометрия, ни эндометрит не являются факторами риска гибели плода. Тем не менее, колонизация специфическими микробами в сочетании с приемом антибиотиков может приводить к увеличению неблагоприятных акушерских исходов (Tita A.T. et al., 2007).

Выявленное в настоящем исследовании значимо более частое присутствие инфекционного фактора у женщин с интра- и неонатальной смертностью, скорее всего, укладывается в парадигму сопряженности инфекции и неблагоприятного исхода СРПР. В качестве инфекционных факторов риска интранатальной гибели при СРПР были определены бактериальная обсемененность

цервикального канала (ОШ=2,53; 95% ДИ: 0,98–6,50; $p=0,05$) и хориоамнионит (ХА) (ОШ=4,50; 95% ДИ: 1,69–11,98; $p=0,004$), а также сочетание факторов, связанных с инфекцией, такие как длительность безводного промежутка и инфекционные заболевания матери бактериальной этиологии (факторная нагрузка 0,795-0,833, вклад фактора 20%).

Бактериальная обсемененность цервикального канала определена также как фактор риска неонатальной гибели плода (ОШ=2,35; 95% ДИ: 1,11–4,99; $p=0,05$), которая, к тому же, имеет положительную корреляцию с обсемененностью новорожденного бактериальным биоматериалом матери одинаковых видов (коэффициент корреляции $\Gamma=0,61$, $p=0,004$).

Обнаружена ассоциация между длительностью безводного промежутка и неблагоприятным акушерским исходом у детей с микробной контаминацией ($\chi^2=6,83$; $p=0,009$). Инфекционные заболевания матери во время беременности послужили дополнительным фактором, отягощающим здоровье ребенка (сопряженность ХА и заболеваний мочеполовой системы новорожденного – ОШ=10,55; 95% ДИ: 1,84–60,62; $p=0,023$).

Полученные результаты согласуются с имеющимися доказательствами того, что инфекция является значительным фактором риска ПР и их исходов (Колобов А.В. и соавт., 2015; Долгушина В.Ф. и соавт., 2017; Rundell K. et al., 2016; Cobo T. et al., 2020). Однако роль конкретных вирусных и бактериальных инфекций полностью не раскрыта. Для понимания этого вопроса представляется интересным тот факт, что вирусная инфекция, перенесенная в исследуемых группах в первом триместре, оказывала более выраженное неблагоприятное влияние на интранатальную смертность при СРПР в сравнении с инфекцией, перенесенной во втором триместре (в 1,4 раза), а бактериальная инфекция стала фактором, существенно увеличивающим и интранатальную, и неонатальную смертность.

В отношении генитальной инфекции мнение ученых сводится к принятию ее в качестве фактора, как индуцирующего спонтанные ПР, так и ассоциированного с исходами ПР и состоянием новорожденных (Boyle A.K., 2017). Развитие новых высокотехнологичных дисциплин, таких как микробиомика, протеомика и метаболомика, дают возможность понять роль материнского микробиома в развитии и исходах СРПР. Доказательства того, что структура влагалищной микробиоты играет роль в развитии ПР, ограничены. Тем не менее, ряд исследований показали, что ПР ассоциированы с бактериальным вагинозом, прежде всего с выявлением таких микроорганизмов, как *Fusobacterium nucleatum*, *Mycoplasma hominis* и *Bacteroidetes urealyticum* и одновременной потерей физиологической доминанты *Lactobacillus spp.*, особенно во втором триместре беременности (Parnell L.A. et al., 2017). Orazmuradov A.A. et al. (2019) обнаружили, что при ПР в сроках 28-37 недель лидирующие позиции среди микроорганизмов занимают *Candida spp.* (16,7%), *E. coli* (11,9%) и *Enterococcus faecalis* (9,7%). Во всех случаях были обнаружены ассоциации микроорганизмов, представленных 2–5 видами, с

анаэробным или аэробным компонентом, при этом авторами обнаружена корреляция между сроком рождения и бактериальной обсемененностью цервикального канала.

Микробиологическое исследование микробиоты влагалища матерей, чьи беременности закончились неблагоприятным исходом, продемонстрировало значимо более частое обнаружение возбудителей с преобладанием *Enterococcus faecalis*, по сравнению с теми, чьи дети выжили (соответственно 59,1% против 39,2%, $p=0,04$) – при интранатальной смертности и микст-инфекций (соответственно 23,7% против 7,8%, $p=0,02$) – при неонатальной, со статистически значимыми различиями между указанными группами ($p<0,001$).

Гистологическое исследование последов в зависимости от исхода родов, в основном, показало сходные результаты, однако установлено, что в группе с интранатальной смертностью значимо чаще, чем в группах с неонатальной гибелью плода и выжившими детьми, имел место ХА (соответственно 53,3%, 33,3% и 27,8%) с очевидно более высоким риском интранатальной гибели (ОШ=3,33; 95% ДИ: 1,46–7,63; $p=0,003$), чем неонатальной (ОШ=1,30; 95% ДИ: 0,64–2,63, $p=0,47$). Таким образом, гистологически подтвержденный ХА явился доказательством его более значимого вклада в интранатальную гибель плода, нежели в неонатальную (ОШ=2,57; 95% ДИ: 1,06–6,26, $p=0,04$).

В литературе указывается, что наличие у плода признаков внутриутробной инфекции в сочетании с досрочным родоразрешением является главной причиной младенческой смертности, что подтверждает сделанный нами вывод. При этом значимыми вирусными инфекциями признаны герпес-вирусы, ВИЧ, парвовирус, а среди бактериальных – спектр патогенных (хламидии, микоплазмы) и условно-патогенных микроорганизмов (анаэробно-аэробная группа) (Цинзерлинг В.А., 2014). При этом признаки восходящей амниотической инфекции (гнояный ХА) на материале Колобова А.В. и соавт. (2015), изучавших морфологическое строение плацент при ранних ПР, отмечены в 80,7% наблюдений, что совпадает с полученными результатами (суммарная частота плацентита и ХА составила соответственно 87,5% и 94,7%).

Интересны результаты двух независимых исследований, в которых авторы изучали особенности строения плацент при ПР, в том числе и при СРПР, где они показали схожие результаты, а именно – наличие недостаточной перфузии сосудов плода в 76,7% и 66,6% плацент соответственно, полученных при СРПР (Salim R. et al., 2014; Agarwal R. et al., 2017). Это косвенно подтверждает выявленный в настоящем исследовании вклад плацентарной недостаточности в частоту неблагоприятных исходов СРПР (факторная нагрузка 0,783, вклад фактора – 15,0%), и более худшие показатели новорожденных, умерших в интра- и неонатальном периодах по сравнению с выжившими (средний вес при рождении – соответственно $623,8\pm 20,3$ г, $709,9\pm 23,7$ г. и $958,8\pm 21,6$ г соответственно; $p<0,001$) и низкая оценка по шкале Апгар среди родившихся живыми

(группа неонатальной смертности на 1 минуте – $2,8 \pm 0,2$, на 5 минуте – $4,0 \pm 0,2$ балла; группа выживших – $3,9 \pm 0,2$ и $5,1 \pm 0,1$ балла; $p < 0,001$).

Все вышеперечисленное, вероятно, сделало возможным определение критического срока родоразрешения, при котором наиболее высока вероятность неблагоприятного исхода для ребенка при СРПР. В научной литературе нам не встретилось рассмотрения конкретного срока родоразрешения как самостоятельного предиктора исхода СРПР. В ходе исследования установлено, что при рождении ребенка в сроке 22/6 недели вероятность его гибели составляет 85%, однако уже при сроке беременности 25/6 недель ребенок имеет аналогичную 85%-ную вероятность, но уже выживания. Результаты, полученные Башмаковой Н.В. и соавт. (2012), показали, что наилучшая выживаемость детей с ЭНМТ наблюдается в сроке беременности 26 недель и более. Считается, что срок гестации 22-24 недели и масса плода 500-600 г являются зоной критической жизнеспособности, летальность при которой остается очень высокой даже в экономически развитых странах (Лебедева О.В., 2015).

В настоящем исследовании не было выявлено различий в частоте приема прогестерона во время беременности у пациенток с интра- и неонатальной смертностью плода (соответственно 65,5% и 60,8%) и с выжившими детьми (60,9%, $p=0,65$ и $p=0,99$), а также взаимосвязи его приема с исходом СРПР (соответственно ОШ=1,22; 95% ДИ: 0,51–2,92 и ОШ=1,00; 95% ДИ: 0,49–2,01). Вместе с тем не установлено статистически значимых различий в сроке родоразрешения у женщин, принимавших и не принимавших прогестерон во время беременности (соответственно $23,8 \pm 0,2$ и $24,4 \pm 0,5$ недели, $p=0,37$). В зарубежной акушерской практике поддержку прогестероном связывают со значительным снижением риска ПР с 28 до 35 недель беременности, снижением общей заболеваемости и смертности новорожденных. Описанные эффекты были достигнуты у женщин с одноплодной беременностью, с самопроизвольными ПР в анамнезе или без таковых. Однако, следует отметить, что число пролеченных пациенток, необходимых для предотвращения одного случая ПР или неблагоприятных неонатальных исходов, колеблется от 10 до 19. Число женщин, необходимое для скрининга одного случая ПР до 34 недель, составляет 125, а для предотвращения одного случая серьезной неонатальной заболеваемости или неонатальной смертности – 225 (Conde-Agudelo A., 2016; Romero R., 2017).

В результате проведенного исследования установлено, что срок родоразрешения у пациенток с СРПР, принимавших препараты прогестерона, составлял $23,8 \pm 0,2$ нед, и не отличался от не принимавших – $24,4 \pm 0,5$ ($p=0,37$). При этом у женщин с выжившими детьми срок родоразрешения соответственно составил $26,4 \pm 0,1$ и $26,1 \pm 0,2$ нед ($p=0,5$) со статистически значимыми различиями между группами с гибелью плода ($p < 0,001$). То есть, межгрупповое сравнение показало, что как на фоне приема прогестерона, так и без него, у женщин с худшим акушерским исходом беременность завершалась на более раннем сроке. Отсутствие влияния

прогестерона на исходы СРПР для новорожденных может свидетельствовать о вкладе иных факторов в ухудшение прогноза, в частности, инфекционного.

Токолитическая терапия – одна из акушерских технологий, способствующих продлению срока вынашивания беременности. Полученные данные свидетельствуют, что при отсутствии токолитической терапии при СРПР риск интранатальной гибели возрастает в 3 раза (ОШ=3,30; 95% ДИ: 1,36–8,05). Средний срок родов среди тех, кто получал токолитическую терапию, в группе с интранатальной гибелью составил $24/4 \pm 0,2$ недели, в группе с неонатальной гибелью – $25/2 \pm 0,2$ недели.

Анализ эффективности токолитической терапии атозибаном и гексопреналином не выявил различия между ними (ОШ=1,70; 95% ДИ: 0,32–9,04; $p=0,81$), в отличие от результатов, полученных Баевым О.Р. и соавт. (2017), продемонстрировавших преимущества атозибана при ПР в сроках от 28 до 33 полных недель. Однако было установлено, что токолиз при СРПР не влияет на риск неонатальной смертности (ОШ=0,89; 95% ДИ: 0,44–1,77; $p=0,87$) или на выживаемость ребенка (ОШ=1,13; 95% ДИ: 0,56–2,26; $p=0,87$). Для гексопреналина ОШ выживаемости составило 1,10 (95% ДИ: 0,52–2,35; $p=0,96$), для атозибана – 1,19 (95% ДИ: 0,46–3,10; $p=0,91$). Тем не менее, стоит учитывать, что в случае отдаленной локации беременной, продление гестации на одни сутки позволяет использовать это время для ее доставки в акушерский стационар III уровня, а также для профилактики РДС новорожденного.

Антенатальную профилактику РДС новорожденного проводили в группах с различной частотой – в группе с интранатальной смертностью у 41% пациенток, с неонатальной – у 68%, в группе с выжившими детьми – у 84%. Выявлено, что профилактика РДС в 5 раз увеличивает выживаемость при СРПР (ОШ=5,37; 95% ДИ: 2,19–13,14; $p=0,001$), а в ее отсутствие шансы снижаются на 80% (ОШ=0,22; 95% ДИ: 0,09–0,48; $p=0,001$). Кроме того, профилактика РДС новорожденного была значимо ассоциирована со снижением смертности в неонатальном периоде, почти на 60% (ОШ=0,43; 95% ДИ: 0,19–0,96; $p=0,04$).

В литературе подробно изучена эффективность постнатальной профилактики РДС сурфактантом у недоношенных детей. Было показано, что она значительно снижает и неонатальную, и младенческую смертность (Sardesai S. et al., 2017). Отмечается, что для улучшения результата наиболее важным, чем состав сурфактанта, является время и способ его введения (Jeon G.W., 2019).

Проведенный анализ показал, что частота КС в группе с интранатальной гибелью плода составила лишь 3,5% (1 женщина), в группе же выживших детей оперативным путем были родоразрешены более половины беременных – 52,1%. Таким образом, при своевременном КС шансы на выживание ребенка оказались многократно выше (ОШ=30,55; 95% ДИ: 3,99–234,02; $p<0,0001$). Это соотношение может быть оправдано, если прогноз исхода родов при любом методе

родоразрешения будет неблагоприятным. Можно предположить, что решение об оперативном родоразрешении было последним шансом спасти недоношенного ребенка, рассчитывая на успех реанимационных мероприятий и современных методов выхаживания. При этом средний срок родов через естественные родовые пути составил $25/0 \pm 0,1$ недели, при оперативном родоразрешении – $26/2 \pm 0,1$ недели ($p < 0,001$), что, возможно, и повлияло на более успешный исход.

В литературе точка зрения на результаты оперативного родоразрешения при ПР не однозначны. В одних исследованиях установлено, что КС снижает риск смерти только у детей с массой тела 500–749 г, а в весовых категориях 750–1000 г и 1001–1249 г достоверной связи между показателями смертности и способом родоразрешения не получено. В других работах масса тела детей при рождении 1250–1500 г путем КС ассоциировалась с неблагоприятным исходом (Лебедева О.В., 2015). Анализ трех РКИ Кохрейновской базы данных позволил сделать заключение о небольших преимуществах планового КС по сравнению с вагинальными родами у недоношенных новорожденных (ОР=0,29; 95% ДИ: 0,07–1,14) (Alfirevic Z. et al., 2013). Однако вторичный анализ глобальных и многоцентровых исследований ВОЗ (Thanh B.Y.L. et al., 2019) показал, что родоразрешение при ПР путем КС значительно снижает вероятность мертворождения и ПС (соответственно ОР=0,4; 95% ДИ: 0,3–0,5 и ОР=0,8; 95% ДИ: 0,5–0,7), что созвучно результатам нашего исследования.

Проведенный анализ показал, что при неонатальной смертности статистически значимо чаще имеют место внутриутробные инфекции ($p=0,015$), внутрижелудочковые кровоизлияния ($p < 0,001$) и энтероколиты ($p=0,005$) по сравнению с выжившими детьми. В литературе указывается, что среди всех недоношенных детей (менее 32 недель) каждое снижение гестационного возраста на неделю увеличивает показатели не только заболеваемости, но и смертности (Walsh E.M., Li S.X., 2019). В настоящем исследовании все дети, выжившие после СРПР, имели заболевания, связанные с недоношенностью: незрелость дыхательной и центральной нервной систем (100%), сердечно-сосудистой и мочеполовой систем (соответственно 97,0% и 76,0%), у 76,0% новорожденных диагностированы заболевания органов чувств, 32,0% – потребовалось оперативное лечение в неонатальном периоде. Эти результаты совпадают с данными литературы: у детей, родившихся при СРПР, как правило, диагностируют заболевания ЦНС, ССС, пищеварительной и дыхательной систем и признано, что даже умеренная недоношенность связана с неблагоприятными последствиями для будущего здоровья ребенка (Pike K.C. et al., 2015). ПР и СРПР, по данным шведских авторов национального когортного исследования, связаны с почти двух- и трехкратным риском развития в дальнейшем хронических заболеваний. При этом связь между ПР и заболеваниями МПС была наиболее сильной (увеличение в 5 раз) (Crump C. et al., 2019).

Нами установлено, что детям из группы с неонатальной смертностью значимо реже, чем в группе выживших, проводили оперативное лечение в неонатальном периоде (соответственно 10,5% и 32,0%, $p < 0,001$). Новорожденным выполняли хирургическую коррекцию пороков сердца, а также оперативное лечение органов зрения (в основном, ретинопатии).

Младенцы, родившиеся в сроке от 22/0 до 27/6 недель, (по сравнению с доношенными детьми) значительно чаще требуют госпитализации при рождении и медицинской реабилитации в течение первого года жизни. По истечении 6 месяцев после родов у детей, находящихся под наблюдением, улучшение наблюдали только в отношении заболеваний ССС и МПС, частота которых снизилась соответственно с 97,0% до 68,0% ($p=0,002$) и с 76,0% до 50,0% ($p=0,023$). В литературе указывается, что задержка психомоторного развития чаще встречается у пациентов с врожденными пороками сердца, а их коррекция в ряде случаев длится до 2 лет жизни ребенка (Salamanca-Zarzuela B., 2018). В исследовании Serenius F. et al. (2013) показано, что 73,0% детей, родившихся крайне недоношенными и получавших активную неонатальную помощь, через 2,5 года наблюдения имели лишь легкую инвалидность или ее отсутствие.

В ходе диссертационного исследования в отношении факторов, показавших линейную связь с неблагоприятным акушерским исходом, были определены «весовые» коэффициенты, показывающие их относительную важность в его формировании (Рисунок 2).

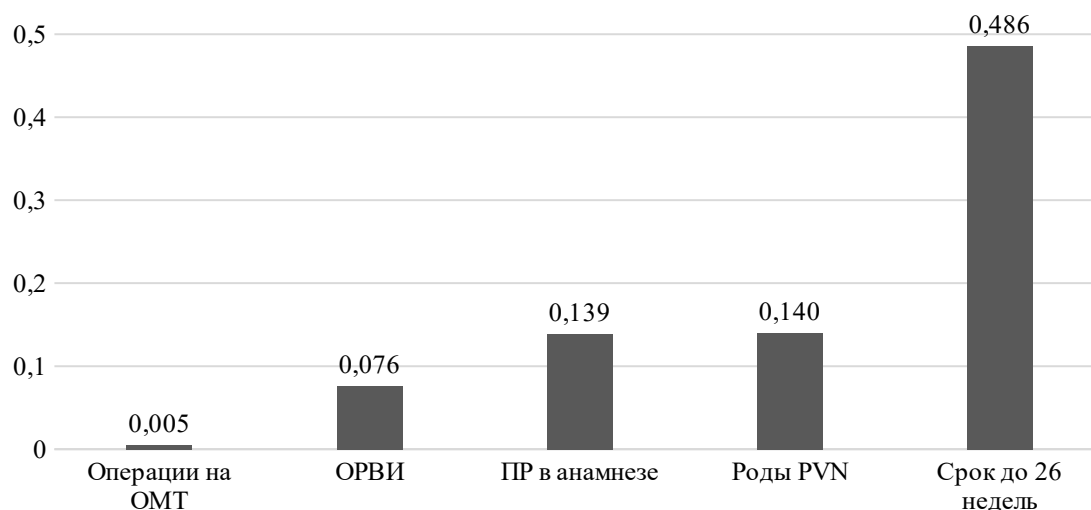


Рисунок 2 – Относительные весовые коэффициенты факторов риска развития неблагоприятных акушерских исходов, рассчитанные на основе логистической регрессионной модели

Данные, представленные на диаграмме, показывают, что наиболее важным фактором, влияющим на неблагоприятный исход СРПР является срок родоразрешения – наиболее высок риск при сроке беременности менее 26 недель, кроме этого неблагоприятный исход ассоциирован с

вагинальными родами, ПР в анамнезе и ОРВИ в первом и/или во втором триместрах беременности, в меньшей степени – с операциями на органах малого таза в анамнезе.

На основании проведенного исследования, выявленных факторов риска и анализа медицинских вмешательств на протяжении гестации и во время родов были определены основные резервы улучшения исходов СРПР, а именно: прегравидарная подготовка продолжительностью не менее 2-3 мес; профилактика ОРВИ; скрининг беременных на наличие бактериальных инфекций полового тракта и своевременная санация последних.

Среди медицинских мероприятий, способных улучшить исходы СРПР, отмечены следующие: во время родов – токолиз (ОШ=3,30; 95% ДИ: 1,36–8,05; $p=0,01$), профилактика РДС (ОШ=5,10; 95% ДИ: 2,10–12,42; $p=0,001$) и КС (ОШ=30,55; 95% ДИ: 3,99–234,02; $p<0,0001$); при реанимационных мероприятиях – применение кислородной маски (ОШ=3,95; 95% ДИ: 1,68–9,27; $p=0,009$); на этапе выхаживания новорожденных – своевременная оперативная помощь (ОШ=7,83; 95% ДИ: 2,26–27,07; $p<0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СРПР остаются одной из основных проблем современного акушерства и перинатологии. Несмотря на то, что доля родов в сроке беременности 22/0-27/6 недель составляет лишь 0,5-1% от общего их числа, «вклад» детей с экстремально низкой массой тела в младенческую смертность велик. Уровень интра- и неонатальной смертности в стране отражает качество медицинской помощи, оказываемой беременным, роженицам и их младенцам.

Известно, что недоношенность служит основой для формирования различных заболеваний у ребенка в течение всех периодов его жизни. Медицинские, социальные, семейные, а также экономические проблемы в связи с рождением и последующим выхаживанием и реабилитацией недоношенных детей определяют актуальность изучения причин и возможностей предотвращения их гибели и инвалидности.

Поиск и анализ факторов, ассоциированных с неблагоприятными исходами СРПР (интра- и неонатальной смертностью, а также заболеваемостью детей в неонатальном периоде), позволил выявить резервы профилактики неблагоприятных исходов СРПР для новорожденных, определить основные пути улучшения качества оказания медицинской помощи, а также разработать рекомендации по ведению беременности и родов в группе риска СРПР.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие **выводы**:

1. Факторами риска интранатальной смертности при сверхранних преждевременных родах являются: операции на органах малого таза в анамнезе (ОШ=2,70; 95% ДИ: 1,08–6,74); преждевременные роды в анамнезе (ОШ=4,25; 95% ДИ: 1,42–12,76); инфекционные заболевания матери вирусной этиологии, перенесенные в первом (ОШ=3,64; 95% ДИ: 1,26–10,52) и во втором

триместрах беременности (ОШ=2,7; 95% ДИ: 1,05–6,94); плацентарная недостаточность (факторная нагрузка 0,783, вклад фактора – 15%). Факторами риска неонатальной смертности после сверхранних преждевременных родов следует считать: бесплодие в анамнезе (ОШ=2,52; 95% ДИ: 1,03–6,13); угрозу прерывания беременности в первом триместре (факторная нагрузка 0,876, вклад фактора – 22%). Отсутствие или недостаточная (менее 2-3 месяцев) продолжительность прегравидарной подготовки является фактором риска как для интранатальной (ОШ=6,0; 95% ДИ: 2,37–15,17), так и неонатальной смертности (ОШ=3,01; 95% ДИ: 1,44–6,31).

2. Факторами риска интранатальной гибели при сверхранних преждевременных родах инфекционной этиологии являются: бактериальная обсемененность цервикального канала (ОШ=2,53; 95% ДИ: 0,98–6,50); хориоамнионит (ОШ=4,50; 95% ДИ: 1,69–11,98); сочетание факторов, связанных с инфекцией: длительность безводного промежутка и инфекционные заболевания матери бактериальной природы (факторная нагрузка 0,795-0,833, вклад фактора – 20%).

3. При рождении ребенка в сроке до 23 недель вероятность его интранатальной гибели составляет 85%. При сроке беременности 25/6 недель ребенок напротив имеет 85%-ную вероятность выживания.

4. Своевременная токолитическая терапия в 3 раза увеличивает шансы на живорождение (ОШ=3,30; 95% ДИ: 1,36–8,05; $p=0,01$). Она одинаково эффективна при использовании гексопреналина и атозибана ($p=0,81$), но не влияет на выживаемость детей, родившихся живыми (ОШ=1,65; 95% ДИ: 0,76–3,56; $p=0,28$). Профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденного глюкокортикоидами значимо ассоциирована со снижением смертности в неонатальном периоде (ОШ=0,43; 95% ДИ: 0,19–0,96; $p=0,04$).

5. Новорожденные, погибшие в интра- и неонатальном периодах, имеют меньший вес при рождении по сравнению с выжившими детьми (соответственно средняя масса тела – $623,8 \pm 20,3$ г, $709,9 \pm 23,7$ г. и $958,8 \pm 21,6$ г; $p < 0,001$). У новорожденных из группы с неонатальной смертностью по сравнению с выжившими значимо реже применяется кислородная маска (соответственно 14,0% и 41,2%, $p=0,009$), а частота и продолжительность искусственной вентиляции легких с постоянным положительным давлением отличий не имеют (соответственно 84,2% и 96,9%, $p=0,07$).

6. Неонатальная смертность после сверхранних преждевременных родов ассоциирована с внутриутробной инфекцией ($p=0,015$), внутрижелудочковыми кровоизлияниями ($p < 0,001$) и энтероколитом ($p=0,005$). Все дети, выжившие после сверхранних преждевременных родов, имеют заболевания, связанные с недоношенностью: незрелость дыхательной и центральной нервной систем (100%), сердечно-сосудистой и мочеполовой систем (соответственно 97,0% и 76,0%). У новорожденных из группы с неонатальной смертностью реже проводят оперативное лечение в

неонатальном периоде по сравнению с группой выживших детей, что может являться причиной неблагоприятного исхода (соответственно 10,5% и 32,0%, $p < 0,001$).

7. Основными резервами улучшения исходов сверхранних преждевременных родов следует считать: полноценную прегравидарную подготовку (не менее 2-3 месяцев); профилактику острых респираторно-вирусных инфекций; скрининг на наличие бактериальных инфекций полового тракта и их своевременную терапию. Медицинскими мероприятиями, улучшающими исходы сверхранних преждевременных родов, являются: во время родов – токолитическая терапия (ОШ=3,30; 95% ДИ: 1,36–8,05; $p=0,01$), профилактика РДС новорожденного (ОШ=5,10; 95% ДИ: 2,10–12,42; $p=0,001$) и родоразрешение путем кесарева сечения (ОШ=30,55; 95% ДИ: 3,99–234,02; $p < 0,0001$); во время реанимационных мероприятий – применение кислородной маски (ОШ=3,95; 95% ДИ: 1,68–9,27; $p=0,009$); на этапе выхаживания новорожденных – своевременная оперативная помощь (ОШ=7,83; 95% ДИ: 2,26–27,07; $p < 0,001$).

Полученные результаты дают основание сформулировать следующие **практические рекомендации**:

1. На прегравидарном этапе необходимо проведение полноценной подготовки к беременности, о чем заблаговременно необходимо информировать женщин. Прегравидарная подготовка должна включать в том числе санацию экстрагенитальных и генитальных очагов хронических инфекций, коррекцию дисбиоза влагалища.

2. На амбулаторном этапе при взятии на учет по беременности и в период диспансерного наблюдения в последующем целесообразно формирование группы риска преждевременных родов, в которую наряду с общепризнанным предиктором (преждевременные роды в анамнезе) следует относить женщин с операциями на органах малого таза в анамнезе и перенесших во время беременности ОРВИ. Следует учитывать, что данные состояния связаны с высоким риском развития плацентарной недостаточности.

3. При диспансерном наблюдении необходима динамическая оценка симптомов инфекций нижнего отдела полового тракта и результатов лабораторного исследования, в том числе бактериологического исследования влагалищного содержимого (цервикального канала). При выявлении нарушений показана их своевременная коррекция.

4. При появлении симптомов сверхранних преждевременных родов беременным показаны токолитическая терапия и профилактика РДС новорожденного, маршрутизация в родовспомогательное учреждение III уровня (при невозможности медицинской эвакуации женщины показан вызов реанимационной неонатологической бригады), а также своевременное обоснованное решение вопроса об оперативном родоразрешении.

5. Дети, рожденные преждевременно, требуют проведения своевременной оперативной коррекции на этапе выхаживания в медицинском стационаре III уровня, а также тщательного и комплексного катамнестического наблюдения, что позволяет корригировать функциональные нарушения уже на первом году жизни (к 6 месяцам жизни заболеваемость сердечно-сосудистой системы уменьшилась на 29,5%, мочеполовой системы – на 26,4%).

Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективными по проблематике диссертации следует считать исследования, посвященные поиску и изучению лекарственных препаратов и нелекарственных методов улучшения качества токолитической терапии.

Актуальным является поиск ранних маркеров риска СРПР для прогнозирования вероятности интра- и неонатальной смертности, а также возможностей оценки их вероятности с использованием современных IT-технологий, поиска алгоритма решений на основе компьютерных программ в режиме реального времени.

Срок родоразрешения как самостоятельный предиктор выживаемости ребенка в условиях СРПР должен быть рассмотрен на более крупных выборках в сочетании с прочими факторами для разработки приемлемой в практике мультифакторной модели прогнозирования исхода СРПР.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гаврилова, А.А. Сверххранние и ранние преждевременные роды: спорные вопросы / А.А. Гаврилова, А.Н. Парыгина // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2018. – №1. – С. 24-28.
2. Преждевременные роды – нерешенная мировая проблема / В.Е. Радзинский, И.Н. Костин, А.С. Оленев [и др.] // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. – 2018. – №3. – С. 55-65.
3. Костин, И.Н. Сверххранние роды: показатели состояния здоровья женщин, сопряженные с выживаемостью детей / И.Н. Костин, А.С. Оленев, А.А. Гаврилова // *Уральский медицинский журнал*. – 2019. – № 5. – С. 73-80.
4. Биохимические тесты для прогнозирования преждевременных родов / Е.Х. Тажетдинов, И.Н. Костин, И.В. Лысюк [и др.] // *Фарматека*. – 2019. – № 6. – С. 31-35.
5. Аспекты здоровья женщин, родивших в сроке 22/0–27/6 недель, в зависимости от исхода родов / И.Н. Костин, А.С. Оленев, А.А. Гаврилова, А.Н. Парыгина // «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Матер. XXXII Международн. конгресса с курсом эндоскопии, «МЕДИ Экспо», Москва, 4-7 июня, 2019). – М., 2019. – С. 80-81.
6. Сопряженность срока родоразрешения с выживанием ребенка в условиях сверххранних родов (тезисы) / И.Н. Костин, А.С. Оленев, А.А. Гаврилова, А.Н. Парыгина // «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Матер. XXXII Международн. конгресса с курсом эндоскопии, «МЕДИ Экспо», Москва, 4-7 июня, 2019). – М., 2019. – С. 79- 80.
7. The results of microbiological investigations into preterm labor / A.A. Orazmuradov, I.N. Kostin, S.V. Apresyan [et al.] // *International Journal of Biomedicine*. – 2019. – N. 9 (2). – P. 144-149.
8. The relationship between morphological and functional features of preterm placentas and the results of bacteriological examination of the discharge from the cervical canal of women with preterm birth / A.A. Orazmuradov, I.N. Kostin, M.B. Khamoshina [et al.] // *International Journal of Biomedicine*. – 2019. – N. 9 (4). – P. 313-319.

**АКУШЕРСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ
СВЕРХРАННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ**

Гаврилова Александра Алексеевна

(РОССИЯ)

В результате диссертационного исследования проведен анализ факторов риска неблагоприятных акушерских исходов сверхранных преждевременных родов, рассчитаны их «весовые» коэффициенты. Установлены дефекты ведения пациенток со сверхранными преждевременными родами как на дородовом этапе и во время родов, так и в неонатальном периоде. Определены резервы улучшения качества медицинской помощи матерям и их недоношенным новорожденным, внедрение которых в клиническую практику позволит снизить интра- и неонатальную смертность.

**OBSTETRIC ASPECTS OF PERINATAL OUTCOMES
OF THE EXTRA-EARLY PREMATURE BIRTH**

Gavrilova Aleksandra Alekseevna

(RUSSIA)

As a result of the dissertation research, an analysis of risk factors for adverse obstetric outcomes of extra-early preterm birth was carried out, their "weight" coefficients were calculated. Defects in the management of patients with extra-early preterm labor both at the prenatal stage and during childbirth, and in the neonatal period have been established. Reserves for improving the quality of medical care for mothers and their premature newborns have been identified, the introduction of which into clinical practice will reduce intra- and neonatal mortality.