

КОЛЯДО

Ольга Викторовна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ
ИСХОДОВ ПРИ СПОНТАННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ
НА ОСНОВЕ ИНТЕГРАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ РИСКА**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Барнаул – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Ремнёва Ольга Васильевна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Беспалова Олеся Николаевна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заместитель директора по научной работе

Каткова Надежда Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 года в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 21.2.001.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, 40.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656031, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Папанинцев, д. 126) и на сайте www.asmu.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2022 года

Ученый секретарь
диссертационного совета

Николаева Мария Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Преждевременные роды (ПР) – один из важных аспектов проблемы охраны здоровья матери и ребенка. Частота ПР в мире составляет 3,6-14,7% от всех родоразрешений и не имеет тенденции к снижению (Радзинский В.Е. и соавт., 2018; Vogel J.P. et al., 2018; Robinson J.N., 2019).

Развитие неонатальных технологий способствует снижению смертности недоношенных новорожденных, но выживаемость детей, рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела, не сопровождается улучшением качества их жизни, преимущественно по причине тяжелого неврологического дефицита и инвалидности (Мустафина М.Ю. и соавт., 2017; Pierrat V. et al., 2017; Adams-Chapman I. et al., 2018; Бахитова Р.Х. и соавт., 2020).

Наряду со спасением детской жизни, приоритетным направлением перинатальной медицины должна стать профилактика и ранняя диагностика отдаленных последствий недоношенности, в первую очередь, патологии нервной системы (Ремнева О.В. и соавт., 2015).

Наиболее востребовано для практического акушерства совершенствование тактики при ПР, инициированных преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО), где некоторые вопросы до настоящего времени дискуссионны, в частности, оптимальная продолжительность латентного периода и доклиническая диагностика внутриутробной инфекции.

Степень разработанности темы. Основными подходами, направленными на улучшение перинатального прогноза у недоношенных плодов/новорожденных, являются профилактика синдрома дыхательных расстройств, нейропротективная терапия сульфатом магния, а также elective абдоминальное родоразрешение при тазовом предлежании (Преждевременные роды: клинические рекомендации, 2020; Roberts D. et al., 2020). При ПР, инициированных ПРПО, с целью продления гестационного срока и достижения большей зрелости плода, используется выжидательная тактика. Особое значение при данной стратегии имеет профилактика внутриутробного инфицирования (ВУИ), которая осуществляется путем назначения антибиотиков и контроля воспалительных маркеров матери (Преждевременные роды: клинические рекомендации, 2020).

Появление маркеров воспалительного ответа с развитием клиники системной воспалительной реакции в настоящее время является единственным ориентиром прекращения выжидательной тактики. Однако материнские воспалительные маркеры не всегда отображают воспалительный ответ плода, что порой приводит к запоздалому родоразрешению и рождению инфицированного ребенка (Gomez-Lopez N. et al., 2018). ВУИ – основная причина тяжелых патологий неонатального периода, приводящая к инвалидизации в катамнезе недоношенных детей (Huetz N., 2016; Устьянцева Л.С. и соавт., 2017; Puertas A., 2018; Xiao D., 2018).

Цель исследования. Совершенствование прогностических критериев неблагоприятных перинатальных исходов при спонтанных преждевременных родах, инициированных преждевременным разрывом плодных оболочек, для выбора рациональной акушерской тактики.

Задачи исследования:

1. Проанализировать эпидемиологию преждевременных родов и исходы для недоношенных новорожденных за период 2011-2020 гг. в Алтайском крае.
2. Изучить прегравидарные и гравидарные факторы риска спонтанных преждевременных родов и их динамику за 10-летний период у жительниц Алтайского края.
3. Установить клинико-функциональные, лабораторные и гистологические маркеры воспалительного ответа матери и плода, как предикторы неблагоприятного перинатального прогноза при преждевременных родах, инициированных преждевременным разрывом плодных оболочек.
4. Разработать алгоритм стратификации риска тяжелых осложнений неонатального периода при спонтанных преждевременных родах, инициированных преждевременным разрывом плодных оболочек, на основании комплекса клинико-параклинических маркеров.
5. Оптимизировать акушерскую тактику у пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек при недоношенной беременности в соответствии с прогнозом неблагоприятных перинатальных исходов.

Научная новизна исследования. Результаты исследования дополняют научные знания о факторах риска спонтанных ПР и их динамике за 10 лет у пациенток – жительниц Алтайского края.

Доказана роль исходной структурной патологии плодных мембран, связанной с нарушениями метаболизма коллагена, в генезе ПРПО при ПР.

Расширены возможности антенатальной диагностики ВУИ на основании оценки индекса амниотической жидкости (ИАЖ) и его динамики.

Определена «критическая» продолжительность латентного периода при ПРПО с позиции профилактики ВУИ.

Определены клинико-анамнестические факторы риска тяжелой церебральной ишемии у недоношенных новорожденных при спонтанных ПР, осложненных ПРПО. На основании факторов риска, с применением метода построения прогностической модели CHAID разработан алгоритм прогнозирования развития тяжелой церебральной ишемии недоношенных.

Подтвержден клинический критерий срока родоразрешения, определяющий существенную роль для перинатального исхода недоношенных новорождённых с низкой и

очень низкой массой тела (патент РФ № 2745474 от 25.03.2021 г. «Способ прогнозирования степени тяжести церебральной ишемии у недоношенных новорожденных с низкой и очень низкой массой тела»).

Расширены представления о патогенезе церебральных повреждений у недоношенного плода/новорожденного на основе изучения активности нейронспецифической енолазы (НСЕ) в амниотической жидкости плодов при ПР, инициированных ПРПО.

Впервые доказана диагностическая значимость определения активности НСЕ в амниотической жидкости при ПРПО как прогностического маркера тяжелой церебральной ишемии у новорожденных с низкой и очень низкой массой тела. Предложена математическая модель расчета риска тяжелой церебральной ишемии с чувствительностью 80% и специфичностью 82% (Патент РФ № 2755965 от 23.09.2021 г. «Способ прогнозирования риска тяжелой церебральной ишемии у новорожденных с низкой и очень низкой массой тела при преждевременных родах, инициированных преждевременным разрывом плодных оболочек»).

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные данные о нарушениях метаболизма коллагена в плодных оболочках при спонтанных ПР расширяют представления о патогенезе ПРПО.

Усовершенствована ультразвуковая диагностика ВУИ при ПРПО на основе полученных данных о критическом значении ИАЖ и его динамике.

Разработан алгоритм прогнозирования тяжелой церебральной ишемии у недоношенных детей, включающий данные воспалительного ответа матери, который может применяться при определении оптимального срока родоразрешения в акушерской практике.

Установлено, что определение содержания НСЕ в амниотической жидкости при спонтанных ПР, инициированных ПРПО, может быть использовано как предиктор тяжелых церебральных повреждений у недоношенного новорожденного с низкой и очень низкой массой тела.

Разработана и предложена математическая формула прогнозирования тяжелых перинатальных поражений ЦНС новорожденных при ПРПО на основе клинических данных и биохимических маркеров, включающая срок преждевременного родоразрешения, длительность безводного периода, активность НСЕ в амниотической жидкости.

Предложены корректирующие акушерские мероприятия при ПРПО (продлонгирование беременности/родоразрешение) на основе математического расчета «критической» продолжительности безводного периода с целью профилактики неблагоприятных перинатальных исходов.

Методология и методы исследования. Проведение научно-исследовательской работы разработано в соответствии с принципами Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации

«Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 года и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г., № 266. Научно-исследовательский проект утвержден на заседании локального комитета по Этике при Алтайском государственном медицинском университете Минздрава России, протокол № 8 от 25.10.2019 года. Все женщины дали письменное согласие на участие в исследовании.

Диссертационное исследование выполнено на кафедре акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (ректор – д.м.н., профессор Шереметьева И.И.). Работа выполнена в три последовательных этапа.

На **первом этапе** проведено ретроспективное описательно-аналитическое выборочное эпидемиологическое исследование, где изучены основные эпидемиологические характеристики спонтанных ПР в Алтайском крае за период 2011-2020 гг. и динамика исходов для недоношенных новорожденных.

С целью выявления факторов риска ПР и их динамики проведено ретроспективное обсервационное аналитическое динамическое исследование по типу «случай-контроль», объектом которого явились 275 беременных, родоразрешенных в период 2019-2020 гг. Группа I сформирована из 160 пациенток с ПР, группа II – из 115 пациенток со срочными родами. **Критерии включения** в группу I: срок родоразрешения 26,0-33,6 недель, спонтанное начало родовой деятельности, информированное согласие на исследование. **Критерии включения** в группу II: срок родоразрешения 37,0-41,0 недель, спонтанное начало родовой деятельности, информированное согласие на исследование. **Критерии исключения:** индуцированные роды/плановое кесарево сечение, отказ от участия в исследовании.

Для оценки динамики факторов риска ПР за последние 10 лет в исследование включена группа III, в которую вошли 186 пациенток со спонтанными ПР в сроке 28,0-33,6 недели, родившие в 2010-2011 г. Критерии отбора и исключения пациентов группы III были аналогичны критериям, предусмотренным для группы I исследования.

На **втором этапе** проведено проспективное некомбинированное обсервационное исследование, где изучены течение родов, перинатальные исходы и данные гистологического исследования последов в зависимости от патогенетического варианта ПР. Для этого из пациенток группы I выделены две подгруппы в зависимости от патогенетического варианта ПР. **Критерии включения** в подгруппу IA (n=93): ПРПО и начало родовой деятельности не ранее 24 часов, одноплодная беременность. **Критерии включения** в подгруппу IB (n=51): спонтанное

начало родов при целом плодном пузыре, одноплодная беременность. **Критерии исключения:** многоплодная беременность, задержка роста плода, врожденные аномалии развития плода.

На третьем этапе в проспективном обсервационном исследовании определены предикторы неблагоприятного перинатального исхода в парах «мать-новорожденный» у пациенток с ПРПО (подгруппа I А, n=93). Группа рандомизирована в зависимости от степени тяжести церебральной ишемии новорожденных (ЦИ): подгруппа с ЦИ тяжелой степени (n=26) и легкой/средней степени (n=67). В качестве критериев тяжелой ЦИ недоношенных новорожденных протестирована диагностическая ценность биохимических маркеров в амниотической жидкости (АЖ): НСЕ, С-реактивный белок (С-рб), глюкоза.

Пациентки группы I и группы II родоразрешены в КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» (главный врач – к.м.н. Молчанова И.В.). Пациентки группы III родоразрешены в КГБУЗ «Перинатальный центр (клинический) Алтайского края» (главный врач – Ершова Е.Г.). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Обследование, лечение и родоразрешение пациенток осуществлялось в соответствии с регламентирующими федеральными и региональными документами. У пациенток с ПРПО использовалась выжидательная тактика ведения с назначением профилактики восходящей инфекции. Дополнительно к базовому спектру обследования оценивали концентрацию НСЕ в АЖ. Забор материала проводили при осмотре в зеркалах шприцем из заднего свода влагалища. Содержание НСЕ определялось методом ИФА при использовании биохимического фотометрического анализатора АБхФк-02- «НПП-ТМ» (ЗАО НПП «Техномедика», Россия) и иммуноферментного анализатора MultiSkan Ascen (Thermo Labsystems, Финляндия).

При гистологическом исследовании последа методом иммуногистохимии (ИГХ) с последующим морфометрическим анализом определялась экспрессия предшественника коллагена – пропептида проколлагена I типа (PICP), продукта распада коллагена I типа – карбокситерминального телопептида коллагена I типа (CITP) и экспрессия коллагена I типа, для чего использовались кроличьи поликлональные антитела фирмы CLOUD-CLONE CORP (USA). Ежедневно проводилась оценка воспалительных маркеров матери: лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, С-Рб, а также контроль ИАЖ на аппарате экспертного класса Voluson E8 (Австрия). Оценка степени тяжести ЦИ новорожденных осуществлялась по классификации Российской Ассоциации Специалистов Перинатальной Медицины (2000) (Терапевтическая гипотермия у новорожденных детей: клинические рекомендации, 2019).

Положения, выносимые на защиту:

1. В стратификации риска реализации спонтанных преждевременных родов, наряду с общепризнанными, имеют значение социальные факторы: роды вне брака, курение, наличие социально-значимых заболеваний. С переходом на новые критерии живорождения в регионе отмечен рост медико-социальных факторов риска: поздний репродуктивный возраст, беременность в результате экстракорпорального оплодотворения, многоплодие, истмико-цервикальная недостаточность, вагинальный дисбиоз.
2. В генез преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности, помимо инфекционного фактора, вносят вклад нарушения метаболизма коллагена в плодных оболочках.
3. Неблагоприятный перинатальный прогноз при преждевременном разрыве плодных оболочек определяют: срок родоразрешения <33,0 недель, длительность безводного периода ≥ 350 часов, доля палочкоядерных лейкоцитов в лейкоцитарной формуле матери $\geq 8\%$, индекс амниотической жидкости ≤ 34 мм, концентрация нейронспецифической енолазы в амниотической жидкости $\geq 12,05$ нг/мл. Интегральная оценка данных предикторов позволяет прогнозировать неблагоприятные исходы с чувствительностью 80% и специфичностью 82%.

Степень достоверности результатов

Достоверность и надежность результатов исследования обеспечивались посредством реализации научно-методологических принципов. Они подтверждены достаточным объемом клинического материала и использованием современных методов исследования. Литературный обзор подготовлен на большом объеме отечественных и зарубежных научных источников.

Основой для выводов послужили результаты математико-статистической обработки данных, выполненных с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel версия 2201, IBM SPSS Statistics 23. При анализе данных использовались стандартные параметрические и непараметрические методы статистики. При помощи ROC-анализа определялось количественное значение признака, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Для оценки зависимости временного фактора от наличия исхода/риска применялись метод Каплана-Мейера и метода регрессии Кокса. Для создания алгоритма прогнозирования с учетом взаимодействия категориальных и количественных факторов риска использовался метод классификации CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection). Критический уровень значимости (p) принимался при значении $<0,05$.

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» и включены в обучающую программу кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета для ординаторов по специальности «акушерство и гинекология», врачей акушеров-гинекологов в циклах дополнительного профессионального и непрерывного медицинского образования и вошли в состав учебного пособия: Стратегия риска в акушерско-гинекологической практике / О.В. Ремнева, О.В. Колядо, М.Г. Николаева. – Барнаул: Типография управления делами Администрации Алтайского края, 2020. – 107 с.

Апробация результатов исследования

Материалы и результаты исследования были доложены на V и VI Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2019 г., 2020 г.); XXII и XXIII Международной научно-практической конференции (НПК) «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» (Кемерово, 2019 г., 2020 г.); XIII и XV Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2019 г., 2021 г.); II НПК с международным участием «От классического акушерства до современных перинатальных репродуктивных технологий» (Барнаул, 2019 г.); V Научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: Сибирские чтения» (Новосибирск, 2020 г.); XII городской конференции молодых ученых «Молодежь – Барнаулу» (Барнаул, 2020 г.); научной конференции «День науки АГМУ» (Барнаул, 2021 г.); V Всероссийской конференции с

международным участием «Гемостаз, тромбоз и репродукция» (Санкт-Петербург, 2021 г.); III Общероссийской НПК «Оттовские чтения» (Санкт-Петербург, 2021 г.); краевых итоговых НПК акушеров-гинекологов (Барнаул, 2020 г., 2021 г., 2022 г.).

По результатам выполненных исследований опубликовано 17 печатных работ: 2 из них в журналах, входящих в базу WoS, 5 – в базу Scopus, 5 – в научных журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, 5 – в других рецензируемых печатных и электронных изданиях. По материалам диссертации получено 2 патента РФ на изобретение и свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Личный вклад соискателя. Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, отбор тематических пациенток, разработаны индивидуальные карты-анкеты, проведена статистическая обработка полученных данных и оформлена диссертация. Исследователь принимал участие в пролонгировании/родоразрешении пациенток с ПР и у всех лично производил забор амниотической жидкости для дальнейших биохимических исследований. Разработка дизайна исследования, выступления на некоторых научных конференциях, подготовка публикаций по материалам диссертации в печать выполнены совместно с научным руководителем.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 150 страницах компьютерного текста, содержит 26 таблиц и 28 рисунков. Оглавление включает введение, обзор литературы, материал и методы исследования, 2 главы собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации, список сокращений, приложение. Список литературы содержит 205 источников, из которых 40 отечественных и 165 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Анализ эпидемиологии ПР в Алтайском крае демонстрирует их увеличение в структуре родоразрешений на 0,2-0,3% ежегодно ($R^2=0,82$). Доля ПР в субъекте в течение 10 лет превышает аналогичный показатель РФ, что подтверждает актуальность проблемы для региона. Большая часть ПР в крае – спонтанные, из которых 34,5-38,1% инициируются ПРПО.

Положительная динамика младенческой смертности при ПР не сопровождается улучшением качества жизни недоношенных детей. Результаты катамнеза демонстрируют сопоставимую долю детей-инвалидов среди выживших с экстремально низкой (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ), из которых до 80% имеют инвалидность по причине патологии нервной системы (рисунок 2).

Нами установлены анамнестические факторы риска ПР жительниц Алтайского края, среди которых наиболее значимыми явились анамнез поздних самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов и наличие социально-значимых инфекций (таблица 1).

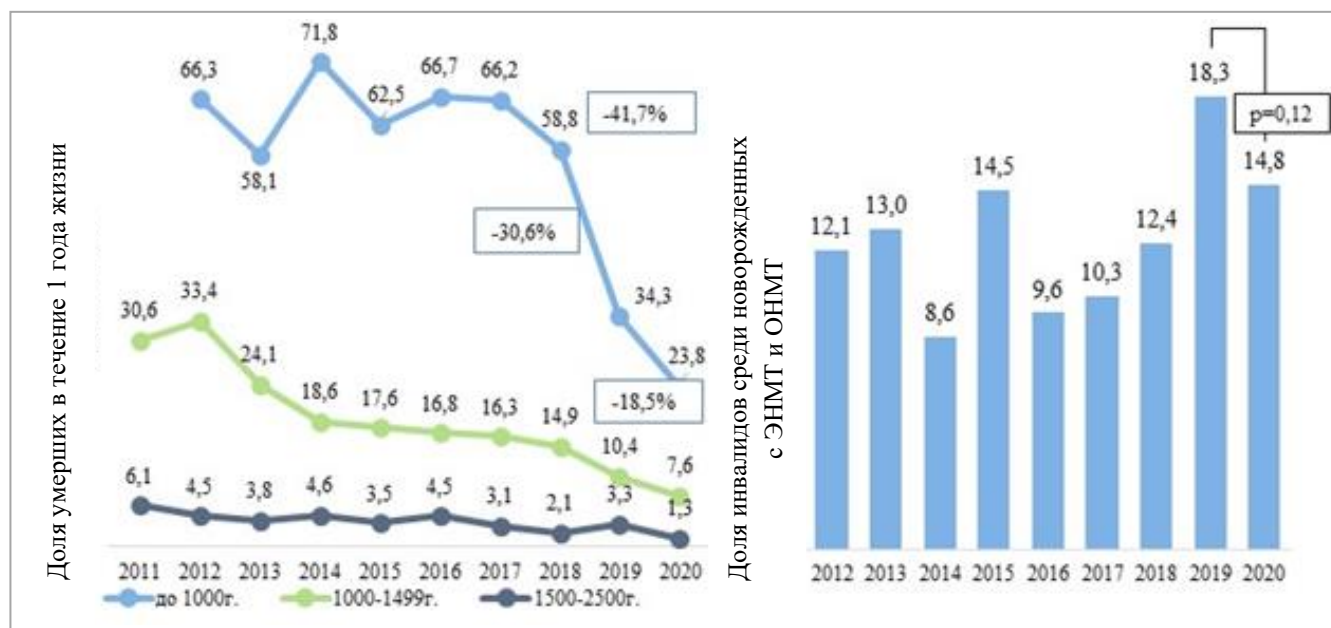


Рисунок 2 – Динамика младенческой смертности и инвалидности среди недоношенных новорожденных в Алтайском крае, %

Таблица 1 – Анамнестические факторы риска спонтанных преждевременных родов

Факторы риска	Группа I n=160, %	Группа II n=115, %	p	ОШ	95% ДИ
Социально-значимые инфекции	11,3	1,8	0,002	7,16	1,63-31,51
Поздний самопроизвольный выкидыш	5,6	0,9	0,04	6,79	0,85-54,4
Преждевременные роды	13,1	3,5	0,005	4,19	1,4-12,57
Хронические заболевания ЛОР-органов	17,5	5,2	0,002	3,85	1,54-9,65
Курение	30,0	10,4	<0,001	3,68	1,85-7,31
Одинокие	27,5	13,9	0,007	2,35	1,25-4,42
Поздний репродуктивный возраст (36-49 лет)	26,9	13,9	0,011	2,25	1,19-4,24
Артифициальные аборты	39,4	25,2	0,01	1,93	1,14-3,26

Сравниваемые выборки значительно отличались по количеству многоплодных беременностей, которые наблюдались у 16 (10%) и 2 (1,7%) пациенток в группах I и II соответственно ($p=0,005$). Оценка гестационных факторов риска проводилась без учета многоплодных беременностей (таблица 2).

Таблица 2 – Гестационные факторы риска преждевременных родов

Факторы риска	Группа I n=144, %	Группа II n=113, %	p	ОШ	95% ДИ
Истмико-цервикальная недостаточность	29,2	1,8	<0,001	22,85	5,39-96,82
Беременность в результате ЭКО	6,3	0,9	0,04	7,47	0,93-59,84
Ретрохориальная гематома в первом триместре	10,4	1,8	0,005	6,45	1,44-28,84
Вагинит/бактериальный вагиноз	59,0	18,6	<0,001	6,31	3,54-11,26

Динамика факторов риска за 10 лет демонстрирует увеличение доли одиноких женщин позднего репродуктивного возраста с нарушениями микробиоценоза половых путей ($p<0,001$), беременность которых наступила в результате ЭКО ($p=0,04$) и была многоплодной ($p=0,004$).

У 70,5% пациенток подгруппы I A и 50% подгруппы I B пациенток выявлены признаки восходящей инфекции ($p=0,02$), причем при ПРПО чаще обнаруживались гистологические признаки воспалительного ответа плода (фуникулит) по сравнению с пациентками со спонтанными родами при целом плодном пузыре (25,4% и 4,5% соответственно, $p=0,03$).

Исследование структуры плодных оболочек установило, что у пациенток с ПРПО имело место нарушение метаболизма коллагена, которое проявлялось значимым снижением экспрессии молекул предшественника коллагена I типа (PICP) по сравнению с пациентками со спонтанным началом родов при целом плодном пузыре ($p=0,003$) (рисунки 3, 4).

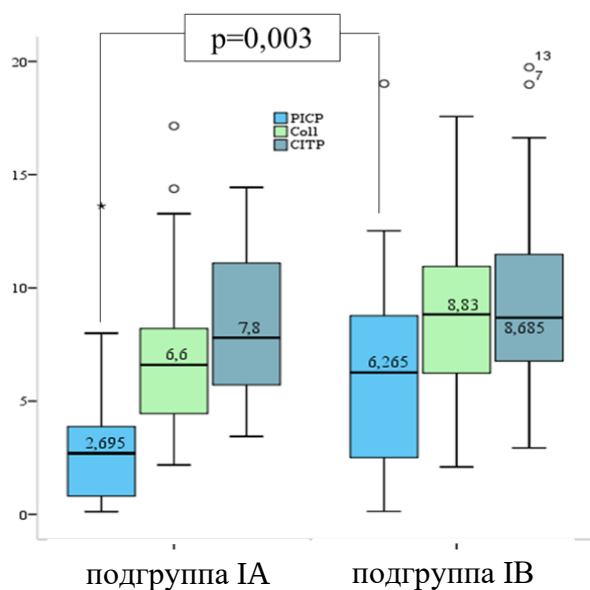


Рисунок 3 – Различия в экспрессии антител продуктов метаболизма коллагена в плодных оболочках родильниц IA и IB

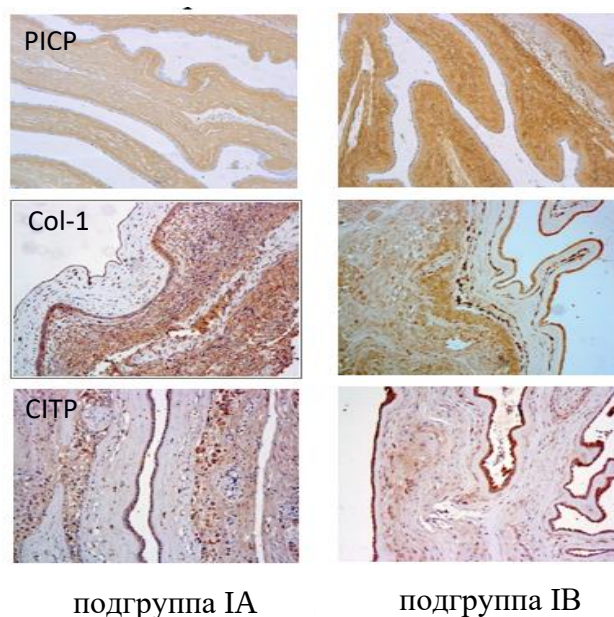


Рисунок 4 – микрофотографии с места разрыва плодной оболочки в подгруппах, окрашенные антителами, ув. $\times 100$

Значимость различий в экспрессии коллагена I типа между подгруппами близка к критической ($p=0,054$). Различий в содержании маркера деградации коллагена – С1ТР у пациенток со спонтанным началом родов и ПРПО не выявлено ($p=0,48$).

Все новорожденные от матерей с ПРПО имели ЦИ: в 27,9% случаев установлен диагноз ЦИ тяжелой степени, в 72,0% - легкой/средней степени тяжести. Средний срок родоразрешения матерей, родивших детей с тяжелой ЦИ, составил 30,3 недели, с легкой/средней степенью – 32,5 недель ($p<0,001$). У новорожденных с тяжелой ЦИ был более продолжительный латентный период ($p=0,03$), а в последах чаще выявлялись признаки плодового воспалительного ответа (фуникулит, васкулит пуповины) (рисунок 5). Выявление гистологических маркеров плодового воспалительного ответа зависело от длительности безводного периода. Методом Каплана-Майера установлено, что медиана длительности латентного периода при последующей верификации фуникулита составила $350,0 \pm 51,1$ час (95% ДИ: 309,8-540,9 часов) (рисунок 6).

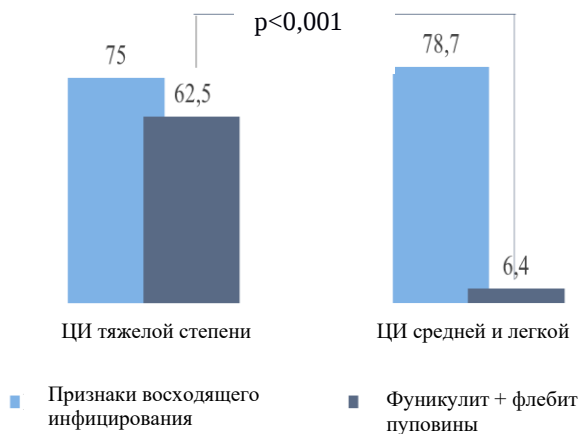


Рисунок 5 – Гистологические формы инфекционного процесса в последах новорожденных с тяжелой и легкой/средней

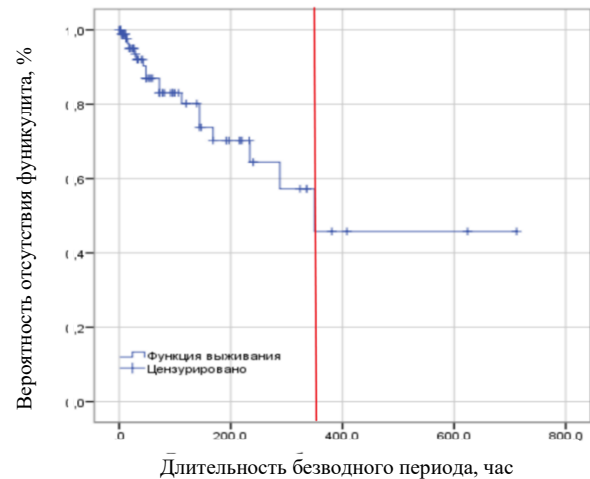


Рисунок 6 – Частота выявления фуникулита в зависимости от длительности безводного периода у пациенток с ПРПО

В качестве антенатальных маркеров фуникулита у пациенток с ПРПО установлена взаимосвязь между значением ИАЖ перед родоразрешением и верификацией гистологического воспалительного ответа плода. При значении ИАЖ 48,5 мм и менее с чувствительностью 86% и специфичностью 69% прогнозировался высокий риск фуникулита ($p=0,01$). При последующей рандомизации новорожденных по уровню ИАЖ установлена более высокая частота тяжелой ЦИ при маловодии накануне родоразрешения: 48,7% и 12,9% ($p<0,001$).

Используя метод классификации CHAID, нами определены предикторы принадлежности новорожденных к группе риска тяжелой ЦИ и установлены основные критерии риска: срок родоразрешения ($\leq 33,0$ недель), доля палочкоядерных лейкоцитов в лейкоцитарной формуле матери ($\geq 8\%$), ИАЖ (≤ 34 мм) (таблица 3, рисунок 7).

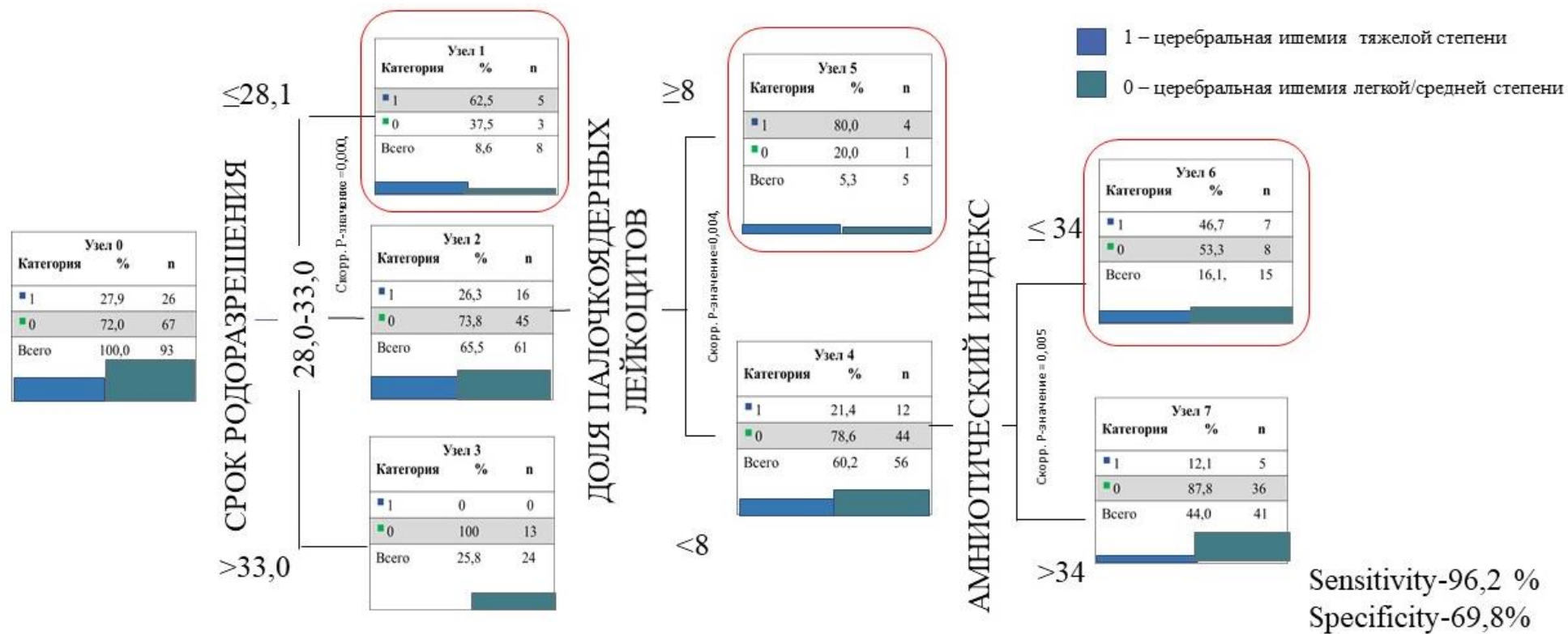


Рисунок 7 – Алгоритм прогнозирования тяжелой церебральной ишемии недоношенных новорожденных на основании взаимодействия факторов риска

Таблица 3 – Критерии степени риска тяжелой церебральной ишемии недоношенных новорожденных при ПРПО

Характеристика пациентов	Степень риска тяжелой ЦИ
Срок родоразрешения 28,1-33,0 недель Доля палочкоядерных лейкоцитов $\geq 8\%$	Высокая
Срок родоразрешения $\leq 28,1$ неделя	Высокая
Срок родоразрешения 28,1-33,0 недель Доля палочкоядерных лейкоцитов $< 8\%$ Амниотический индекс ≤ 34 мм	Высокая
Срок родоразрешения 28,1-33,0 недель Доля палочкоядерных лейкоцитов $< 8\%$ Амниотический индекс > 34 мм	Низкая
Срок родоразрешения более 33 недель	Низкая

Чувствительность разработанной прогностической модели составила 96,2%, специфичность – 69,8%. Общий процент верных предсказаний – $78,8 \pm 2,3\%$.

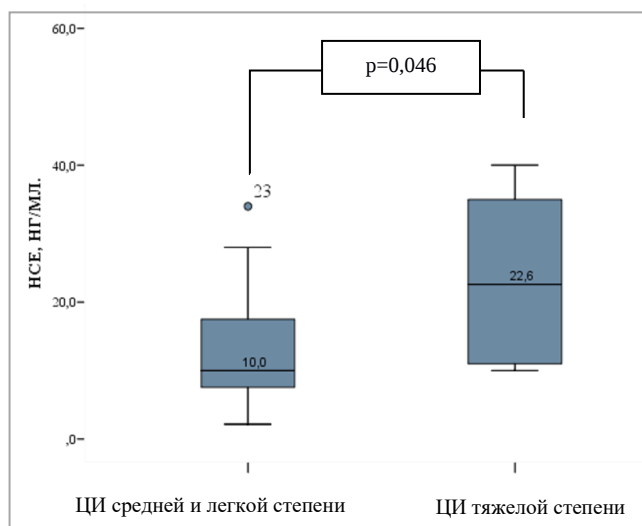


Рисунок 8 – Показатели медианы концентрации НСЕ в АЖ

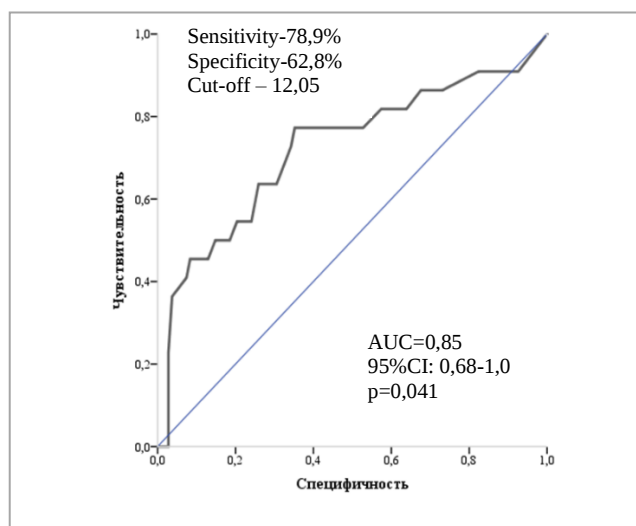


Рисунок 9 – ROC-анализ прогнозирования тяжелой ЦИ новорожденных по концентрации НСЕ в АЖ

Для совершенствования прогностических критериев тяжелой ЦИ нами изучена диагностическая роль НСЕ в амниотической жидкости, забранной из заднего свода влагалища в день постановки диагноза преждевременного разрыва плодных оболочек. Концентрация НСЕ в АЖ была выше при тяжелой ЦИ плодов/новорожденных ($p=0,046$) (рисунок 8). Нами получено разделяющее значение НСЕ, равное 12,05 нг/мл, позволяющее классифицировать новорожденных по степени риска тяжелой ЦИ с чувствительностью 78,9% и специфичностью 62,8% ($p=0,041$) (рисунок 9).

Методом регрессионного анализа Кокса с включением в прогностическую модель выявленных предикторов была составлена формула прогноза развития церебральной ишемии новорожденных, которая включала три основных показателя: срок родоразрешения, длительность безводного периода и концентрацию НСЕ в амниотической жидкости.

Формула имела вид:

$$hi(t) = h_0(t) \times \exp (0,023 \times X_1 + 0,038 \times X_2), \quad (1)$$

где $hi(t)$ – прогнозируемый риск тяжелой церебральной ишемии для i -того пациента (%);

$h_0(t)$ – базовый риск развития тяжелой церебральной ишемии для данного гестационного срока t ;

$\exp$ – основание натурального логарифма, равно 2,71828;

X_1 – значение концентрации НСЕ в амниотической жидкости (в нг/мл);

X_2 – длительность безводного периода (часы).

Значения базового риска тяжелой ЦИ ($h_0(t)$) являлось константой и составляло: 0,068 – при сроке родоразрешения 26 недель; 0,032 – в 27 недель; 0,002 – в 28 и 29 недель; 0,001 в сроке 30 недель и более. Риск считался высоким при значении по формуле 82% и более с чувствительностью 80% и специфичностью 82%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное нами исследование позволило выделить наиболее значимые прегравидарные и гравидарные факторы риска спонтанных ПР, необходимые в формировании групп риска и составлении программ преконцепционной подготовки. На основании оценки течения беременности, родов и перинатальных исходов при ПРПО получены ультразвуковые (ИАЖ) и лабораторные показатели (доля палочкоядерных лейкоцитов), позволяющие определять тактику в пользу пролонгирования/завершения беременности или выбора способа родоразрешения, составлен алгоритм акушерской тактики (рисунок 10).

С практической точки зрения полученные результаты позволяют акушерам планировать оптимальные сроки родоразрешения, а неонатологам своевременно начинать

реабилитационные мероприятия у детей при высоком риске инвалидизирующей патологии ЦНС, а также информировать родителей об ожидаемом прогнозе для ребенка.



Рисунок 10 – Алгоритм акушерской тактики у пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек

ВЫВОДЫ

1. Частота преждевременных родов в Алтайском крае в течение последних 10 лет ежегодно увеличивается на 0,2-0,3% ($R^2=0,82$) при снижении в их структуре доли сверххранних родоразрешений с 6,6% до 5,7% в 2020 году ($p=0,046$), среди которых до 40% инициируются преждевременным разрывом плодных оболочек. Снижение в структуре младенческой смертности доли недоношенных с 87,6% до 61,5% ($p=0,033$) не сопровождается уменьшением доли детей-инвалидов: до 84% из них имеет категорию «ребенок-инвалид» по патологии нервной системы.
2. У жительниц Алтайского края установлено 8 прегравидарных и 5 гравидарных факторов риска спонтанных ПР, из которых наиболее весомыми являются: социально-значимые заболевания (ОШ=7,16; 95% ДИ: 1,63-31,51), поздний самопроизвольный выкидыш в анамнезе (ОШ=6,79; 95% ДИ: 0,85-54,4), личный анамнез преждевременных родов (ОШ=4,19; 95% ДИ: 1,4-12,57), истмико-цервикальная недостаточность (ОШ=22,85; 95% ДИ: 5,39-96,82), беременность в результате ЭКО (ОШ=7,47; 95% ДИ: 0,93-59,84), ретрохориальная гематома в I триместре (ОШ=6,45; 95% ДИ: 1,44-28,84), вагинальный дисбиоз (ОШ=6,31; 95% ДИ: 3,54-11,26), наличие двойни (ОШ=6,28; 95% ДИ: 1,41-27,87). Динамика факторов риска с переходом на новые критерии живорождения демонстрирует увеличение доли одиноких женщин (10,2% и 27,5%, $p < 0,001$), позднего репродуктивного

возраста (11,2% и 26,9%, $p<0,001$) после ЭКО (2,2% и 5,6%, $p=0,04$), с многоплодием (4,3% и 10,0%, $p=0,004$) и нарушением микробиоценоза влагалища (17,9% и 59,0%, $p<0,001$).

3. Неблагоприятный перинатальный прогноз при спонтанных преждевременных родах, инициированных преждевременным разрывом плодных оболочек, включает гестационный срок ($<33,0$ недель), длительность безводного периода (≥ 350 часов), значение доли палочкоядерных лейкоцитов в лейкоцитарной формуле матери ($\geq 8\%$), индекс амниотической жидкости (≤ 34 мм), концентрация нейронспецифической енолазы в амниотической жидкости ($\geq 12,5$ нг/мл).
4. В последах пациенток с преждевременными родами в результате преждевременного разрыва плодных оболочек и длительного безводного периода по сравнению с их началом на фоне целого плодного пузыря чаще выявляются признаки восходящего инфицирования (77,5% и 50% соответственно, $p=0,02$) и фуникулит (25,4% и 4,5%, $p=0,03$). В плодных оболочках пациенток с ПРПО по сравнению с пациентками со спонтанным началом преждевременных родов при целом плодном пузыре определяется значимое снижение содержания предшественника коллагена – пропептида проколлагена I типа (PICP) ($p=0,003$).
5. Алгоритм стратификации риска тяжелой церебральной ишемии недоношенных новорожденных, основанный на взаимодействии срока родоразрешения, доли палочкоядерных лейкоцитов в лейкоцитарной формуле матери, индекса амниотической жидкости, позволяет прогнозировать неблагоприятный исход с чувствительностью 80%, специфичностью – 82%.
6. Выбор рациональной акушерской тактики при преждевременных родах, инициированных преждевременным разрывом плодных оболочек, основан на интегральной оценке срока беременности, продолжительности безводного периода, концентрации нейронспецифической енолазы в амниотической жидкости.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью профилактики преждевременных родов в рамках прегравидарной подготовки обязательными мероприятиями являются: санация ЛОР-органов, отказ от курения, психокоррекционная работа с категориями социального риска (женщины позднего репродуктивного возраста, одинокие матери, пациентки с социально-значимыми заболеваниями), диагностика и санация вагинального дисбиоза.
2. Для пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек в сроке до 33,0 недель следует придерживаться выжидательной тактики ведения, продолжительностью не более 350 часов, с ежедневным контролем лейкоцитарной формулы и индекса амниотической

жидкости. При доле палочкоядерных лейкоцитов $\geq 8\%$, индексе амниотической жидкости $\leq 48,5$ мм или его резком снижении на 80% в течение суток целесообразно решить вопрос о родоразрешении.

3. Для ранней диагностики и своевременной профилактики тяжелой церебральной ишемии у недоношенных новорожденных целесообразно определять концентрацию нейронспецифической енолазы в околоплодных водах. Концентрация нейронспецифической енолазы $\geq 12,05$ нг/мл является маркером тяжелых церебральных нарушений.
4. Риск тяжелой церебральной патологии течения неонатального периода определяют срок родоразрешения и длительность безводного периода. Расчет риска тяжелой церебральной ишемии для информирования неонатологов с целью раннего начала патогенетической терапии осуществлять по формуле:

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(0,023 \times X_1 + 0,038 \times X_2),$$

где $h_i(t)$ – прогнозируемый риск тяжелой церебральной ишемии для i -того пациента (%); $h_0(t)$ – базовый риск развития тяжелой церебральной ишемии для данного гестационного срока t (константа); $\exp$ – основание натурального логарифма, равно 2,71828; X_1 – значение концентрации НСЕ в амниотической жидкости (в нг/мл); X_2 – длительность безводного периода (часы).

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Колядо, О.В. Акушерские факторы, влияющие на формирование гипоксических поражений ЦНС у недоношенных новорожденных / О.В. Колядо // Доказанное и спорное в акушерстве и гинекологии : материалы научно-практической конференции акушеров-гинекологов Забайкальского края с Всероссийским участием, 19-20 марта 2019 года. – Чита: Читинская государственная медицинская академия, 2019. – С. 31-32.
2. Колядо, О.В. Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности: клинические особенности и исходы / О.В. Колядо // Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии : тезисы XII Общероссийского научно-практического семинара, 07-10 сентября 2019 года. – Сочи: ООО «Медиабюро Статус презенс», 2019. – С. 19-21.
3. Колядо, О.В. Сравнительная оценка перинатальных исходов при активной и выжидательной тактике ведения недоношенной беременности, осложненной

- преждевременным разрывом плодных оболочек / О.В. Колядо // *Scientist (Russia)*. – 2019. – Т. 10, № 4. – С. 14.
4. **Предикторы тяжёлой церебральной ишемии у недоношенных новорожденных / О.В. Ремнёва, Н.И. Фадеева, Ю.В. Кореновский, О.В. Колядо // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2019. – № 3. – С. 15-21.**
 5. **Течение беременности и исходы родов у женщин с многоплодием, жительниц Алтайского края / С.В. Баринов, А.А. Белинина, И.В. Молчанова, О.В. Колядо // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2019. – № 3. – С. 27-33.**
 6. Корчагина, А.В. Клинический портрет пациенток со спонтанными преждевременными родами / А.В. Корчагина, О.В. Колядо // *Scientist (Russia)*. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 2.
 7. **Предикторы невынашивания при многоплодной беременности / С.В. Баринов, А.А. Белинина, О.В. Колядо [и др.] // *Медицинский совет*. – 2020. – № 3. – С. 144-150.**
 8. **Ремнева, О.В. Преждевременные роды: клиничко-анамнестические особенности у представительниц русского и тувинского этносов / О.В. Ремнева, Н.М. Ховалыг, О.В. Колядо // *Акушерство и гинекология: Новости, мнения, обучение*. – 2020. – № 2. – С. 42-47.**
 9. **Ремнева, О.В. Факторы риска преждевременных родов / О.В. Ремнева, О.В. Колядо, Н.М. Ховалыг // *Забайкальский медицинский вестник*. – 2020. – № 2. – С. 115-125.**
 10. **Ремнёва, О.В. Факторы риска ранних преждевременных родов и их динамика у женщин славянской популяции / О.В. Ремнёва, О.В. Колядо, Н.М. Ховалыг // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2020. – Т. 82, № 3. – С. 16-20. – doi: 10.24411/2686-7338-2020-10030.**
 11. **Индукцированные преждевременные роды: оценка оксидативного статуса, матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в амниотической жидкости / О.В. Ремнёва, Ю.В. Кореновский, Н.М. Ховалыг, О.В. Колядо // *Научные результаты биомедицинских исследований*. – 2021. – № 1. – С. 86-95.**
 12. Колядо, О.В. Факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности / О.В. Колядо, Ю.С. Оловянников // *Scientist (Russia)*. – 2021. – Т. 17, № 3. – URL: <https://thescientist.ru/wp-content/uploads/%D0%9A%D0%9E%D0%9B%D0%AF%D0%94%D0%9E.pdf>.
 13. **Патоморфологические особенности последов у пациенток с различными клиническими фенотипами спонтанных преждевременных родов / О.В. Ремнева, О.В. Колядо, А.В. Песоцкая, Е.Г. Стародубцев, И.С. Гуменюк // *Акушерство и гинекология*. – 2021. – № 8. – С. 111-118.**
 14. **Преждевременный разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности: прогнозирование перинатальных исходов / О.В. Колядо, О.В. Ремнева,**

Ю.В. Кореновский, Кобзева Д.А., Жарикова Г.В., Сузопов Е.В // Журнал акушерства и женских болезней. – 2022. – Т. 71, № 1. – С. 23-28.

- 15. Ховалыг, Н.М. Эпидемиология преждевременных родов и нюансы медицинской эвакуации в республике Тыва и Алтайском крае / Н.М. Ховалыг, О.В. Ремнёва, О.В. Колядо // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. – № 1. – С.68-72.**
- 16. Early markers of perinatal cerebral ischemia in newborns / O.V. Remneva, N.I. Fadeeva, S.D. Yavorskaya, Yu.V. Korenovsky, O.V. Kolyado // Giornale Italiano di ostetricia e ginecologia. – 2019. – Vol. 39, № 2. – P. 58-61.**
- 17. Clinical and biochemical markers of spontaneous preterm birth in singleton and multiple pregnancies / S.V. Barinov, G.C. Di Renzo, A.A. Belinina, O.V. Koliado, O.V. Remneva // J. Matern Fetal Neonatal Med. – 2021. – URL: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2021.1892064?journalCode=ijmf20>.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЖ	- амниотическая жидкость
ВУИ	- внутриутробное инфицирование
ИАЖ	– индекс амниотической жидкости
ИЦН	– истмико-цервикальная недостаточность
КГБУЗ	– краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения
НСЕ	– нейронспецифическая енолаза
ОНМТ	– очень низкая масса тела
ПР	– преждевременные роды
ПРПО	– преждевременный разрыв плодных оболочек
С-рб	– С-реактивный белок
ЦИ	– церебральная ишемия
ЦНС	- центральная нервная система
ЭКО	– экстракорпоральное оплодотворение
ЭНМТ	– экстремально низкая масса тела