

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КОЛЯДО

Ольга Викторовна

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

3.1.4. – акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Ремнёва Ольга Васильевна
доктор медицинских наук, профессор

Барнаул – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СПОНТАННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1 Эпидемиология и факторы риска спонтанных преждевременных родов	15
1.2 Перинатальные и постнатальные исходы у недоношенных новорожденных. Факторы риска неблагоприятного прогноза	19
1.3 Понятие об интраамниальной инфекции и методах ее диагностики. Связь хориоамнионита с перинатальными исходами.....	25
1.4 Патоморфологические факторы в генезе преждевременного разрыва плодных оболочек и аспекты акушерской тактики.....	29
1.5 Возможности прогнозирования неблагоприятных исходов у недоношенных новорожденных	32
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1 Дизайн и методология исследования.....	35
2.2 Методы исследования	39
2.2.1 Клинико-эпидемиологические методы исследования	39
2.2.2 Инструментальные методы исследования	40
2.2.3 Методы лабораторной диагностики.....	41
2.2.4 Методы гистологического и иммуногистохимического исследования	43
2.2.5 Методы статистического анализа данных.....	45
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	47
3.1 Эпидемиологическая характеристика преждевременных родов и динамика исходов у недоношенных детей в Алтайском крае	47

3.2 Факторы риска спонтанных преждевременных родов	
в сроке 26,0-33,6 недель и их динамика	56
3.2.1 Клинико-anamнестическая характеристика женщин	
со спонтанными преждевременными родами.....	56
3.2.2 Факторы риска, ассоциированные с течением	
настоящей беременности	63
3.2.3 Анализ динамики факторов риска спонтанных	
преждевременных родов у жительниц Алтайского края	
за 10 лет.....	69
3.3 Особенности течения родов и послеродового периода	
при различных клинических фенотипах спонтанных	
преждевременных родов	70
3.4 Анализ перинатальных исходов в зависимости от клинического	
фенотипа спонтанных преждевременных родов	73
3.5 Особенности последа при различных клинических фенотипах	
спонтанных преждевременных родов.....	77
3.5.1 Патоморфологическая характеристика последов	
при различных клинических фенотипах	
преждевременных родов	78
3.5.2 Исследование структуры плодных оболочек при различных	
клинических фенотипах преждевременных родов	82
Глава 4 ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ СПОНТАННЫХ	
ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ.....	86
4.1 Клинические и параклинические предикторы тяжелой церебральной	
ишемии у новорожденных при преждевременном разрыве	
плодных оболочек.....	87
4.2 Биохимические маркеры амниотической жидкости	
в диагностике тяжелой церебральной ишемии	
недоношенных новорожденных	98

4.3 Прогнозирование тяжелой церебральной ишемии у недоношенных новорожденных путем интегральной оценки факторов риска	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	109
ВЫВОДЫ	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	120
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	124
ПРИЛОЖЕНИЯ	148
Приложение А (справочное). Патент на изобретение № 2745474	148
Приложение Б (справочное). Патент на изобретение № 2755965	149

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Преждевременные роды – один из важных аспектов проблемы охраны здоровья матери и ребенка, который является не только медицинским, но и социальным. Рождение недоношенного ребенка приносит серьезную психологическую травму матери и требует больших материальных затрат на выхаживание и повышение качества жизни потомства.

Частота преждевременных родов в мире составляет 3,6-14,7% от всех родоразрешений и не имеет тенденции к снижению [20, 23, 62, 78, 121, 171, 190]. На долю недоношенных детей, несмотря на современные технологии выхаживания, приходится до 60-80% в структуре младенческой смертности [20, 23, 62]. Выжившие дети, рожденные с экстремально низкой и очень низкой массой тела, входят в группу риска развития неврологического дефицита и инвалидности [15, 28, 30, 134, 136, 137].

Учитывая разнообразие патогенетических механизмов, приводящих к развитию преждевременных родов, в настоящее время не существует единого подхода к тактике ведения пациенток, особенно когда роды инициируются преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО). Наиболее актуальным предметом дискуссии является определение продолжительности латентного интервала при ПРПО. С одной стороны, выжидательная тактика ведения позволяет добиться рождения более зрелого ребенка, с другой стороны, опасна развитием восходящей инфекции плацентарного комплекса. Определение клинико-лабораторных предикторов внутриутробной инфекции, как маркеров завершения выжидательной тактики, позволит существенно улучшить перинатальные исходы.

Таким образом, анализ перинатальных исходов при различных патогенетических вариантах преждевременных родов как основополагающий

критерий оценки эффективности акушерской тактики, основанный на изучении клинических, биохимических и гистологических маркеров плодово-плацентарного комплекса, определил цель и задачи нашего научного исследования.

Степень разработанности темы исследования

В литературе предложены подходы к улучшению исходов для новорожденных при преждевременных родах, из которых основными являются профилактика синдрома дыхательных расстройств, нейропротективная терапия сульфатом магния, а также elective абдоминальное родоразрешение при тазовом предлежании недоношенного плода [20, 50, 51, 90]. При преждевременных родах, инициированных ПРПО, с целью продления гестационного срока и улучшения перинатального прогноза, согласно клиническому протоколу, используется выжидательная тактика [20]. Особое значение в антенатальной охране плода при данной стратегии имеет профилактика внутриутробного инфицирования, которая осуществляется путем назначения антибиотиков и контроля воспалительных маркеров матери [20, 118].

К лабораторным предикторам инфицирования плацентарного комплекса относится повышение уровня лейкоцитов со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и С-реактивного белка [20]. Определение интерлейкина-6 в околоплодных водах также является надежным маркером материнского воспалительного ответа, однако является инвазивной методикой [20, 49, 51].

Появление маркеров воспалительного ответа с развитием клиники системной воспалительной реакции в настоящее время является единственным ориентиром прекращения выжидательной тактики и сигналом к завершению беременности. Однако материнские воспалительные маркеры не всегда отображают воспалительный ответ плода, что в ряде случаев приводит к запоздалому родоразрешению и рождению ребенка с внутриутробной инфекцией [113].

Улучшение исходов при преждевременных родах требует дальнейшего совершенствования акушерской тактики, особенно в случае ПРПО, когда существуют возможности для оценки ситуации и коррекции действий.

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 ПРПО, на основании комплекса клинико-параклинических маркеров.
5. Оптимизировать акушерскую тактику у пациенток с ПРПО при недоношенной беременности в соответствии с прогнозом неблагоприятных перинатальных исходов.

Научная новизна исследования

Результаты исследования дополняют научные знания о факторах риска спонтанных преждевременных родов 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 преждевременного разрыва плодных оболочек при преждевременных родах.

Расширены возможности антенатальной диагностики внутриутробного инфицирования на основании оценки индекса амниотической жидкости и его динамики.

Определена «критическая» продолжительность латентного периода при преждевременном разрыве плодных оболочек с позиции профилактики внутриутробного инфицирования.

Определены клиничко-anamнестические факторы риска тяжелой церебральной ишемии у недоношенных новорожденных при спонтанных преждевременных родах, 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 на изобретение № 2745474 от 25.03.2021 г. «Способ прогнозирования степени тяжести церебральной ишемии у недоношенных новорожденных с низкой и очень низкой массой тела») (приложение А).

Расширены представления о патогенезе церебральных повреждений у недоношенного плода/новорожденного на основе изучения активности нейронспецифической енолазы в амниотической жидкости плодов при преждевременных родах, инициированных преждевременным разрывом плодных оболочек.

Впервые доказана диагностическая значимость определения активности нейронспецифической енолазы 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 на изобретение № 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 преждевременных родах расширяют представления о патогенезе ПРПО.

Усовершенствована ультразвуковая диагностика внутриутробного инфицирования при преждевременном разрыве плодных оболочек на основе полученных данных о критическом значении индекса амниотической жидкости 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 нейронспецифической енолазы в амниотической жидкости при спонтанных преждевременных родах, 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 центральной нервной системы

новорожденных при ПРПО на основе клинических данных и биохимических маркеров, включающая срок преждевременного родоразрешения, длительность безводного периода, активность нейронспецифической енолазы в амниотической жидкости.

Предложены корректирующие акушерские мероприятия при преждевременном разрыве плодных оболочек (продолгование беременности/родоразрешение) на основе математического расчета «критической» продолжительности безводного периода с целью профилактики неблагоприятных перинатальных исходов.

Методология и методы исследования

В работе использована методология, основанная на системном подходе с применением общенаучных и специфических методов. Для проведения настоящего исследования использовался комплексный подход, включающий клинические, функциональные, лабораторные, гистологические, иммуногистохимические, статистические методы.

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.

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 инфекций. С переходом на новые критерии живорождения в регионе отмечен рост медико-социальных факторов риска: поздний репродуктивный возраст, беременность в результате ЭКО, многоплодие, истмико-цервикальная недостаточность, вагинальный дисбиоз.

2. В генез ПРПО при недоношенной беременности, помимо инфекционного фактора, вносят вклад нарушения метаболизма коллагена в плодных оболочках.
3. Неблагоприятный перинатальный прогноз при ПРПО 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.

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 преждевременными родами 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.

Соответствие паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного научного исследования соответствуют области исследования специальности: пунктам 1, 4, 5 паспорта «акушерство и гинекология».

Апробация результатов исследования

Материалы и результаты исследования были доложены на V Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 07-09 февраля 2019 г.); XXII Международной научно-практической конференции «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» (г. Кемерово, 17-20 апреля 2019 г.); XIII Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 07-10 сентября 2019 г.); II научно-практической конференции с международным участием «От классического акушерства до современных перинатальных репродуктивных технологий», конкурсе молодых ученых (Барнаул, 20 ноября 2019 г.); VI Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 06-08 февраля 2020 г.); краевой

научно-практической конференции «Итоги работы акушерско-гинекологической службы края за 2019 год и задачи на 2020 год» (Барнаул, 20 марта 2020 г.); XXIII Международной научно-практической конференции «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» (Кемерово, 15-18 апреля 2020 г.); V научно-практическом он-лайн семинаре «Репродуктивный потенциал России: Сибирские чтения» (Новосибирск, 05-07 октября 2020 г.); краевой научно-практической он-лайн конференции «Актуальные вопросы акушерско-гинекологической практики» (Барнаул, 22-23 октября 2020 г.); XII городской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь – Барнаулу» (Барнаул, 06 ноября 2020 г.); научной конференции «День науки АГМУ» (Барнаул, 07 февраля 2021 г.); краевой научно-практической конференции «Новый Порядок как инструмент развития акушерско-гинекологической службы» (Барнаул, 26 марта 2021 г.); V Всероссийской конференции с международным участием «Гемостаз, тромбоз и репродукция» (Санкт-Петербург, 25-27 мая 2021 г.); XV Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 04-07 сентября 2021 г.); III Общероссийской научно-практической конференции «Оттовские чтения» (Санкт-Петербург, 12-14 ноября 2021 г.); краевой научно-практической итоговой конференции акушеров-гинекологов Алтайского края (Барнаул, 25 марта 2022 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр», что подтверждается актами внедрения. Полученные данные включены в обучающую программу кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования 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:

Ремнева, О.В. 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.

Публикации

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.

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.

Глава 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СПОНТАННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология и факторы риска спонтанных преждевременных родов

Профилактика преждевременных родов (ПР) и совершенствование оказания помощи недоношенному новорожденному являются одними из основных приоритетов службы охраны материнства и детства [11]. В 2012 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила ПР глобальной проблемой в связи с их нарастающей долей и лидирующим вкладом в структуру смертности детей до 5 лет [62]. В большинстве стран с надежными данными о ПР доля данной патологии не снижается и составляет от 3,6 до 14,7% [23, 78, 171, 190]. Значительное влияние на динамику ПР оказывает повсеместное увеличение количества многоплодных родов, которые более чем в 50% случаев – преждевременные [190].

Согласно данным эпидемиологических исследований, 60-80% ПР – спонтанные. Из них, в 20-30% случаев роды инициируются преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО), незначительно бóльшая доля родов начинается с развития спонтанных маточных сокращений [171].

В основе профилактической стратегии ПР, как и в случае других акушерских осложнений, заложена индивидуальная оценка факторов риска и формирование на их основе групп, подлежащих преемственной подготовке и особому антенатальному наблюдению [17, 23].

Доказано, что наиболее значимым из известных факторов риска является личный анамнез ПР, как спонтанных так и индуцированных [82, 91, 163, 168, 193, 195]. Недонашивание беременности у пациенток, имевших в анамнезе

одни ПР, отмечается в 16-30% последующих родов [195]. Причем, риск рецидива наиболее велик в случае сверхранных, ранних или повторных ПР в анамнезе (ОШ=13,56; 95% ДИ: 11,5-16,0) [91].

Известно, что значимым фактором риска недонашивания беременности является многоплодие. По данным различных авторов, не более 50% многоплодных родов завершается в срок [83, 141, 152, 179]. Преждевременные роды двойней, даже в случае последующей одноплодной беременности, значимо повышают шансы недонашивания [105, 162, 169].

Из патологий настоящей беременности значимым фактором риска являются маточные кровотечения в первом триместре, которые повышают риск наступления спонтанных ПР в 2,7 раз и индуцированных - в 4,6 раз. В случае повторных эпизодов геморрагий, риск ПР повышается еще более [182]. Считается, что децидуальные кровоизлияния способствуют активации тканевых индукторов местного образования тромбина. Децидуальный тромбин, в свою очередь, приводит к активации fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1), роль которых доказана в генезе ПР, а также преэклампсии и связанных с ней гестационных осложнений [121].

Беременность, наступившая в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), также относится к группе риска, даже если она одноплодная. Этот факт подтвержден многими исследованиями [28, 101, 142, 151], наиболее крупное из которых, включающее более 42 тысяч новорожденных, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и 3 млн. рождений после естественного зачатия продемонстрировало, что ПР чаще встречались среди одноплодных беременностей (ОР=1,4; 95% ДИ: 1,3-1,5), зачатых с помощью ВРТ, чем при спонтанных. Повышенный риск сохранялся после поправки на возраст матери, паритет, гестационный возраст на момент родов и причину бесплодия [142]. Аналогичные результаты получены при сравнении спонтанно зачатых двоен и двоен, полученных в результате ВРТ [170]. Интересными представляются

результаты исследований, свидетельствующие, что применение технологии криопереноса снижало риск недонашивания, что, вероятно, связано с более адекватной подготовкой эндометрия и, как следствие, качественной плацентацией [88, 120]. Отечественными учеными доказано, что применение ВРТ повышает риск развития ИЦН в 5,5 раз [28].

Достаточно свидетельств о связи внутриамниальной инфекции с ПР. Исследования, основанные на гистопатологии описывают признаки восходящей инфекции в последах 20-75% женщин с ПР, а также наличие микробной флоры в 30-60% из них [36, 67]. Кроме того, оксидативный стресс и активация апоптоза в ответ на микробную инвазию амниотической полости, по мнению ряда авторов, приводит к деградации плодных оболочек и ПРПО [18, 103, 198]. Из значимых патогенов доказана роль стрептококков группы В [155], хламидийной инфекции [87], инфекции, вызываемой гонококками и трихомонадами [201], колонизации уреоплазмами [145, 202] и бактериального вагиноза [32, 52] в генезе ПР. Кохрановский метаанализ 2013 г. показал, что антибактериальная терапия бактериального вагиноза, назначенная до 20 недель беременности, хоть и высокоэффективна в эрадикации инфекции, но не снижает вероятность ПР или ПРПО [52].

Травма цервикального канала – патогенетически значимый фактор риска ПР. Мета-анализ 2016 года установил, что хирургическое вмешательство с целью прерывания беременности значительно повышало риск ПР. При этом, медикаментозный аборт не оказывал влияния на донашивание последующей беременности [172]. К повышенному риску выкидышей и ПР также приводила конизация шейки матки при лечении цервикальных неоплазий [63, 139, 196]. Патогенез ПР в данном случае авторы связывают как с функциональной неполноценностью внутреннего зева вследствие травматизации и фиброза, так и со снижением защитной функции цервикальной слизи и из-за разрушения цервикальных желез [63].

Вклад генетической патологии в процессы вынашивания беременности является активным предметом изучения. Популяционное исследование,

изучившее акушерские исходы у 7 405 женщин, родившихся недоношенными, установило, что данная категория матерей имеет в 1,6 раз бóльший риск родить недоношенного ребенка [167]. Кроме того, ПР возможны в случае наличия в первом поколении родственницы, имевшей ПР [178]. Отмечена конкордантность недонашивания беременности у женщин из монозиготных двоен, чего не отмечено у dizиготных близнецов [41, 69]. При исследовании структуры ДНК установлены локусы, ответственные за нормальную продолжительность беременности, а также локусы, ассоциированные с ПР [96]. Генетическая составляющая отчасти объясняет расовые различия в предрасположенности к недонашиванию. Мета-анализ родов в США установил, что чернокожие американцы имеют более высокий риск преждевременных родов по сравнению с нечернокожими. В случае, когда оба родителя были афроамериканцами, риск был максимален (OR=1,78; 95% ДИ: 1,59-2,0) [180]. К подобным результатам относительно расовых различий у американского населения пришли и другие исследователи [129, 160, 187]. Существует недостаток сравнительных исследований акушерских исходов европейек с представителями азиатского этноса. Отечественными учеными не установлено различий в частоте ПР у представителей малого азиатского этноса – жителей Республики Тыва и славянок, однако имелись отличия в факторах риска, связанных с недонашиванием [37].

Расовые отличия исследователи связывают с генетически детерминированными особенностями провоспалительного иммунного ответа той или иной расы [27, 97]. Как подтверждение этого, при гистопатологии последов у афроамериканок с ПР чаще выявлялись плацентиты [130, 161].

Значимость социальных факторов внешней среды, несомненно, оказывает влияние течение беременности. Юные беременные – группа риска ПР, что связано как с физиологической незрелостью, так и с социально-экономическими факторами, в том числе со стрессовыми воздействиями [52]. Тяжелые условия труда, а также фактор социального неблагополучия, особенно употребление психоактивных веществ, включая алкоголь и табакокурение, повышает риск ПР [128, 147, 153, 192]. Соматическая патология матери – известная причина

акушерских осложнений, являющаяся причиной спонтанного недонашивания или индуцированных ПР. Хроническая артериальная гипертензия, сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани – основные факторы риска [126, 148, 156]. Более высокая частоты ПР в возрасте старше 35 лет также связана с ухудшением соматического анамнеза с возрастом [89].

К факторам риска также относят болезни пародонта [143]. Считается, что для людей с болезнями пародонта характерна наследственная предрасположенность к гиперреактивному иммунному ответу, что проявляется в разнообразных клинических последствиях, в том числе и ПР [56, 61].

ПР более характерны при беременности плодом мужского пола [107, 109]. Значимым фактором риска является состояние плода, в частности, наличие пороков развития [73].

Представленные данные демонстрируют многообразие факторов риска ПР и механизмов их реализации. В связи с многогранностью факторов риска и патогенетической неоднородностью до настоящего времени не существует эффективной модели прогнозирования ПР. Прогностическая значимость известных шкал риска низкая и зависит от региональных особенностей [149, 183].

1.2 Перинатальные и постнатальные исходы у недоношенных новорожденных. Факторы риска неблагоприятного прогноза

Даже в странах, имеющих большой опыт выхаживания и высокоразвитую службу оказания медицинской помощи, около одной трети случаев младенческой смертности до 5 лет и до 70% в структуре неонатальной смертности связано с недоношенностью [125]. Современные технологии выхаживания однозначно повышают выживаемость при ПР, однако частота тяжелых патологий детского возраста у недоношенных детей остается крайне высокой [43, 78, 100, 125]. Недоношенные дети подвержены риску тяжелых заболеваний в результате

анатомической или функциональной незрелости как в неонатальном, так и в отдаленном периоде, вплоть до инвалидизирующих расстройств [2, 4, 28, 125].

По современным данным, примерно 45% детей с церебральным параличом, 35% детей с нарушениями зрения и 25% детей с когнитивными нарушениями или нарушениями слуха в США родились недоношенными [125]. Риск смертности и развития осложнений определяется, главным образом, гестационным возрастом недоношенного и массой тела при рождении [1, 2, 4, 28, 175]. В связи с этим, оценивать исходы и прогноз у недоношенных детей целесообразно, исходя из названных параметров.

В британском популяционном исследовании EPICure 2 сообщалось о заболеваемости 2 034 новорожденных, родившихся крайне преждевременно в сроках 22-26 недель в 2006 г. [175]. Выживаемость среди них составила 51%. Среди пациентов, доживших до выписки, были зарегистрированы следующие основные заболевания и вмешательства: бронхолегочная дисплазия (БЛД) – 68% случаев, лазерное лечение ретинопатии (РН) – у 16% недоношенных, лапаротомии по поводу некротизирующего энтероколита (НЭК) – у 8% детей. У 41% новорожденных, доживших до выписки, не было зарегистрировано серьезных заболеваний.

Исследование, проведенное в Китае с 2014 по 2018 год, сообщает, что показатели выживаемости среди детей с ЭНМТ составили 60,4% [176]. Частота БЛД – 40,5%, ретинопатии недоношенных – 12,3%, некротизирующего энтероколита – 31,0% перивентрикулярно-внутрижелудочковых кровоизлияний – 34,1%, бактериальных инфекций – 26,9%.

Таким образом, 2 крупных исследования, проведенные с интервалом в практически 10 лет, демонстрируют, что совершенствование технологий оказания медицинской помощи позволило повысить выживаемость среди недоношенных с ЭНМТ, но практически не повлияло на частоту и тяжесть осложнений, характерную для данной когорты.

В отчете NICHD 2010 года у 8 515 новорожденных с ОНМТ наблюдались: РДС – 93% случаев, ретинопатия недоношенных – 59%, открытый артериальный

проток – 46%, БЛД – 42%, неонатальный сепсис – 36%, НЭК – 11%, внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) III и IV степени – 7% и 9% соответственно, перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) – 3% недоношенных детей [134].

Более современные исследования исходов у детей с ОНМТ показывают лучшие результаты. В частности, в крупном мультицентровом исследовании, проведенном в Китае, у 9 552 недоношенных новорожденных с ОНМТ отмечалась более низкая частота БЛД (29,2%), НЭК (4,9%), тяжелой РН (4,3%). Но выявляемость ВЖК III-IV степени и перивентрикулярной лейкомаляции, тем не менее, составила 10,4%. Выживаемость недоношенных с ОНМТ достигла 95%, из них 57,2% – без серьезных осложнений [54].

Даже умеренно недоношенные дети подвержены риску значительной заболеваемости, как показано в шведском популяционном исследовании 6 674 недоношенных детей с гестационным возрастом от 30 до 34 недель, родившихся с 2004 по 2008 г. [133]. Осложнения и их частота были следующими: гипербилирубинемия – 59%, РДС – 28%, гипогликемия – 16%, бактериальная инфекция – 15% недоношенных.

Кроме гестационного срока, определяющим фактором выживаемости и наличия тяжелых осложнений неонатального периода, является уровень и качество оказания медицинской помощи при рождении. ПР в сроке до 34 недель гестации должны происходить только в условиях перинатальных центров [13, 53]. Однако в случае недоношенных с ЭНМТ отмечаются выраженные различия в исходах даже между организациями третьего уровня оказания помощи [92].

В постнеонатальном периоде у выживших недоношенных высока частота повторных госпитализаций, отдаленных нарушений со стороны нервной системы и хронических соматических заболеваний [124]. Частота повторных госпитализаций в течение 1-10 лет жизни увеличивается с уменьшением гестационного возраста [98, 164, 184]. Это проиллюстрировано популяционным исследованием более одного миллиона рождений в период с 2005 по 2006 год, в котором сообщалось, что дети, родившиеся крайне недоношенными, имели самый

высокий риск повторных госпитализаций по сравнению с детьми, родившимися в срок (ОШ=4,92; 95% ДИ: 4,58-5,30) в течение первых десяти лет [98]. Наиболее частыми причинами повторной госпитализации были респираторные заболевания, в том числе респираторные инфекции, особенно респираторно-синцитиальная инфекция, бронхиальная астма, а также желудочно-кишечные заболевания, включая гастроэзофагеальный рефлюкс и гастроэнтерит.

Недоношенность увеличивает риск хронической болезни почек [154], который повышается с уменьшением гестационного возраста (ОР=3,01; 95% ДИ: 1,67-5,45), а также нарушений функции легких, что может привести к снижению переносимости физических нагрузок или усилению респираторных симптомов [123]. Ограниченные данные свидетельствуют о минимальном воздействии на дыхательную функцию у подростков, рожденных умеренно или поздно недоношенными [166].

По данным исследования NICHD, недоношенные дети с избыточным и нормальным весом подвержены риску артериальной гипертензии в возрасте 6-7 лет [102], а в подростковом и зрелом возрасте у них отмечаются более высокие значения артериального давления по сравнению с доношенными [191].

Популяционное исследование с участием 2,1 млн человек выявило связь между недоношенностью и ишемической болезнью сердца [57]. В популяционном исследовании Швеции (1973-2015 гг.), включавшем более 4 млн участников, выявлено увеличение в 2,7 раз частоты сердечной недостаточности. Риск сердечной недостаточности увеличивался с уменьшением гестационного возраста, достигая максимума при крайней недоношенности – в 12,8 раз, тогда как поздние ПР были связаны с 2-кратным увеличением риска.

Недоношенность связана со снижением репродукции во взрослом возрасте, что проиллюстрировано в крупном популяционном исследовании Норвегии с участием более 500 000 человек, родившихся между 1967 и 1976 годами и продолжавшемся до 2004 года [185]. Доля реализованной репродуктивной функции составила 25% и 68% среди женщин, рожденных в сроки 22-27 и 28-32 недели соответственно.

Отдаленные последствия перинатального поражения ЦНС заслуживают отдельного рассмотрения в связи с их частотой и тяжестью [2, 4, 80, 137, 174]. Нервная система недоношенных является уязвимой, особенно в крайне недоношенные сроки [4, 15]. Особенно значима данная проблема для детей с ЭНМТ, среди которых высока частота дезадаптирующих расстройств [174]. Данные противоречивы относительно того, улучшились ли неврологические отдаленные последствия у крайне недоношенных детей, благодаря достижениям в перинатальной помощи. Некоторые крупные исследования демонстрируют улучшение неврологических исходов наряду с повышенной выживаемостью [75, 136], тогда как другие этого не отмечают [64]. Выжившие недоношенные часто имеют нарушения когнитивных навыков, моторики (от легкой задержки мелкой или крупной моторики до ДЦП), сенсорные нарушения, включая потерю зрения и слуха, поведенческие и психологические проблемы [122]. Приблизительно половина крайне недоношенных детей, рожденных в период между 2008 и 2011 гг., имеют инвалидность на основании результатов когнитивных тестов, в связи с наличием ДЦП, слепоты или потери слуха [80, 137]. Данные по исходам у взрослых, родившихся крайне недоношенными, ограничены когортой рожденных с 1995 г., в которой примерно 60% лиц в возрасте 19 лет имеют как минимум одно нарушение общих когнитивных функций и зрительно-моторных способностей, а треть – дефицит в четырех или более доменах [138]. Несмотря на меньший риск инвалидности, у очень недоношенных с ОНМТ также наблюдаются нарушения со стороны нервной системы [70]. В когорте детей, родившихся в 2011 г., 4,2% новорожденных имели церебральный паралич, а 41% - задержку развития в возрасте двух лет [137].

В метаанализе данных у 2 135 взрослых, родившихся с ОНМТ, коэффициент интеллекта (IQ) был ниже, чем у родившихся в срок [59]. У очень недоношенных детей в школьном возрасте отмечались худшие показатели памяти, и они чаще испытывали трудности в учебе, чем дети, рожденные в срок [45].

Поздние недоношенные дети дошкольного также подвержены повышенному риску поведенческих и эмоциональных проблем по сравнению со

сверстниками, рожденными в срок, по оценке родителей [81]. Кроме того, умеренно недоношенные дети с большей частотой имеют расстройства аутистического спектра [77].

Из антенатальных факторов риска на неблагоприятный неврологический прогноз оказывает влияние ЗРП [39, 135]. Когортное исследование показало, что дети в возрасте 10 лет, родившиеся крайне недоношенными и с задержкой роста, имеют повышенный риск множественных когнитивных и поведенческих дисфункций по сравнению с детьми, родившимися крайне недоношенными, но адекватными по массе гестационному сроку [135].

Внутриутробное инфицирование – основной фактор, усугубляющий прогноз при недоношенности. Связь церебрального паралича и других стойких нарушений развития нервной системы у недоношенного ребенка при наличии признаков интраамниальной инфекции отмечена многими исследованиями [65, 127].

Из факторов неонатального периода к повышенному риску неблагоприятного исхода со стороны нервно-психической сферы предрасполагает наличие БЛД [71]. ВЖК определяют крайне серьезный прогноз тяжелого неврологического дефицита [114, 173], причем риск неврологических нарушений зависит от степени тяжести. Так, риск ДЦП увеличивается при двухсторонних ВЖК II степени, ВЖК III и IV степени с одной или обеих сторон [114]. В исследовании 499 крайне недоношенных детей ДЦП был диагностирован в 8% случаев без ВЖК, 15% – с ВЖК I степени, 18% – II степени, 26% и 75% – с ВЖК III и IV степенями соответственно [173]. В качестве фактора риска тяжелых последствий также выступают хирургические вмешательства неонатального периода [86].

Таким образом, выжившие недоношенные новорожденные находятся в группе риска тяжелых смертельных осложнений в неонатальном периоде и в группе риска стойких нарушений здоровья в последующей жизни. На первое место в структуре инвалидизирующих расстройств отдаленного периода выходят заболевания нервной системы. Основными детерминантами неблагоприятного отдаленного прогноза

являются крайне недоношенный срок при рождении, интраамниальная инфекция, ЗРП, а также осложненное течение неонатального периода.

1.3 Понятие об интраамниальной инфекции и методах ее диагностики.

Связь хориоамнионита с перинатальными исходами

Клинический хориоамнионит или интраамниотическая (интраамниальная) инфекция представляет собой заболевание, характеризующееся острым воспалением оболочек и плодной части (хориона) плаценты, как правило, вследствие полимикробной бактериальной инфекции [38]. Это распространенное осложнение беременности, связанное с потенциально серьезными неблагоприятными последствиями для матери и плода, а также с повышенным риском развития ДЦП и других стойких нарушений развития нервной системы [65, 115, 127]. Термин «гистологический хориоамнионит» используется для описания случаев, подтвержденных гистологическим исследованием последа, в том числе без типичных клинических или микробиологических признаков, связанных с острой инфекцией [38].

Клиническая картина интраамниальной инфекции часто возникает при беременности, осложненной ПРПО, но может проявиться и при интактных плодных оболочках. В ряде случаев интраамниальная инфекция может быть субклинической, и ПР или ПРПО являются единственным ее проявлением [36, 67].

Клиническая инфекция находит гистологическое подтверждение далеко не всегда, как правило, не более, чем в 1/3 случаев. В исследовании плацент у родильниц высокого инфекционного риска гистологический хориоамнионит был обнаружен только у 30-40% пациенток с признаками выраженной инфекции, в то же время он был выявлен у 15% бессимптомных женщин [60].

Отсутствие выделения патогена в инфицированных последах – достаточно частое явление. В частности, исследование Horvarth et al. (2014) демонстрирует

лишь 14,6% совпадений гистологического хориоамнионита с положительной бактериальной культурой [177].

Интраамниальная инфекция обычно является полимикробной, как правило, с участием вагинальной и кишечной флоры [38, 47]. Независимо от гестационного возраста генитальные микоплазмы и уреаплазмы являются наиболее распространенными вариантами обнаруживаемых микроорганизмов [47, 116]. Другие патогены, часто связанные с хориоамнионитом, включают анаэробы (в том числе *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp.), кишечные грамотрицательные палочки и стрептококки группы В. Анаэробы чаще выявляются при недоношенной беременности [47].

Согласно Амстердамской гистологической классификации инфекционно-воспалительных изменений последа, выделяют материнский и плодовый (фетальный) воспалительный иммунный ответ. Иммунный ответ матери на инфекцию плодных оболочек приводит к нейтрофильному воспалению хориоамниона (хориоамнионит, материнский воспалительный ответ), а плода – к нейтрофильному воспалению пуповины (фуникулит) и/или сосудов в хорионической пластинке (хорионический васкулит) [36, 38]. Хориоамнионит наблюдается почти в 100% случаев фуникулита, тогда как фуникулит только до 60% случаев хориоамнионита [53].

Плодовый воспалительный ответ, гистологически проявляющийся фуникулитом и/или васкулитом пуповины, вероятно, является более важным предиктором неблагоприятного неонатального исхода, чем изолированный материнский иммунный ответ [30]. Термин «системный воспалительный синдром плода» (также известный как «синдром воспалительного ответа плода») относится к иммунному ответу плода на внутриутробную инфекцию, и к потенциальным последствиям его относят ПР, ЗРП, тяжелую неонатальную заболеваемость, развитие бронхолегочной дисплазии и неврологические последствия [94, 205]. Экспериментальный синдром воспалительного ответа плода на животных моделях вызывают внутриамниотическим введением бактерий, микробных продуктов (эндотоксин) или воспалительных цитокинов (таких, как интерлейкин-

1) [189]. Системная воспалительная реакция плода считается адаптивной, но может стать нерегулируемой, в результате чего возникает цитокиновый шторм плода, который приводит к полиорганной дисфункции и даже к гибели плода, если роды не происходят [189]. Иллюстрируя необходимость скорейшего родоразрешения, авторами данного исследования наглядно применен термин «спасенные рождением». Тем не менее, даже в случае родоразрешения, риск неблагоприятного исхода при воздействии интраамниальной инфекции увеличивается в 2-3,5 раза [55]. Исходы включают перинатальную смерть, асфиксию, сепсис новорожденных с ранним началом, пневмонию, менингит, ВЖК, повреждение белого вещества головного мозга и тяжелые неврологические расстройства в катамнезе [55, 58, 65, 95, 144]. В частности, исследования продемонстрировали, что ДЦП является потенциальным следствием интраамниальной инфекции как в доношенном [115], так и в крайне недоношенном гестационном возрасте [127]. В метаанализе взаимосвязи хориоамнионита и церебрального паралича было выявлено значительное повышение риска последнего при клиническом (OR=2,42; 95% ДИ 1,52-3,84) и гистологическом хориоамнионите (OR=1,83; 95% ДИ 1,17-2,89) [65].

Высокие уровни цитокинов и хемокинов плода, особенно фактора некроза опухоли, по-видимому, опосредуют повреждение головного мозга [74, 99], что наглядно продемонстрировано на животных моделях [189]. Цитокиновое повреждение вызывает ишемию и повреждение головного мозга, что в итоге приводит к ВЖК и перивентрикулярной лейкомаляции. Вмешательства для предотвращения цитокиновой аутоагрессии являются активной областью исследований. Например, в исследовании на грызунах интранатальное лечение матери противовоспалительным цитокином (IL-10) предотвращало тяжелое повреждение белого вещества у детенышей с ВУИ [46].

Для диагностики инфекции на современном этапе контролируют клинические параметры: температуру тела матери, болезненность матки, частоту маточных сокращений, частоту сердечных сокращений матери и плода, а также проводят мониторинг количества лейкоцитов и С-реактивного белка [53].

Исследование образцов амниотической жидкости путем окрашивания по Граму, определение концентрации глюкозы и интерлейкина (ИЛ)-6 имеет диагностическую ценность, но не проводится рутинно при ПРПО [53]. В рамках научных исследований в качестве наиболее информативных предикторов доклинической инфекции рассматриваются ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17 α в амниотической жидкости [49]. В последнее пятилетие в литературе активно обсуждается роль белков аларминов (S100A12 и S100B), которые являются первичными триггерами воспалительного ответа, инициируют провоспалительный цитокиновый каскад и активируют систему матриксных металлопротеиназ (ММП) [110, 186]. Диагностическая роль ММП – эффекторных систем в реализации воспалительного ответа при ПРПО, в частности ММП-1, ММП-2, ММП-9 широко рассматривается многими исследователями [37, 40].

Таким образом, исследование амниотической жидкости достаточно информативно, и существуют резервы для поиска новых маркеров воспаления. Проблемой является то, что забор образца амниотической жидкости и исследование ее цитокинового профиля возможен только посредством амниоцентеза. Забор околоплодных вод из вагинальной среды компрометируется цитокинами материнского происхождения. Амниоцентез, как инвазивная процедура, не применим многократно, имеет противопоказания и обладает серьезными временными затратами лабораторно-аналитического этапа, что делает его клинически малоиспользуемым [94]. В связи с этим ресурсы антенатальной диагностики доклинической инфекции при ПРПО для практики крайне ограничены. Поиск неинвазивных методов диагностики доклинического хорионамнионита является крайне значимым направлением.

Таким образом, интраамниальная инфекция является основным предиктором неблагоприятного прогноза для новорожденного, а ее профилактика и диагностика выступают ключевыми факторами в акушерской стратегии при ПР, особенно при ПРПО.

1.4 Патоморфологические факторы в генезе преждевременного разрыва плодных оболочек и аспекты акушерской тактики

Теория исходной или приобретенной гистологической неполноценности плодных мембран, приводящая к их несвоевременному разрыву, является предметом активного изучения [1, 31]. Соединительная ткань плодных оболочек представлена в основном коллагеном I и III типов, роль патологии которых рассматривается в генезе ПРПО [18, 197]. В исследовании K.S. Negara et al. (2020), при иммуногистохимическом исследовании плодных оболочек пациенток с ПРПО в биоптатах обнаружена повышенная экспрессия каспазы-3 – ключевой молекулы активатора апоптоза [198]. Исследование, тем не менее, не раскрывает причин, которые могли способствовать активации клеточной гибели. К аналогичным результатам относительно преобладания процессов деградации коллагена в плодных оболочках у пациенток с ПРПО пришел Г.Т. Сухих и соавт. (2016), обнаружив в их образцах повышенную активность ММП 2 и 9 типов, участвующих в разрушении соединительной ткани [198]. В дополнении к данной гипотезе, исследователями НИИ им. Отта установлена роль ММП-1 и ее ингибитора в механизме ПРПО [1]. Объектом отечественных исследований в обоих случаях были пациентки с ПРПО при доношенной беременности.

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) рассматривается О.П. Сарыевой и соавт. (2019) как причина нарушения гистоархитектоники коллагена у беременных с ПРПО [18]. У пациенток с НДСТ и ПРПО авторами отмечено уменьшение количества коллагеновых и ретикулярных волокон в компактном слое плодных оболочек. Волокна коллагена располагались дезориентировано с формированием неполноценных пучков. В экстрацеллюлярном матриксе у пациенток с ПРПО также, как и в исследованиях Г.Т. Сухих и соавт. (2016), обнаруживалась повышенная экспрессия ММП-9.

В качестве причины активации ММП-9 и ММП-2 в плодных мембранах при ПРПО, Yan et al. (2018) рассматривают воспаление плодных оболочек [103].

Таким образом, наличие патоморфологических основ, приводящих к ПРПО, подтверждено многими исследованиями. Причины, приводящие к патологии структуры плодных оболочек, требуют дальнейшего изучения.

Ключевой вопрос акушерской тактики при ПРПО в недоношенном сроке: следует ли индуцировать роды (выполнить кесарево сечение) или выжидательно вести беременность? Период выжидания значительно снижает заболеваемость, связанную с гестационным возрастом для плодов сроком менее 34 недель гестации [104]. Преимущество выжидательной тактики должно быть сбалансировано риском осложнений, связанных с ПРПО: ВУИ, ПОНРП и выпадением/сдавлением пуповины. В каждом из этих состояний нет иных доступных терапевтических вмешательств, кроме родовспоможения. В связи с этим баланс польза/риск необходимо учитывать в каждом конкретном случае.

При отсутствии осложнений существует консенсус в отношении того, что пациентки с ПРПО до 34,0 недель должны находиться под тщательным наблюдением с выжидательной тактикой [53]. Действующие клинические рекомендации с учетом крупных исследований последнего времени одобряют наблюдательный подход, вплоть до 36,6 недель беременности [53, 146].

Всем беременным с ПРПО между 23,0 и 33,6 неделями гестации показано назначение курса лечения кортикостероидами для профилактики тяжелых форм РДС новорожденных [7]. Данные, предоставленные в систематических обзорах рандомизированных исследований, показали, что неонатальная смертность, частота РДС, продолжительность неонатальной респираторной поддержки, частота ВЖК и НЭК значительно сокращались за счет антенатальной терапии кортикостероидами без увеличения материнской или неонатальной инфекции [50, 51].

Токолитическая терапия рекомендована в сроке 24,0-33,6 недель и направлена на продление беременности с целью профилактики РДС при крайне высоком риске родов в ближайшие 48 часов [53]. В систематическом обзоре рандомизированных исследований, оценивающим исходы беременности у женщин с ПРПО, получавших и не получавших токолитическую терапию,

токолиз при беременности <34 недель приводил к меньшему количеству родов в течение 48 часов (ОР=0,59; 95% ДИ 0,34), но к увеличению хориоамнионита (ОР=1,79; 95% ДИ 1,02-3,14) при отсутствии значительного улучшения перинатальной заболеваемости или смертности [200].

Сульфат магния применяют с целью нейропротекции плода при сроке беременности 24,0-33,6 недель, имеющих вероятность скорого родоразрешения, что доказано снижает риски ДЦП [90].

Наибольшую значимость в акушерской тактике у пациенток с ПРПО имеет профилактика восходящего инфицирования и своевременная диагностика инфекции в случае ее присоединения. Она заключается в назначении антибактериальной терапии с момента постановки диагноза на период до 10 дней, целью которой является снижение частоты инфицирования матери и плода и, таким образом, отсрочка начала ПР (т. е. продление латентного периода). Важность антибиотикотерапии подчеркивается исследованиями, предполагающими связь между хориоамнионитом, длительностью разрыва плодных оболочек и развитием церебрального паралича, а также другими патологиями нервной системы [58, 95, 144]. Систематический обзор 2013 года 22 плацебо-контролируемых рандомизированных исследований с участием более 6 800 женщин оценивал использование антибиотиков после ПРПО в сроке до 37 недель беременности [118]. По сравнению с плацебо/отсутствием лечения применение антибиотиков было связано со значительным снижением: хориоамнионита (ОР=0,66; 95% ДИ: 0,46-0,96), неонатальной инфекции (ОР=0,67; 95% ДИ: 0,52-0,85), использования сурфактанта (ОР=0,83; 95% ДИ: 0,72-0,96), длительности оксигенотерапии новорожденных (ОР=0,88; 95% ДИ: 0,81-0,96), патологии головного мозга перед выпиской (ОР=0,81; 95% ДИ: 0,68-0,98).

Рекомендованные схемы лечения включают ампициллин и амоксициллин, специально нацеленные на β -гемолитический стрептококк, многие аэробные грамотрицательные бактерии и некоторые анаэробы, а также эритромицин, нацеленный на уреоплазму, которая может быть причиной хориоамнионита [44].

1.5 Возможности прогнозирования неблагоприятных исходов у недоношенных новорожденных

Недоношенные дети – популяция с высоким риском смертности и неблагоприятных функциональных исходов, в первую очередь, ДЦП и умственной отсталости [136, 137]. В клинических условиях действительная и надежная модель прогнозирования долгосрочных результатов является очень востребованным инструментом. Для количественной оценки риска смерти недоношенных новорожденных в условиях отделения интенсивной терапии разработаны многочисленные инструменты прогнозирования, в том числе шкала оценки острых физиологических изменений (SNAP) и индекс клинического риска для младенцев (CRIB) [72]. Национальный институт детского здоровья и развития человека (NICHD) разработал калькулятор риска, предсказывающий выживаемость в условиях угрожающих родов на грани жизнеспособности [84]. Названные калькуляторы риска обладают высокой прогностической значимостью, однако нацелены на прогнозирование выживаемости, в то время как имеется значительный дефицит моделей, прогнозирующих отдаленные функциональные исходы [72].

Согласно данным обзора 2020 года, существующие прогностические модели инвалидности у недоношенных новорожденных включают в большей степени идентичные клинические критерии: срок родоразрешения либо массу тела при рождении, а также ранние неонатальные осложнения. Кроме того, некоторые из моделей содержат дополнительно социально-экономические факторы риска [72]. Один из наиболее широко используемых инструментов прогнозирования риска глубокого неврологического дефицита разработан J.E. Tyson et al. (2008) на основе когорты детей, рожденных в сроке 23-25 недель [111]. Модель включает пять переменных антенатального периода: гестационный возраст, расчетный вес при рождении, пол новорожденного, наличие многоплодия, применение кортикостероидов. Данная модель включена в онлайн-

калькулятор, который облегчает консультирование семей, сталкивающихся с родами на грани жизнеспособности.

Для прогнозирования риска в постнатальном периоде у детей с массой 500-999 г. при рождении В. Schmidt et al. (2003) разработана модель, включающая наличие трех патологий недоношенности в 36-недельном постменструальном возрасте – БЛД, тяжелых церебральных поражений (ВЖК III-IV степени, ПВЛ, порэнцефалические кисты, гидроцефалия) и тяжелой ретинопатии [150]. Она оценивает риск смертности, выживаемости со стойкими неврологическим расстройствами и выживаемости без них.

Исследование биохимических маркеров, свидетельствующих о наличии повреждения ЦНС у новорожденного, является активным предметом изучения. О.В. Ремнёвой и соавт. доказана роль ММП-9 как предиктора тяжелой церебральной патологии недоношенных детей [24, 25]. Предложены способы прогнозирования поражений головного мозга, основанные на определении в биологических средах матери провоспалительных цитокинов IL-1 и IL-6, глиофибриллярного кислого протеина, включая разработку прогностических формул с их включением [5, 6].

Ограничивающим моментом при исследовании цитокинового профиля является значительное влияние материнского фактора. В связи с этим, одним из направлений научного поиска является исследование органоспецифичных маркеров повреждения ЦНС в биологических средах плода. В частности, исследование фермента нейронспецифической енолазы (NSE) – специфичного маркера повреждения нервной ткани [117]. У новорожденных, перенесших асфиксию в родах, отмечается более высокая концентрация NSE в ликворе, чем у доношенных детей. Рядом исследователей рекомендуется проведение нейропротективной терапии при высоких уровнях NSE.

По данным А. Elimian (2001), референтное значение концентрации NSE в амниотической жидкости составляет $2,5 \pm 1,39$ мкг/л [180]. В работе О.В. Рожковой (2021) доказано, что концентрация NSE выше 4,9 нг/мл в амниотической жидкости плодов от матерей с ГСД свидетельствует об антенатальном

нейрональном повреждении плода. У недоношенных детей определяется более высокий уровень НСЕ по сравнению с доношенными ($21,83 \pm 15,06$ нг/мл).

Таким образом, с целью наилучшего удовлетворения потребностей конкретного ребенка прогнозирование имеет жизненно важное значение при принятии решений о терапевтических вмешательствах, предоставлении данных родителям для принятия обоснованных решений, а также подборе реабилитационных мероприятий. Поиск информативных, доступных клинических и биохимических маркеров является основой улучшения перинатальных исходов.

Материалы данной главы отображены в следующих публикациях:

1. Ремнева, О.В. Факторы риска преждевременных родов / О.В. Ремнева, О.В. Колядо, Н.М. Ховалыг // Забайкальский медицинский вестник. – 2020. – № 2. – С. 115-125.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и методология исследования

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.).

Исходя из поставленной диссертационным исследованием цели, для решения запланированных задач работа выполнена в три последовательных этапа.

На **первом этапе** на основании данных медицинских информационных систем и статистических отчетных форм 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 со спонтанными преждевременными родами. Группу II составили 115 беременных со спонтанными срочными родами.

Критериями включения в группу I явились:

- срок родоразрешения 26,0-33,6 недель;
- спонтанное начало родовой деятельности;
- информированное согласие на исследование.

Критериями включения в группу II явились:

- срок родоразрешения 37,0-41,0 недель;
- спонтанное начало родовой деятельности;
- информированное согласие на исследование.

Критериями исключения явились:

- индуцированные роды/плановое кесарево сечение;
- отказ от участия в исследовании.

В исследуемых группах проведен сравнительный анализ анамнестических данных, особенностей течения беременности и лабораторных показателей.

Для оценки динамики факторов риска ПР за последние 10 лет в исследование включена группа III, в которую вошли 186 пациенток со спонтанными преждевременными родами 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. Группы наблюдения были сформированы методом случайной выборки из базы родоразрешенных пациенток.

На втором этапе проведено проспективное некомбинированное наблюдательное исследование с целью определения клинических, лабораторных и гистологических предикторов неблагоприятных перинатальных исходов у недоношенных новорожденных. Для этого из пациенток группы I со спонтанными преждевременными родами были выделены две подгруппы наблюдаемых в зависимости от патогенетического варианта ПР.

Критериями включения в подгруппу IA (n=93) явились:

- преждевременный разрыв плодных оболочек с началом родовой деятельности не ранее 24 часов;
- одноплодная беременность.

Критериями включения в подгруппу IB (n=51) явились:

- спонтанное начало родов при целом плодном пузыре;
- одноплодная беременность.

Критериями исключения для подгрупп IA и IB явились:

- многоплодная беременность;

- задержка роста плода;
- наличие врожденных аномалий развития плода.

В исследуемых подгруппах проведена оценка течения родов, результатов патоморфологического и гистологического исследования последов, перинатальных исходов.

На третьем этапе в проспективном обсервационном исследовании определены предикторы неблагоприятного перинатального исхода для пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек (подгруппа I А, n=93). В качестве критериев тяжелой церебральной ишемии у новорожденных от матерей с ПРПО протестирована диагностическая ценность биохимических маркеров в амниотической жидкости: нейронспецифической енолазы, С-реактивного белка, глюкозы.

Выбор сроков родоразрешения 26,0-33,6 недель был обусловлен клинической значимостью, когда использование современных неонатальных технологий в совокупности с рациональной акушерской тактикой может предотвратить смертность и серьезные перинатальные осложнения у новорожденных. При поздних ПР в сроке 34,0-36,6 недель перинатальные исходы сопоставимы с таковыми при срочном родоразрешении [79], а роды в сроке 22,0-25,6 недель сопряжены с высокой частотой летальности и инвалидности, несмотря на использование современных методик выхаживания [175,176].

Пациентки группы I и группы II были родоразрешены на клинической базе кафедры – в краевом государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» (главный врач – к.м.н. Молчанова И.В.). Все недоношенные новорожденные группы I получали лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных данной медицинской организации и отделения патологии новорожденных и недоношенных детей.

Пациентки группы III были родоразрешены в краевом государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Перинатальный центр (клинический) Алтайского края» (главный врач – Ершова Е.Г.).

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

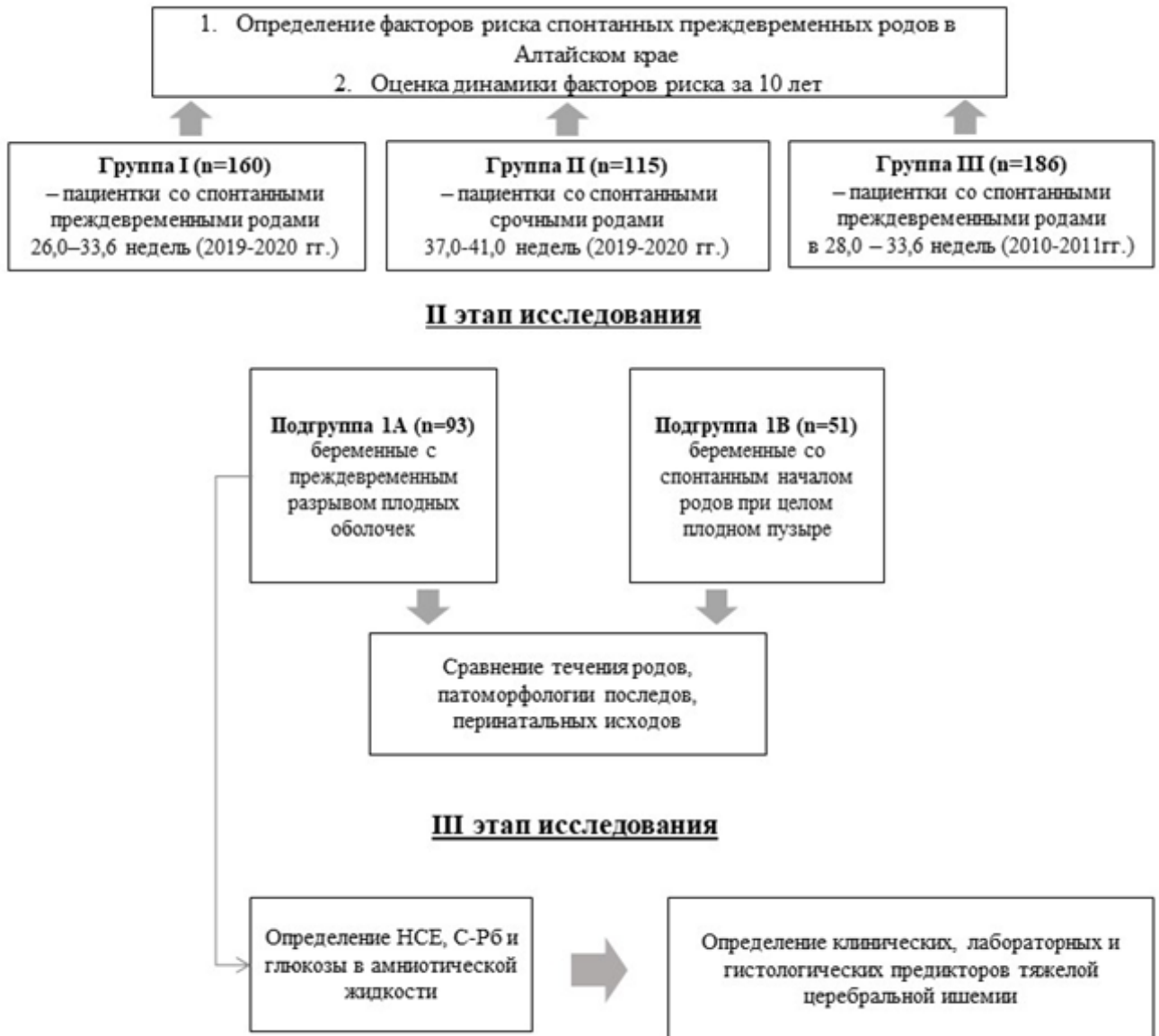


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинико-эпидемиологические методы исследования

Оценка динамики клинико-эпидемиологических характеристик ПР региона проводилась на основе анализа данных федеральной формы статистического наблюдения № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» [14]. Информация о структуре и причинах перинатальной и младенческой смертности получена из региональной информационной системы ведения медицинских документов о рождении и смерти «Меддок». Данные о частоте инвалидности и ее причинах среди детей с ОНМТ и ЭНМТ – из федеральной информационной медицинской системы «ЕАВИИАС МСЭ».

Обследование и лечение беременных и рожениц осуществлялось в соответствии с регламентирующими федеральными и региональными документами [10, 12, 13, 20, 21].

Ретроспективный анализ осуществлялся на основе данных медицинской документации: индивидуальной карты беременной и родильницы (учетная форма № 111/у-20), истории родов (учетная форма № 096/у-20), истории развития новорожденного (учетная форма № 097-1/у-97).

Для выявления факторов риска ПР оценивался возраст, социально-экономический статус, соматический статус. Особое внимание уделялось акушерско-гинекологическому анамнезу.

Срок беременности устанавливался на основе даты последней менструации и данных ультразвукового обследования 1 триместра. Клиническое, лабораторное и функциональное обследование беременных и рожениц осуществлялось в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями.

Диагностика ПРПО основывалась на основании комплекса клинических, ультразвуковых и лабораторных данных. Клиническая диагностика осуществлялась при визуализации жидкости, истекающей из цервикального

канала, при осмотре пациентки в зеркалах. Ультразвуковым критерием являлось наличие маловодия, которое оценивалось по значению индекса амниотической жидкости (ИАЖ). Дополнительно к клинической и лабораторной диагностике в ряде случаев использовался экспресс-тест для качественного иммунохроматографического определения околоплодной жидкости.

Лечение и родоразрешение пациенток с ПРПО осуществлялось в соответствии с действующими на момент родов клиническими рекомендациями с использованием выжидательной тактики, назначением антибактериальной терапии. В качестве антибактериальной терапии предпочтение отдавалось схемам ампициллин-сульбактам 1,5 г каждые 8 часов внутривенно либо эритромицину 0,5 г каждые 6 часов в таблетках. Всем пациенткам проводилась профилактика РДС дексаметазоном – 24 мг и нейропротективная терапия 25% магния сульфатом. В ситуациях, предусмотренных клиническими рекомендациями, проводилась токолитическая терапия гексопреналина сульфатом.

При оценке состояния недоношенных новорожденных использовались методы клинической, функциональной и лабораторной диагностики. Шкала Сильвермана использовалась для оценки тяжести РДС. Оценивалась длительность пребывания новорожденного в отделении реанимации, потребность в ИВЛ и длительность кислородной зависимости, наличие основных патологий недоношенности, инфекционных осложнений. Оценка степени тяжести церебральной ишемии проводилась по классификации Российской Ассоциации Специалистов Перинатальной Медицины (2000) [35].

2.2.2 Инструментальные методы исследования

Ультразвуковое исследование проведено на аппаратах экспертного класса Е6 и Е8 (Австрия) компании General Electrics Healthcare Austria GmbH & Co OG с применением серошкального и доплеровского методов. Диагностические

исследования проводили в следующем порядке: исследование в В-режиме, М-режиме, доплерографическое исследование.

Количество околоплодных вод определяли ежедневно с использованием индекса амниотической жидкости по методу J.R. Phelan (1987). Количество околоплодных вод оценивалось в соответствии со сроком гестации по данным таблицы нормативов Т. Moore et al. (1990). Маловодие диагностировалось при значении ИАЖ ниже референтных пределов. При доплерометрии оценивался кровоток в маточных артериях, артерии пуповины, аорте, средней мозговой артерии плода. Пульсационный индекс и скорости кровотока оценивались автоматически аппаратом [7]. Кардиотокографию проводили ежедневно на аппаратах Sonicaid® Team фирмы Oxford Medical (Великобритания). Интерпретация кардиотокограмм осуществлялась путем аппаратного расчета с использованием критерия Доуза-Редмана, а также путем визуальной оценки, используя параметры FIGO [3].

2.2.3 Методы лабораторной диагностики

Материалом для исследования концентрации нейронспецифической енолазы являлась амниотическая жидкость. Ее забор проводился однократно в первые сутки после самопроизвольного излития околоплодных вод во время первого осмотра пациентки в зеркалах стерильным шприцем из заднего свода влагалища.

Концентрацию НСЕ определяли методом иммуноферментного анализа при использовании биохимического фотометрического анализатора АБхФк-02-«НПП-ТМ» (ЗАО НПП «Техномедика», Россия) и иммуноферментного анализатора MultiSkan Ascen (Thermo Labsystems, Финляндия).

Концентрацию глюкозы определяли колориметрическим, глюкозооксидазным методом используя реактивы «DIALAB GmbH» (Австрия) на

биохимическом анализаторе «Humastar 600» («Human GmbH», Германия). Диагностические пределы определения глюкозы – 0-30 ммоль/л, которая может быть определена данным методом – 0,055 ммоль/л.

Количественное определение С-реактивного белка в околоплодных водах определяли фотометрическим турбодиметрическим тестом при помощи реагентов «CRP reagent kit» на анализаторе «Humastar 600» (фирма «Human GmbH», Германия). Нижний предел определения метода – 1,5 мг/л. Линейность метода 1,5-600 мг/л.

Комплексную оценку состояния микрофлоры половых путей проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) из вагинальных соскобов с помощью наборов «Реал-Бест Биофлор» (АО «Вектор-Бест», Россия) на аппарате ДТ-прайм 5М (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). В ходе исследования определяли суммарное количество бактерий в анализируемой пробе, лактобактерий, условно-патогенных микроорганизмов и отношение этих величин. Реагент рассчитан на определение ДНК общей бактериальной массы, ДНК лактобактерий, геномной ДНК человека (с целью валидации образца), а также на ДНК условно-патогенных возбудителей: *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella species*, *Leptotrichia amnionii group*, *Streptococcus species*, *Enterococcus species*, *Staphylococcus species*.

Определение уровня глюкозы и НСЕ проведено на кафедре общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава РФ (зав. кафедрой – доцент, к.м.н. Кореновский Ю.В.). Определение С-реактивного белка, комплексная оценка микробиоценоза влагалища осуществлялись на базе клинико-диагностического отделения КГБУЗ АККПЦ (зав. отделением – Переверзева О.В.).

2.2.4 Методы гистологического и иммуногистохимического исследования

Родильницам группы I проведено макро- и микроскопическое исследование последа по стандартной методике. Дополнительно 45 пациенткам группы I проведено исследование метаболизма коллагена в плодных оболочках методом иммуногистохимии (ИГХ). В ходе макроскопического исследования последа оценивали размер и массу плаценты, наличие аномалий развития плаценты и пуповины, тип прикрепления пуповины к плаценте, тип кровоснабжения, проводился расчет плацентарно-плодного коэффициента (ППК), равный отношению массы последа к массе новорожденного.

Для патоморфологического исследования брали 6 кусочков: пуповину в плодной и материнской части, плодные оболочки плаценты – края разрыва в виде ленты, скрученные в виде ролл, второй ролл, вырезанный у края плацентарного диска, фрагмент децидуальной пластины с ворсинами и фрагмент хориальной пластины с ворсинами. После стандартной гистологической проводки в автоматическом режиме на аппарате Thermo Scientific Excelsior AS (США) получали срезы на микротоме. Полученные срезы для обзорной окраски окрашивали по стандартной методике гематоксилин-эозином. Методом обзорной микроскопии проводилась оценка зрелости ворсинчатого хориона и соответствие сроку гестации, состояние межворсинчатого пространства, выраженность компенсаторно-приспособительных и адаптационных реакций, стромально-сосудистые поражения (тромбозы, хорангиоматоз, плодная и материнская мальперфузия), иммуновоспалительные процессы с определением пути инфицирования. Заключение формировали, используя классификацию недостаточности последа по В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельниковой [38]. Также использовали международную классификацию поражений плаценты (Амстердам, 2015) [38]. Стадии воспалительного ответа плода оценивались по классификации 1983 г. [9].

Для ИГХ-исследования пероксидазным методом срезы одновременно депарафинировались с демаскировкой антигена в установке для иммуногистохимического окрашивания препаратов Autostainer (Thermo Fisher Scientific Inc., США), с последующей обработкой первичными антителами.

Окраска гематоксилином осуществлялась на заключительном этапе в автомате для окрашивания микропрепаратов Thermo Scientific Gemini AS с последующим заключением микропрепаратов под покровные стекла через автомат ClearVue.

Основным методом исследования был метод визуального анализа (микроскоп AxioLab A1 Carl Zeiss, Germany, объектив WF10x/20, линзы Plan-Achromat 5x, 10x, 20x, 40x). В качестве продуктов положительной окраски рассматривали гранулы светло- и темно-коричневого цвета в структурах ткани. Коллагеновая сеть плодных мембран представлена в основном коллагеном I и III типов. Для коллагена III типа маркеров синтеза и деградации не существует, поэтому в качестве маркера синтеза коллагена использовали пропептид проколлагена I типа (PICP), а маркера деградации – карбокситерминальный телопептид коллагена I типа (CITP). Использовались кроличьи поликлональные антитела к коллагену I типа, мышинные поликлональные антитела к карбоксинтерминальному пропептиду проколлагена I типа (PICP) и карбокситерминальному телопептиду коллагена I типа (CITP) фирмы CLOUD-CLONE CORP (USA). Для визуализации использовали системы детекции UltraVision Quanto Detection System HRP DAB. Микрофотографии получали с помощью системы фиксации микроскопических изображений микроскопа AxioLab (Carl Zeiss Jena, Germany на увеличении 100. При последующем анализе микрофотографии обрабатывали в программе Rawtherapee. Морфометрический анализ проводили с использованием программного обеспечения Morphostain.

2.2.5 Методы статистического анализа данных

База данных исследуемой выборки пациентов формировалась в программе Microsoft Office Excel, версия 2201. Статистический анализ данных осуществлялся с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 23.

Анализ нормальности распределения оценивался с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса при $n > 50$. При $n < 50$ применялся метод Шапиро-Уилка.

Для количественных переменных, имеющих нормальное распределение, оценивалось среднее арифметическое (M) и среднее квадратическое отклонение (σ). Определялись значения 95% доверительного интервала.

При распределении отличном от нормального, данные представлялись с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_1-Q_3).

При сравнении средних величин, в случае нормального распределения, использовался парный t-критерия Стьюдента. При распределении отличном от нормального, применялся – U-критерий Манна-Уитни.

Качественные переменные представлены в виде абсолютных и относительных значений, сравнение их осуществлялось с помощью критерий хи-квадрат Пирсона, при множественных сравнения с учетом поправки Бонферрони.

С целью определения количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей определялся показатель отношения шансов (ОШ) с расчетом верхней и нижней границ 95% доверительного интервала (ДИ).

Для изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, при нормальном распределении применяли коэффициент Пирсона, при распределении отличном от нормального – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Сила связи интерпретировалась по шкале Чеддока.

Для оценки диагностической значимости количественных показателей в прогнозировании исхода, а также результатов вероятности исхода, рассчитанных при помощи метода логистической регрессии, применялся ROC-анализ.

При помощи ROC-анализа определялось значение признака, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности (точка cut-off).

Для группировки исследуемой выборки по интересующим критериям использовался метод неиерархического двухэтапного кластерного анализа. В качестве меры расстояния использовался критерий Log-правдоподобия. Число кластеров формировалось автоматически на основании заданных переменных.

Зависимость бинарных показателей (вероятности исхода, принадлежности к кластеру) от количественных и качественных показателей оценивалась с помощью бинарной логистической регрессии.

Для оценки зависимости временного фактора от наличия исхода применялся метод Каплана-Мейера. Динамика риска в зависимости от временного промежутка (безводный период) оценивалась с помощью метода регрессии Кокса.

Для предсказания исхода и 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 $<0,05$ [8].

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Эпидемиологическая характеристика преждевременных родов и динамика исходов у недоношенных детей в Алтайском крае

В 2020 году в Алтайском крае, по статистическим данным, зарегистрировано 1430 ПР, что составляет 7,3% от общего количества родов. Краевой показатель в течение последних 10 лет превышает показатель страны, что подчеркивает важность проблемы профилактики недонашивания для региона. На рисунке 3.1 представлена динамика показателя ПР в Алтайском крае и Российской Федерации с 2011 по 2020 годы.

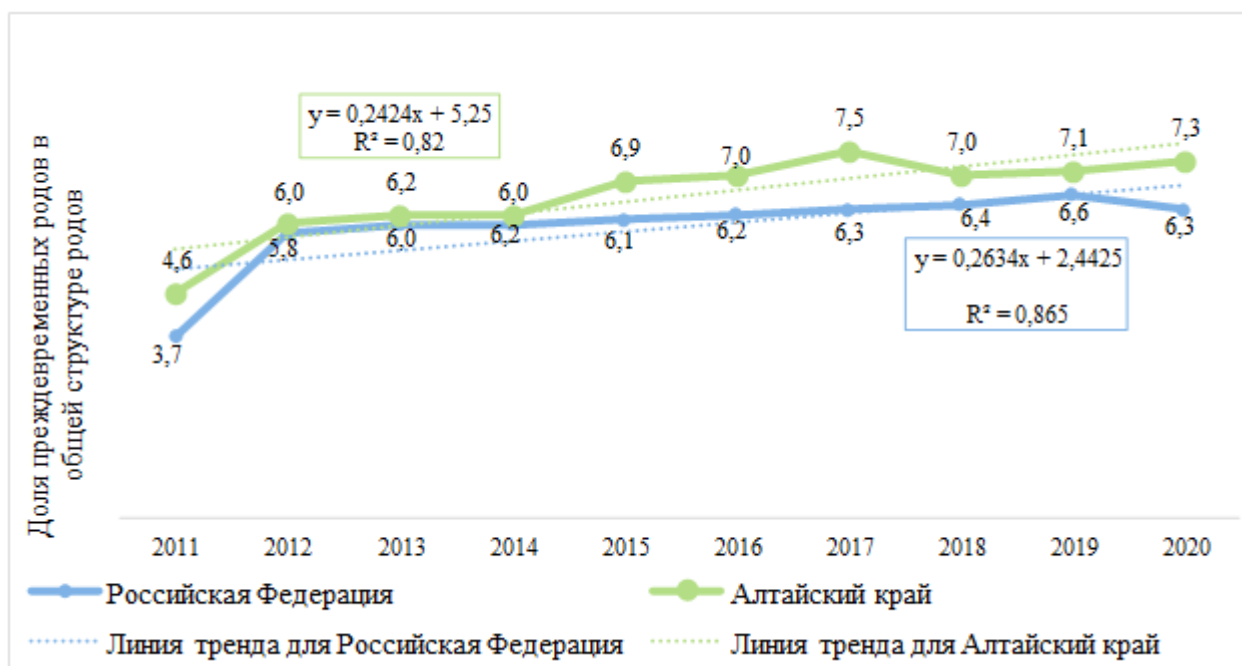


Рисунок 3.1 – Эпидемиология преждевременных родов в Алтайском крае и Российской Федерации за период 2011-2020 гг., %

Анализ данных демонстрирует, что для РФ и Алтайского края характерно стабильное увеличение доли родов до 37 недель гестации в общей структуре родоразрешений. Исходя из линейной функции тренда, возможно прогнозировать ежегодное увеличение доли ПР на 0,2-0,3%. Коэффициент аппроксимации $R^2 > 0,8$ в обоих случаях свидетельствует об удовлетворительной точности прогноза. Увеличение доли ПР с 2012 года на обоих графиках обусловлено переходом России на новые критерии живорождения.

Несколько иначе представляются данные в отношении сверхранных ПР, определенных ВОЗ в сроке 22-27,6 недель. Несмотря на тенденцию к увеличению частоты ПР, доля сверхранных родоразрешений в их структуре снижается как на уровне страны ($R^2 = 0,86$), так и региона, что является результатом риск-ориентированного подхода и своевременного использования профилактических мер, которые способствуют переводу угрожаемого контингента в более поздние сроки родоразрешения. Динамика сверхранных ПР с периода начала их статистического учета представлена на рисунке 3.2.

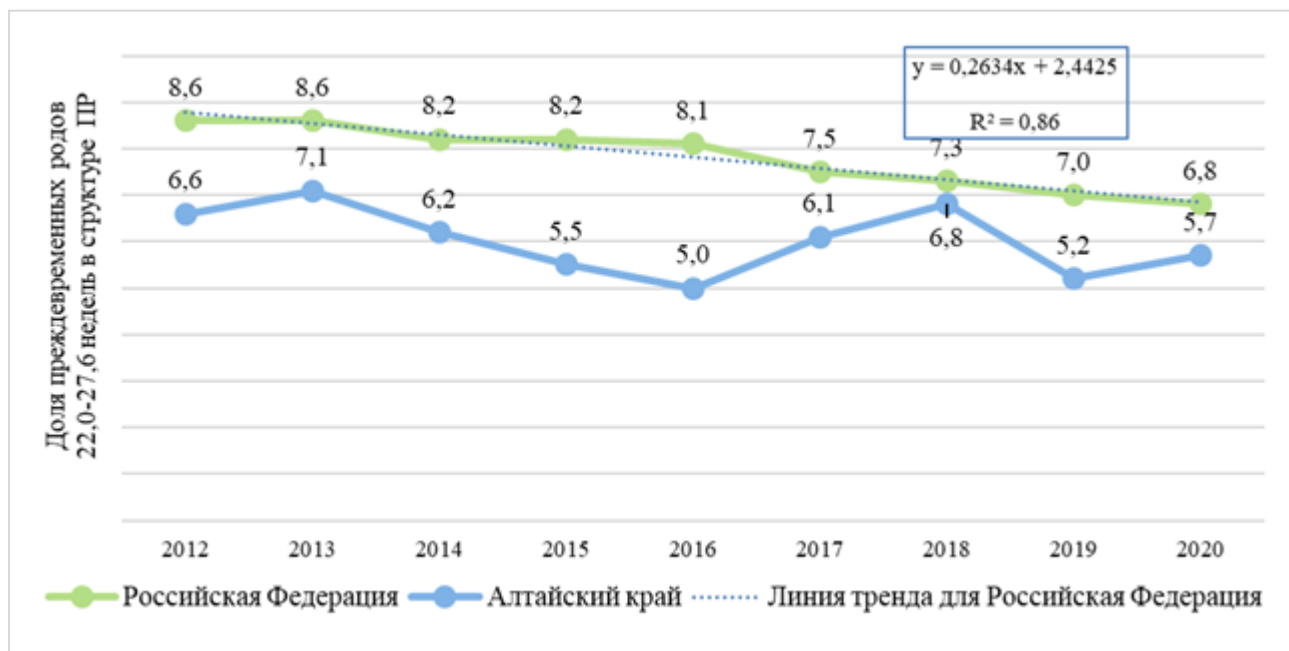


Рисунок 3.2 – Динамика доли сверхранных преждевременных родов в Алтайском крае и Российской Федерации за период 2012-2020 гг., %

Анализ данных края (рисунок 3.2) демонстрирует неравномерную динамику показателя доли сверхранных ПР с ее увеличением в 2016-2018гг. Тем не менее, данный показатель с 2012 года ниже федерального значения, что, несомненно, является положительной тенденцией, поскольку именно сверхранные ПР – основная медицинская проблема, определяющая младенческую смертность и детскую заболеваемость. В 2019 году в структуре КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» создан кабинет мониторинга беременных, угрожаемых по ПР, задачей которого является наблюдение пациенток группы высокого риска, в первую очередь, с личным анамнезом ПР. Возможно, данное организационное мероприятие позволило стабилизировать показатель сверхранных ПР в 2019-2020 году.

В структуре ПР за последние 5 лет стабильно преобладают поздние ПР (34,0-36,6 недель), что является положительным показателем для службы родовспоможения (рисунок 3.3).

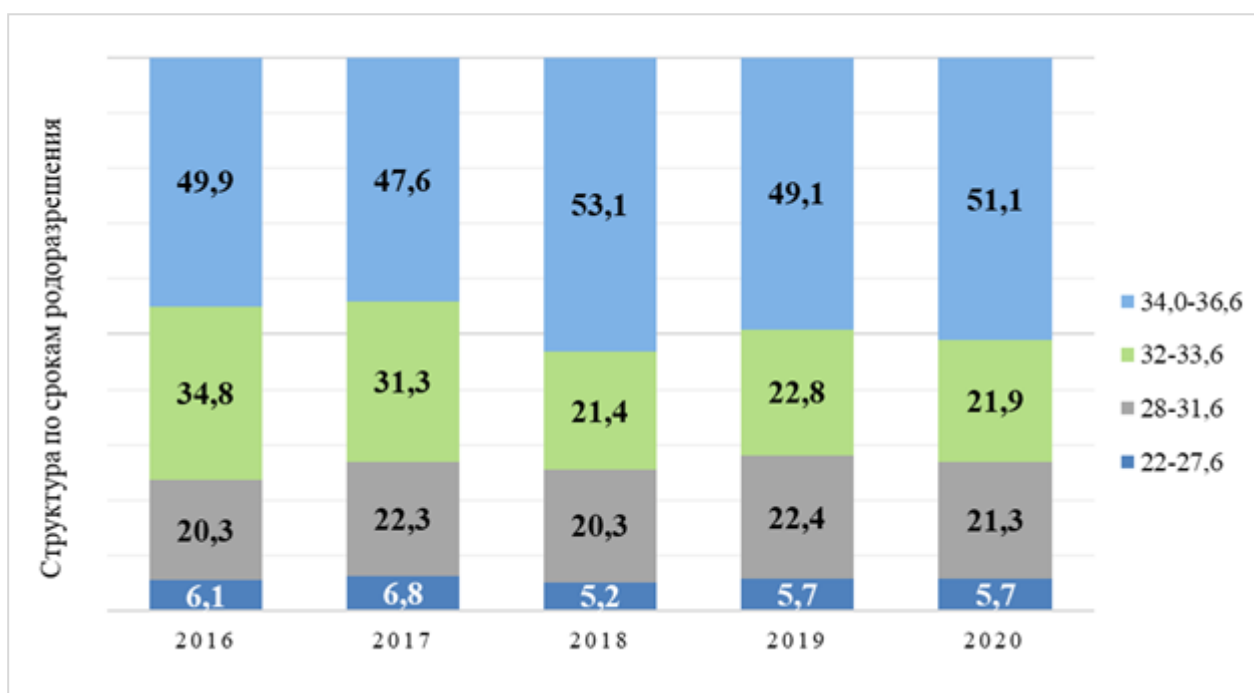


Рисунок 3.3 – Динамика структуры преждевременных родов в Алтайском крае в зависимости от сроков родоразрешения 2016-2020гг., %

С 2017 года в крае придерживаются принципа селективного переноса одного эмбриона в программах ЭКО, в связи с чем отмечается незначительное снижение доли двоен в общей структуре родоразрешений. Тем не менее, их вклад в структуру ПР края увеличивается (рисунок 3.4).

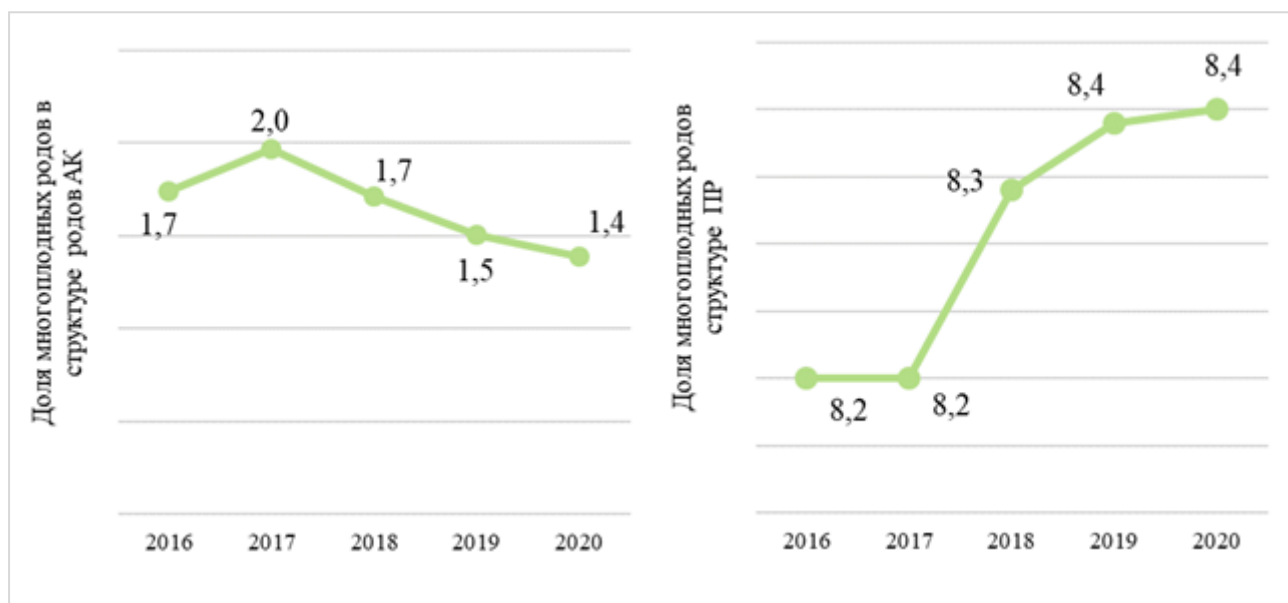


Рисунок 3.4 – Динамика многоплодных родов в Алтайском крае в 2016-2020 гг., %

Динамика клинических фенотипов отличается стабильным преобладанием спонтанных ПР, среди которых от 34,5 до 38,7% протекают по варианту ПРПО. Преобладание спонтанных ПР над индуцированными является показателем высокого качества прегравидарной подготовки и антенатального наблюдения беременных, которые позволяют избежать развития тяжелых акушерских осложнений и досрочного завершения беременности у контингента риска [100]. Соотношение в пользу спонтанных ПР характерно для большинства стран с высоким уровнем оказания медицинской помощи [171]. Клинические фенотипы ПР в Алтайском крае представлены на рисунке 3.5.

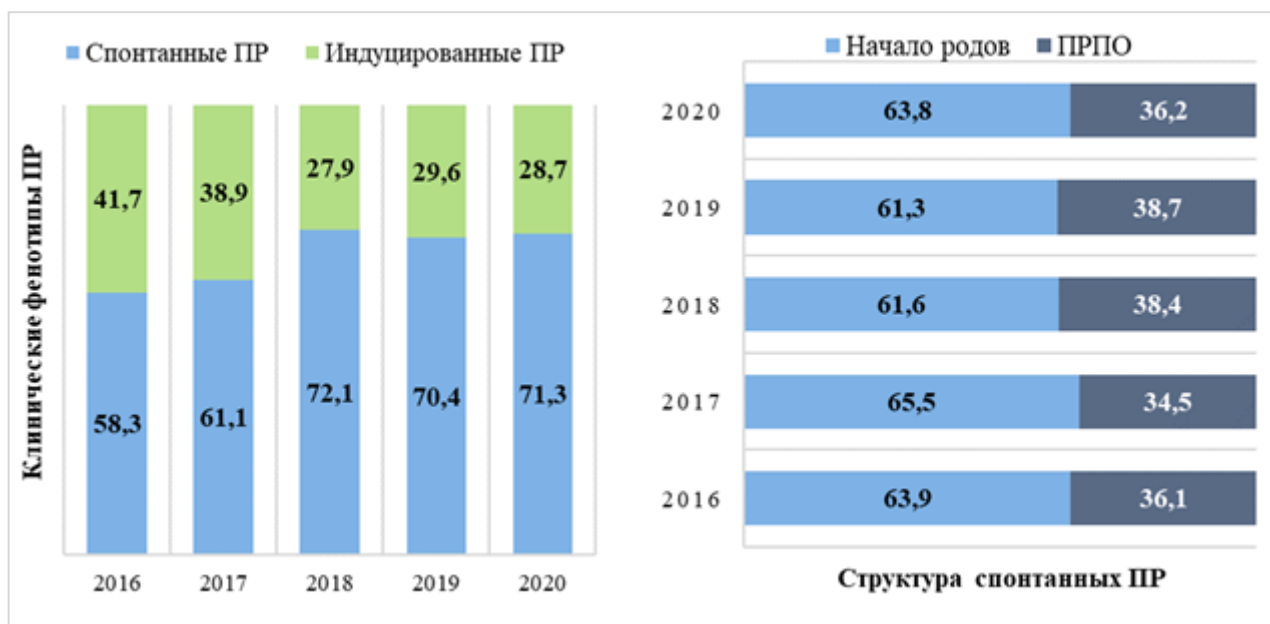


Рисунок 3.5 – Динамика клинических фенотипов преждевременных родов в Алтайском крае в 2016-2020 гг., %

Основной контингент в структуре летальности недоношенных – дети с ЭНМТ. Именно их выживаемость зависит от своевременной маршрутизации матерей и наличия современных технологий оказания помощи. Доля крайне недоношенных детей в структуре младенческой смертности имеет тенденцию к снижению, что является повсеместной тенденцией [175, 176]. Особенно значительный прирост выживаемости детей с ЭНМТ отмечен с 2018 года (темп роста – 41,7%; $p_{2017-2018}=0,003$), что связано с открытием КГБУЗ АККПЦ и концентрацией на его базе всех пациенток с ПР до 32 недель гестации, включая неонатальный трансфер недоношенных новорожденных неонатологическими реанимационными бригадами. Структура младенческой смертности в зависимости от массы тела при рождении представлена на рисунке 3.6.

Снижение младенческой смертности произошло в основном за счет снижения смертности в раннем неонатальном периоде, что является следствием повышения качества оказания реанимационной помощи недоношенным на уровне акушерских стационаров (рисунок 3.7).

В структуре перинатальных причин младенческой смертности лидируют СДР (P22-P22.9), специфичные для перинатального периода инфекционные болезни (P55-P39.9) и ВЖК (P52-P52.9). Основные причины младенческой смертности перинатального периода представлены на рисунке 3.8.

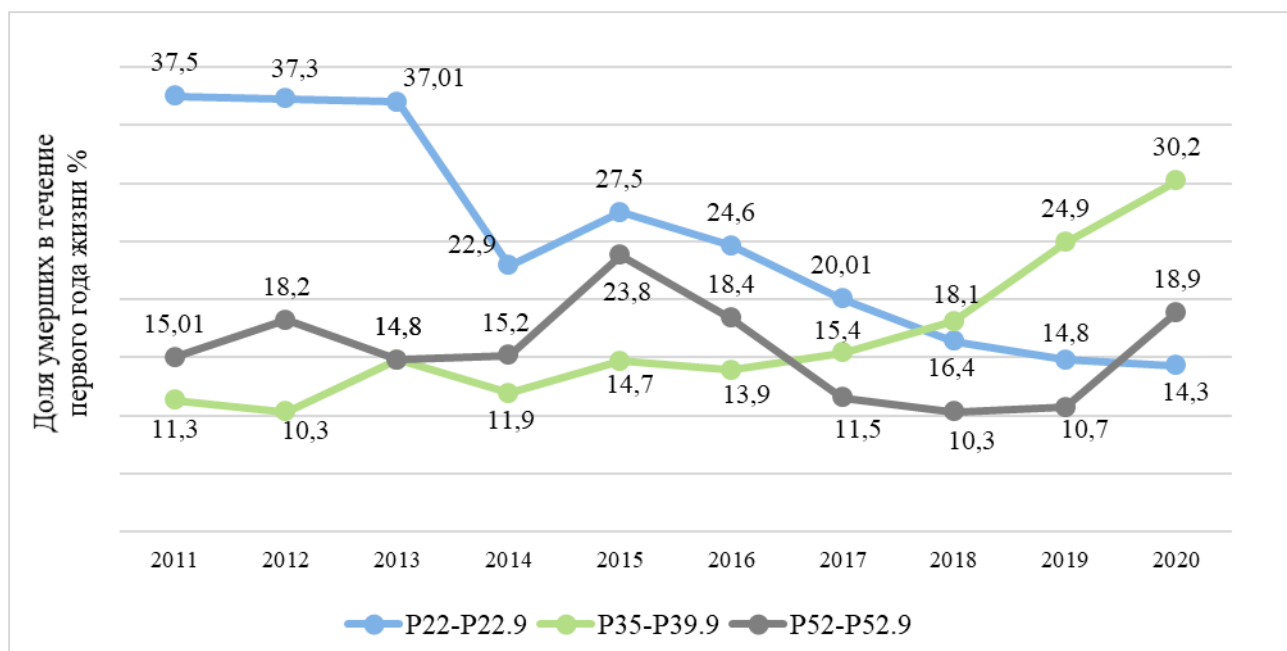


Рисунок 3.8 – Динамика основных перинатальных причин младенческой смертности в Алтайском крае в 2011-2020 гг., %

Из рисунка 3.8 видно, что доля смертности от РДС снизилась за 10-летний период практически в два раза. Однако инфекции и ВЖК остаются лидирующими в структуре и демонстрируют нестабильную динамику долей.

До 15-20% недоношенных, родившихся с массой до 1500 г., имеют инвалидность. На рисунке 3.9 изображена доля детей с ЭНМТ и ОНМТ, признанных инвалидами в возрасте до 1 года на 100 родившихся и выживших в данной весовой когорте в предыдущем году.

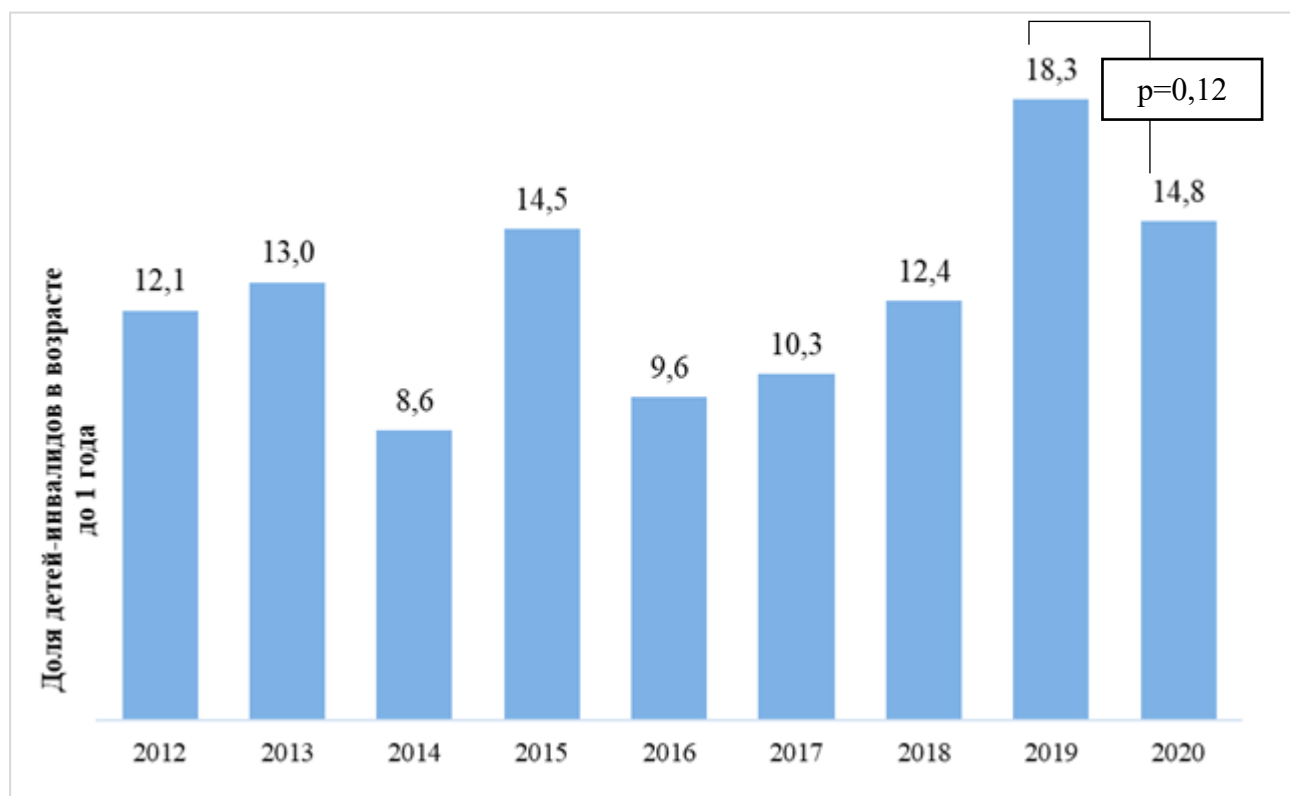


Рисунок 3.9 – Динамика инвалидности среди выживших новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ в Алтайском крае в 2012-2020 гг., %

До 2018 года частота впервые признанных инвалидами среди новорожденных с массой до 1500 г. оставалась относительно стабильной (в пределах 12-14%). С 2019 года отмечен статистически незначимый прирост доли инвалидов с 12,4% до 18,3%, что произошло на фоне роста выживаемости среди крайне недоношенных, наблюдаемого с 2018 года ($p_{2019-2020}=0,12$). Среди причин установления детской инвалидности в 68-84% случаев имеют место заболевания нервной системы и нейросенсорные расстройства.

В целом, с момента перехода на новые критерии живорождения повышение выживаемости недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ не сопровождается улучшением их качества жизни – до 15% недоношенных данной весовой категории имеют инвалидность (рисунок 3.10).

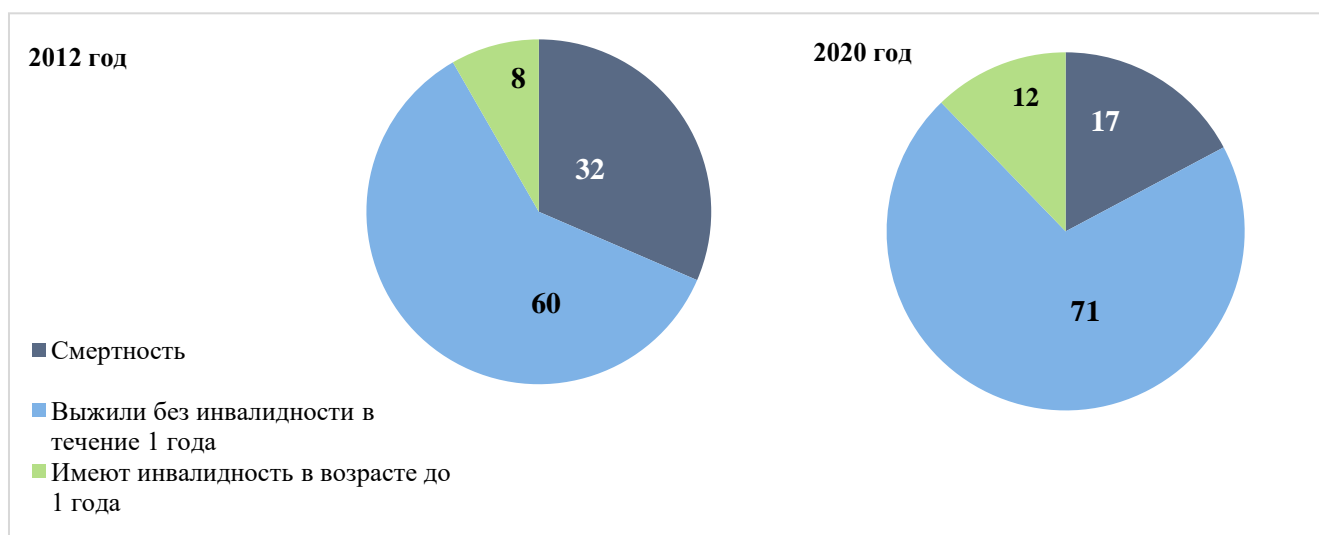


Рисунок 3.10 – Динамика исходов у недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ, %

Таким образом, частота преждевременных родов в Алтайском крае в течение последних 10 лет стабильно превышает показатель Российской Федерации. Несмотря на это, доля сверхранних ПР имеет тенденцию к снижению и остается ниже среднероссийского уровня. В структуре ПР края увеличивается доля многоплодных родов. Большая часть ПР в крае – спонтанные, из которых 34,5-38,1% инициируются ПРПО.

Младенческая смертность при ПР за последние пять лет снижается для всех гестационных периодов, особенно в сроке 22-27,6 недель, преимущественно за счет снижения летальности от РДС. Стабильно лидирующую долю в структуре смертности неонатального периода занимают инфекционные заболевания и ВЖК.

Увеличению выживаемости недоношенных не сопутствует снижение доли детей-инвалидов – до 15% выживших с ЭНМТ и ОНМТ при рождении все же имеют инвалидность за счет патологии нервной системы.

3.2 Факторы риска спонтанных преждевременных родов в сроке 26,0-33,6 недель и их динамика

3.2.1 Клинико-анамнестическая характеристика женщин со спонтанными преждевременными родами

С целью выявления факторов риска спонтанных ПР в сроке 26,0-33,6 недель проведен анализ возраста, социально-экономического статуса, соматического здоровья, репродуктивного анамнеза, течения беременности, родов и их исходов у 160 пациенток, сформировавших группу I исследования. Группа II была создана лотерейным методом из 115 пациенток со спонтанным началом срочных родов. Характеристика обследованных пациенток по возрасту на момент наступления настоящей беременности представлена в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Возрастная характеристика женщин сопоставляемых групп

Возраст	Группа I n=160		Группа II n=115		p
	абс.	%	абс.	%	
Ранний репродуктивный период (18-25 лет)	18	11,2	10	8,7	0,541
Оптимальный репродуктивный период (25-35 лет)	99	61,9	89	77,4	0,008
Поздний репродуктивный период (36-49 лет)	43	26,9	16	13,9	0,011
Средний возраст в группе (M±σ)	28,8±5,3		28,1±5,1		0,86

Как видно из таблицы 3.1, большая часть пациенток обеих групп находилась в оптимальном возрасте репродукции (25-35 лет), однако среди пациенток с ПР было больше женщин позднего репродуктивного возраста ($p=0,011$). Социально-экономический статус пациенток сопоставляемых групп представлен в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Социальный статус женщин сопоставляемых групп

Данные социального статуса	Группа I n=160		Группа II n=115		p
	абс.	%	абс.	%	
Место проживания					
Город	74	46,3	41	35,7	0,08
Село	86	53,7	74	64,3	0,08
Трудовой анамнез					
Домохозяйки	46	28,8	31	26,9	0,78
Рабочие, служащие	99	61,9	79	68,7	0,25
Учащиеся, студенты	6	3,75	1	0,9	0,24
Руководители	9	5,6	4	3,5	0,56
Уровень образования					
Неполное среднее	4	2,5	1	0,9	0,40
Полное среднее	14	8,75	9	7,8	0,82
Среднее специальное	86	53,8	54	46,9	0,69
Высшее и неполное высшее	56	35,0	51	44,4	0,13
Семейное положение					
Замужем	74	46,3	67	58,3	0,05
В незарегистрированном браке	42	26,3	32	27,8	0,78
Одинокие	44	27,5	16	13,9	0,007
Вредные привычки					
Курение	48	30,0	12	10,4	<0,001

Данные таблицы 3.2 демонстрируют, что среди родивших женщин было одинаковое количество сельских и городских жительниц. Пациентки не отличались по уровню образования и трудовому анамнезу. Однако среди женщин, родивших раньше срока, чаще отмечались пациентки, указавшие свой статус, как одинокая ($p=0,007$). Кроме того, у них чаще наблюдалась никотиновая зависимость ($p<0,001$).

Сведения о состоянии здоровья беременных в группах сравнения на момент наступления настоящей беременности представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Структура и частота соматических заболеваний у пациенток сопоставляемых групп

Патология	Группа I n=160		Группа II n=115		p
	абс.	%	абс.	%	
Хроническая артериальная гипертензия	27	16,9	14	12,1	0,31
Заболевания мочевыделительной системы	41	25,6	23	20,0	0,31
Хронические заболевания ЛОР-органов	28	17,5	6	5,2	0,002
Заболевания щитовидной железы	36	22,5	19	16,5	0,28
Ожирение	19	11,9	24	20,9	0,06
Заболевания системы пищеварения	14	8,8	8	6,9	0,66
Хронические заболевания дыхательных путей	15	9,4	4	3,5	0,08
Социально-значимые инфекции	18	11,3	2	1,8	0,002

У пациенток, родивших преждевременно, преобладали хронические заболевания ЛОР-органов и социально-значимые инфекции (ВИЧ-инфекция, туберкулез, гепатиты В и С) в отличие от пациенток, родивших в срок ($p=0,002$).

Период становления репродуктивной системы у пациенток обеих групп характеризовался идентичным средним возрастом наступления менархе – $12,7\pm 1,2$ и $13,1\pm 1,4$ лет в группах I и II соответственно ($p=0,91$). Начало половой жизни у пациенток также не различалось: $16,3\pm 1,4$ и $17,8\pm 1,7$ лет соответственно ($p=0,78$).

В гинекологическом статусе пациенток групп сравнения одинаково часто выявлялись заболевания репродуктивной сферы. Около половины пациенток имели неотягощенный гинекологический анамнез (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Гинекологический анамнез пациенток сопоставляемых групп

Нозологии	Группа I n=160		Группа II n=115		p
	абс.	%	абс.	%	
Фоновые заболевания шейки матки	43	26,9	34	29,6	0,68
Деструкция шейки матки в анамнезе	28	17,5	15	13,0	0,40
Хронические воспалительные заболевания гениталий	24	6,67	13	11,3	0,47
Миома матки	19	11,9	8	6,9	0,21
Аномалии развития гениталий	5	3,1	3	2,6	0,99
Бесплодие	18	11,3	10	8,7	0,54
Имели оперативные вмешательства на матке и придатках	9	5,6	6	5,2	0,99
Не имели гинекологических заболеваний	81	50,6	68	59,1	0,17

Акушерский анамнез женщин исследуемых групп представлен в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Сравнительная характеристика паритета и акушерского анамнеза у пациенток сопоставляемых групп

Данные акушерского анамнеза	Группа I n=160		Группа II n=115		p
	абс.	%	абс.	%	
Первородящие	65	40,6	83	72,3	<0,001
Повторнородящие	95	59,3	32	27,8	<0,001
1 роды в анамнезе	58	36,3	21	18,3	0,001
2 родов в анамнезе	32	20,0	7	6,1	0,001
3 и более родов в анамнезе	5	3,1	4	3,5	0,99
Артифициальные аборт	63	39,4	29	25,2	0,01
1 аборт в анамнезе	49	30,6	15	13,0	<0,001
2 аборта в анамнезе	10	8,7	11	9,6	0,49
3 и более абортов в анамнезе	4	2,5	3	2,6	0,99
Репродуктивные потери	32	20	12	10,4	0,03
1 самопроизвольный выкидыш в 1 триместре	19	11,9	8	6,9	0,21
2 самопроизвольных выкидыша и более в 1 триместре	13	8,1	4	3,5	0,13
Поздний самопроизвольный выкидыш	9	5,6	1	0,9	0,04
Преждевременные роды	21	13,1	4	3,5	0,005
Кесарево сечение	18	11,3	10	8,7	0,55

Как видно из таблицы 3.5, среди пациенток с ПР чаще встречались повторнородящие женщины. Акушерский анамнез в данной группе был достоверно чаще отягощен артифициальными абортами, наличием поздних самопроизвольных выкидышей. Каждая четвертая повторнородящая в группе I

уже имела случай ПР ($p=0,005$). Даже наличие одного аборта в исследуемой когорте повышало риск недонашивания ($<0,001$).

Течение предыдущих беременностей у пациенток групп сравнения представлено в таблице 3.6. Значимых отличий по акушерской патологии у повторнородящих пациенток обеих групп выявлено не было.

Таблица 3.6 – Сравнительная характеристика течения предыдущих беременностей у повторнородящих пациенток сопоставляемых групп

Анамнез акушерских осложнений	Группа I (повторнородящие) n=95		Группа II (повторнородящие) n=32		p
	абс.	%	абс.	%	
Преждевременная отслойка плаценты	5	5,2	1	3,1	0,99
Задержка роста плода	8	8,4	1	3,1	0,44
Рождение крупного ребенка (более 4 кг)	3	3,2	1	3,1	0,99
Преэклампсия	2	2,1	2	6,3	0,30
Мертворождение	5	5,2	1	3,1	0,99

Таким образом, пациентки, родившие преждевременно, по сравнению с женщинами, родившими в срок, достоверно чаще находились в позднем репродуктивном возрасте, имели хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов. Социальный статус данной когорты отличался никотиновой зависимостью, внебрачной рождаемостью и наличием социально-значимых инфекций. Акушерский анамнез пациенток с ПР был отягощен абортами, ранними репродуктивными потерями и преждевременными родами. Значимость установленных факторов риска представлена в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Установленные клинико-анамнестические факторы риска ПР

Факторы риска	Группа I n=160		Группа II n=115		χ^2	p	ОШ	95% ДИ
	абс.	%	абс.	%				
Поздний репродуктивный период (36-49 лет)	43	26,9	16	13,9	6,5	0,011	2,25	1,19-4,24
Одинокие	44	27,5	16	13,9	7,24	0,007	2,35	1,25-4,42
Курение	48	30,0	12	10,4	15,0	<0,001	3,68	1,85-7,31
Хронические заболевания ЛОР-органов	28	17,5	6	5,2	9,32	0,002	3,85	1,54-9,65
Социально-значимые инфекции	18	11,3	2	1,8	8,97	0,002	7,16	1,63-31,51
Артифициальные аборты в анамнезе	63	39,4	29	25,2	6,02	0,01	1,93	1,14-3,26
Поздний самопроизвольный выкидыш в анамнезе	9	5,6	1	0,9	4,32	0,04	6,79	0,85-54,4
Преждевременные роды в анамнезе	21	13,1	4	3,5	7,53	0,005	4,19	1,4-12,57

Данные таблицы 3.7. демонстрируют, что наибольшую значимость в качестве факторов риска имел отягощенный акушерский анамнез. Наличие ПР повышало риск последующего недонашивания беременности в 4,19 раза (95% ДИ: 1,4-12,5), позднего самопроизвольного выкидыша – в 6,79 раз (95% ДИ: 0,85-54,4). Большое значение имели факторы социального риска, в частности, наличие социально-значимых инфекций, повышающих риск ПР в 7,16 раз (95% ДИ: 1,63-37,5).

3.2.2 Факторы риска, ассоциированные с течением настоящей беременности

Факторы течения настоящей беременности, особенно наличие инфекции и акушерских осложнений, в значительной мере определяют ее исход. Для установления гестационных факторов риска проведен сравнительный анализ осложнений беременности у женщин в исследуемых группах.

Сравниваемые выборки значительно отличались по количеству многоплодных беременностей, которые наблюдались у 16 (10%) и 2 (1,7%) пациенток в группах I и II соответственно ($p=0,005$). Учитывая, что многоплодная беременность является доказанным фактором риска осложненного течения беременности, на данном этапе исследования пациентки с многоплодием были исключены из анализа. Характеристика течения беременности в исследуемых группах одноплодных беременностей представлена в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Заболевания и состояния, осложняющие течение беременности у женщин сопоставляемых групп

Факторы настоящей беременности	Группа I n=144		Группа II n=113		p
	абс.	%	абс.	%	
ЭКО	9	6,3	1	0,9	0,04
Рвота беременных средней и тяжелой степени	6	4,2	9	7,9	0,28
Кровотечение в 1 триместре	27	18,8	19	16,8	0,74
Инвазивная пренатальная диагностика	7	4,9	0	0	0,02
ИЦН	42	29,2	2	0,02	<0,001
Вагинит/бактериальный вагиноз	85	59,0	21	18,6	<0,001
Бактериурия	31	21,5	17	15,0	0,20
Гестационный пиелонефрит	12	8,3	6	5,3	0,46

В группе пациенток с ПР было отмечено большее число одноплодных беременностей, наступивших в результате ЭКО ($p=0,04$). Течение беременности при недонашивании чаще осложнялось ИЦН ($p<0,001$). У половины пациенток с ПР при микроскопии вагинального мазка были выявлены признаки вагинита или бактериального вагиноза.

При обследовании 80 пациенток группы I более чувствительным методом real-time ПЦР было установлено, что состояние нормоценоза отмечалось лишь у 23,7% беременных, в то время как выраженный дисбиоз отмечался более чем у половины обследуемых. Из обследуемой группы у 45 пациенток имел место ПРПО, у 35 – спонтанное начало родов. Данные о состоянии вагинального микробиоценоза, оцененного методом ПЦР, представлены на рисунке 3.11.

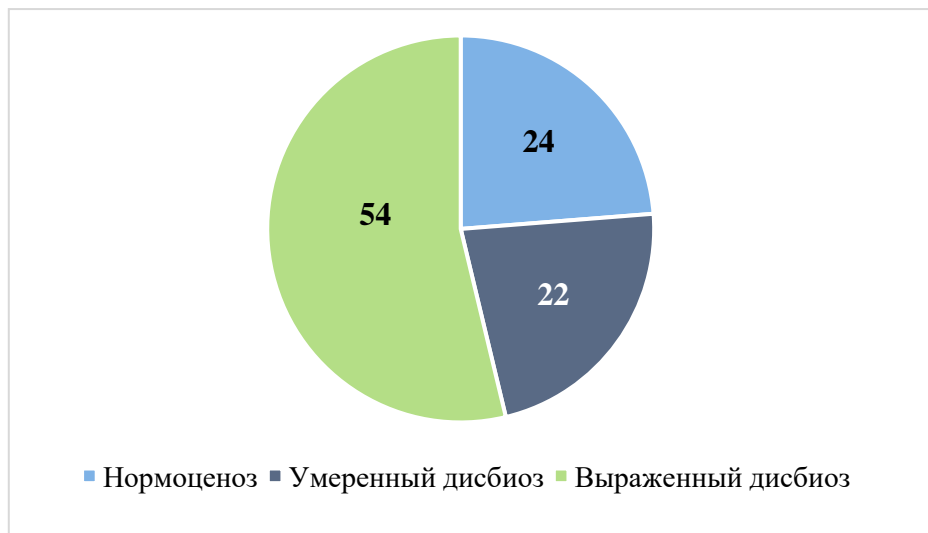


Рисунок 3.11– Состояние микробиоценоза влагалища у пациенток с ПР, %

Семь пациенток группы I подверглись процедуре инвазивной пренатальной диагностики (ИПД) (2 случая кордоцентеза, 5 – биопсия ворсин хориона) по поводу высокого риска хромосомной патологии плода ($p=0,02$). В пяти случаях высокий риск был установлен на основе данных комбинированного скрининга I триместра, в двух случаях – на основе УЗ-параметров второго пренатального скрининга. У шести пациенток, подвергшихся ИПД, имел место ПРПО, у одной – спонтанное начало родов.

Поскольку объектом исследования были пациентки со спонтанными (не индуцированными) ПР, УЗИ фето-плацентарного комплекса не выявило серьезной патологии. Однако у пациенток группы I чаще обнаруживались ретрохориальные гематомы в I триместре ($p=0,01$). Результаты представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Данные ультразвукового исследования плодово-плацентарного комплекса в сопоставляемых группах

УЗИ-маркер	Группа I n=144		Группа II n=113		p
	абс.	%	абс.	%	
I триместр					
Предлежание хориона	47	32,6	45	39,8	0,24
Ретрохориальная гематома	15	10,4	2	1,8	0,005
II триместр					
Гемодинамические нарушения IA тип	35	24,3	29	25,7	0,88
Ретроплацентарная/ субамниальная гематома	5	3,5	1	0,9	0,23
III триместр					
Гемодинамические нарушения IA тип	31	21,5	21	18,6	0,64
Гемодинамические нарушения IB тип	2	1,4	1	0,9	0,99
Многоводие	8	5,6	5	4,4	0,78
Маловодие	5	3,5	1	0,9	0,23

Таким образом, нами установлены гравидарные факторы риска спонтанных ПР: беременность в результате ЭКО, многоплодие, наличие инвазивной пренатальной диагностики, ретрохориальная гематома в первом триместре, истмико-цервикальная недостаточность, а также инфекции половых путей. Наличие двойни повышало риск преждевременных родов в 6,28 раз (95% ДИ:

1,41-27,87). Степень влияния гестационных факторов риска представлена в таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Гестационные факторы риска ПР

Факторы риска	Группа I n=144		Группа II n=113		χ^2	p	ОШ	95% ДИ
	абс.	%	абс.	%				
ЭКО	9	6,3	1	0,9	4,87	0,04	7,47	0,93- 59,84
ИЦН	42	29,2	2	1,8	33,49	<0,001	22,85	5,39- 96,82
Вагинит/ бактериальный вагиноз	85	59,0	21	18,6	42,74	<0,001	6,31	3,54- 11,26
Ретрохориальная гематома	15	10,4	2	1,8	7,66	0,005	6,45	1,44- 28,84

Таблица 3.10. наглядно показывает, что максимально повышало риск ПР наличие ИЦН (ОШ=22,85; 95% ДИ 5,39-96,82). Беременность в результате ЭКО увеличивала шанс недонашивания в 7,47 раз.

Для формирования клинико-anamnestического портрета женщин с ПР решено исследовать выборку пациенток группы I по установленным факторам на наличие сходных подгрупп. Для этой цели применен двухэтапный кластерный анализ. В качестве кластерообразующих признаков заданы выявленные нами клинико-anamnestические и гестационные факторы риска. Группа обследуемых автоматически была разделена на три кластера. В классификации имели значимость следующие факторы: наличие вагинита/бактериального вагиноза, ИЦН, возраст и паритет. Силуэтная мера связанности составила 0,4, что соответствует среднему качеству кластеров. В первый наибольший кластер вошло

38,8% (n=62) пациентов. Во второй – 55 пациенток (34,3% от обследованных). В третий, наименьший по размеру кластер, вошли 43 пациентки (26,9%). Характеристика кластеров по изучаемым факторам риска представлена в таблице 3.11. Факторы расположены по степени значимости для кластерообразования.

Таблица 3.11 – Сравнение кластеров по выявленным кластероформирующим факторам

Кластерообразующий фактор	Группа I (n=160), кластеры						P
	кластер 1 (n=62)		кластер 2 (n=55)		кластер 3 (n=43)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Вагинит/ бактериальный вагиноз	62	100	0	0	23	53,4	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
ИЦН	9	14,5	0	0	43	100	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Средний возраст в кластере (стандартизированное среднее)	26,98		27,13		31,09		$p_{1-2}=0,67$ $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,03$
Повторнородящие	29	47	31	56,3	35	81,4	$p_{1-2}=0,36$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,009$
Из них с ПР в анамнезе	5	8,1	2	3,6	14	32,5	$p_{1-2}=0,45$ $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}<0,001$
Примечание – различия считать статистически значимыми при $p<0,0125$ (с учетом поправки на множественность сравнений Бонферрони).							

Для пациенток первого и второго кластера было характерно начало родов по типу ПРПО ($p_{1-2}=0,41$; $p_{1-3}=0,003$; $p_{2-3}=0,04$), в то время как у пациенток третьего кластера с наличием ИЦН и анамнезом преждевременных родов роды, как правило, начинались с развития спонтанных маточных сокращений. Доля каждого фенотипа ПР в структуре кластера представлена на рисунке 3.12.

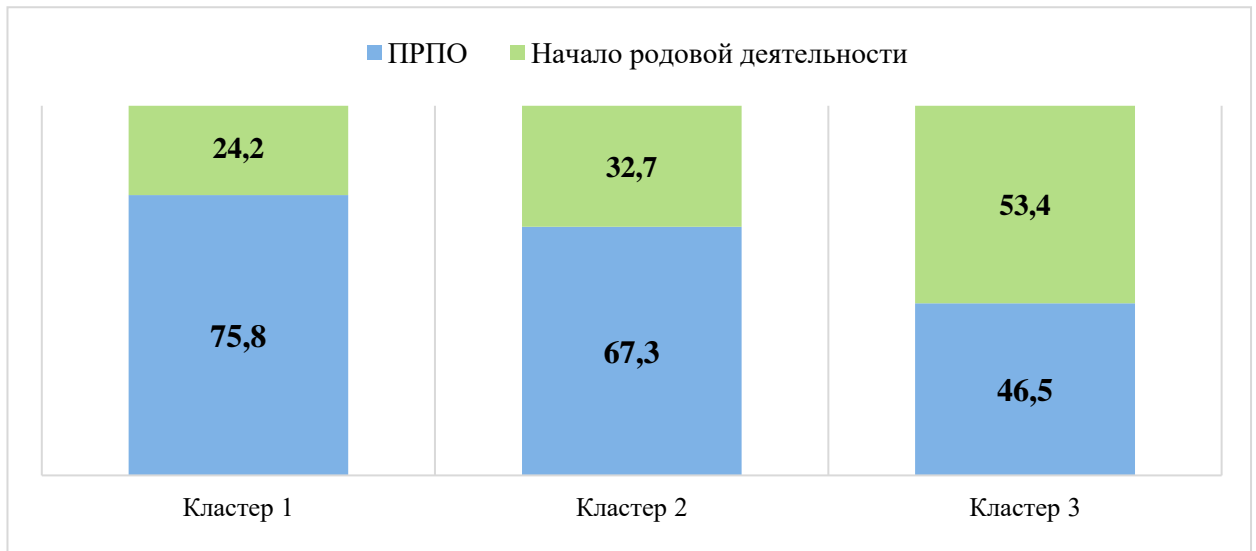


Рисунок 3.12 – Фенотипы ПР в полученных кластерах пациентов, %

Таким образом, в гетерогенной структуре пациенток с ПР кластерный анализ выделил три категории. У первой (кластер 1) – ПР ассоциированы с инфекцией половых путей, как правило, без анамнеза ПР. ИЦН у данной группы выявлялась лишь в 14,5% случаев. Иная категория (кластер 3) отличается более старшим возрастом и высоким паритетом, личным анамнезом ПР. Основной патогенетической основой недонашивания у них является ИЦН, как в сочетании с инфекцией, так и без таковой. Третья выделенная категория пациенток (кластер 2) не имела значимых факторов риска и состояла из женщин оптимального репродуктивного возраста, без признаков вагинальной инфекции, отягощенного анамнеза и ИЦН. Данный кластер составил одну треть от обследуемой когорты и демонстрирует, что значительная доля ПР не подлежит прогнозированию и в их генезе имеют место иные неизученные механизмы.

3.2.3 Анализ динамики факторов риска спонтанных преждевременных родов у жительниц Алтайского края за 10 лет

Для оценки динамики факторов риска за последние 10 лет проведен сравнительный анализ пациенток группы I и группы III, родоразрешенных в разный период времени с интервалом 10 лет. Сравнение проводилось по установленным клинико-anamнестическим факторам риска и факторам течения беременности. Результаты анализа представлены таблице 3.12.

Таблица 3.12 – Динамика факторов риска спонтанных преждевременных родов за 10-летний период

Факторы риска	Группа I (n=160/144*)		Группа III (n=186/178*)		p
	абс.	%	абс.	%	
Поздний репродуктивный период (36-49 лет)	43	26,9	21	11,2	<0,001
Одинокие	44	27,5	19	10,2	<0,001
Курение	48	30,0	38	20,4	0,05
Хронические заболевания ЛОР-органов	28	17,5	42	22,6	0,28
Социально-значимые инфекции	18	11,3	24	12,9	0,74
Артифициальные аборты	63	39,4	78	41,9	0,66
Поздний самопроизвольный выкидыш	9	5,6	11	5,9	0,99
Преждевременные роды	21	13,1	18	9,7	0,31
Двойня	16	10,0	8	4,3	0,004
ЭКО*	9	5,6	4	2,2	0,04
Инвазивная пренатальная диагностика*	7	4,9	1	0,6	0,03

Продолжение таблицы 3.12

Факторы риска	Группа I (n=160/144*)		Группа III (n=186/178*)		p
	абс.	%	абс.	%	
ИЦН*	42	29,2	34	19,1	0,04
Вагинит/бактериальный вагиноз*	85	59,0	32	17,9	<0,001
Ретрохориальная гематома*	15	10,4	10	5,6	0,14
Примечание – * – рассчитано для одноплодных беременностей.					

Анализ динамики факторов риска ПР демонстрирует значительное изменение контингента пациенток с ПР. За 10-летний период (с 2011-2012 гг.) увеличилось количество одиноких пациенток позднего репродуктивного возраста со сниженной фертильностью (ЭКО). Чаще у пациенток, родивших в 2019-2020 гг., во время беременности диагностированы двойни и нарушения микробиоценоза влагалища в сочетании с ИЦН.

3.3 Особенности течения родов и послеродового периода при различных клинических фенотипах спонтанных преждевременных родов

На следующем этапе исследования нами была проведена оценка течения родового акта и исходов для плода в зависимости от клинического фенотипа ПР. Для этого исследуемая группа пациенток со спонтанными ПР и одноплодной беременностью (группа I, n=144) была разделена на 2 подгруппы: подгруппа IA – пациентки с ПРПО и началом родовой деятельности не ранее, чем через 24 часа от излития околоплодных вод (n=93) и подгруппа IB – пациентки со спонтанным началом родов при целом плодном пузыре (n=51).

Медиана возраста родильниц подгруппы IA составила 29,1 (27,5; 30,2) лет, подгруппы IB – 27,3 (24,9; 30,3) лет ($p=0,07$). Сроки родоразрешения были сопоставимы: 32,1 (29,6; 31,5) недель и 32,5 (30,5; 32,4) недель у женщин подгрупп IA, IB соответственно ($p=0,84$). Медиана длительности безводного периода у родильниц подгруппы с ПРПО составила 107,9 (79,9; 135,9) часов.

Пациентки с ПРПО (подгруппа IA) чаще родоразрешались абдоминальным путем ($p=0,002$). Кесарево сечение было выполнено 22 (23,7%) пациенткам с ПРПО и только двоим из подгруппы IB (3,9%). В обоих случаях операции обусловлены тазовым предлежанием недоношенного плода. Спектр показаний к оперативному родоразрешению у пациенток с ПРПО представлен на рисунке 3.13.



Рисунок 3.13 – Показания к кесареву сечению у пациенток с ПРПО, %

Одинаково часто у рожениц подгруппы IA и IB роды были стремительными: у 14 (15,1%) и у 7 (13,7%) женщин соответственно ($p=0,99$). Других форм аномалий родового акта не наблюдалось. Эпидуральная анестезия чаще использовалась у пациенток подгруппы IA (47/50,5%), чем у пациенток подгруппы IB (15/29,4%) ($p=0,02$). Рутинная эпизиотомия не применялась.

Хорионамнионит в родах имел место у 15 (16,1%) пациенток с ПРПО. Шесть из них были родоразрешены путем кесарева сечения до начала родовой деятельности. В остальных случаях хорионамнионит диагностирован в родах, которые завершились естественным путем. У пациенток подгруппы IV зафиксировано 6 случаев (11,7%) хорионамнионита в родах ($p=0,62$).

Третий период родов и ранний послеродовой период у большинства пациенток был неосложненным (таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Осложнения III периода родов и послеродового периода у пациенток сравниваемых групп

Осложнения	Подгруппа IA (n=93)		Подгруппа IV (n=51)		p
	абс.	%	абс.	%	
Плотное прикрепление плаценты	8	8,6	3	5,8	0,74
Разрыв промежности I-II степени	12	12,9	10	19,6	0,33
Послеродовое кровотечение	2	2,1	0	0	0,53
Субинволюция матки	6	6,4	3	5,8	1,00

Статистической связи между наличием хорионамнионита в родах и субинволюцией матки в послеродовом периоде не выявлено ($p=0,75$).

Таким образом, течение родов и послеродового периода не имело значимых различий в зависимости от клинического варианта ПР за исключением бóльшей частоты абдоминальных родоразрешений при ПРПО. В половине случаев показанием к абдоминальному родоразрешению послужил хорионамнионит до начала родов и признаки антенатального дистресса плода по данным КТГ. Несмотря на наличие длительного безводного периода, пациентки с ПРПО не отличались более высокой частотой клинического хорионамнионита и послеродовых осложнений от пациенток со спонтанными родами при целом плодном пузыре.

3.4 Анализ перинатальных исходов в зависимости от клинического фенотипа спонтанных преждевременных родов

Для оценки риска, связанного с выжидательной тактикой ведения на фоне длительного безводного промежутка, нами проведена сравнительная оценка течения неонатального и постнеонатального периода при различных фенотипах ПР. В раннем неонатальном периоде все дети имели патологию, ассоциированную с недоношенностью, а также сочетание нескольких заболеваний. У всех выявлялась церебральная ишемия различной степени тяжести, у большей части детей отмечался РДС. Оценка степени тяжести дыхательной недостаточности по шкале Сильверман представлена в таблице 3.14.

Таблица 3.14 – Оценка новорожденных по шкале Сильверман

Показатель оценки по шкале Сильверман	Подгруппа IA (n=93)		Подгруппа IB (n=51)		p
	абс.	%	абс.	%	
8-10 баллов	8	8,6	14	27,4	0,004
7-6 баллов	47	50,5	22	43,1	0,49
4-5 баллов	31	33,3	10	19,6	0,09
1-3 балла	7	7,5	5	9,8	0,75

При рождении более половины недоношенных имели оценку по шкале Сильверман 7 баллов и выше, что соответствовало дыхательной недостаточности 2-3 степени, однако оценка в 8-10 баллов чаще наблюдалась у пациенток со спонтанным началом родов, чем при ПРПО. Следует отметить, что всем пациенткам с ПРПО проводилась антенатальная профилактика РДС: 86/93 (92,4%) – получили полную схему лечения. Из пациенток со спонтанными родами лишь 21/51 (41,2%) получили полную схему профилактики в связи с длительной

угрозой ПР. Наряду с профилактикой РДС, пациенткам с ПРПО проводилась нейропротективная терапия сульфатом магния, что имело значение для ближайших неврологических исходов. Тяжесть поражения центральной нервной системы представлена в таблице 3.15.

Таблица 3.15 – Патология центральной нервной системы у недоношенных новорожденных

Показатель	Подгруппа IA (n=93)		Подгруппа IB (n=51)		p
	абс.	%	абс.	%	
Церебральная ишемия легкой и средней степени	67	72,0	31	60,8	0,19
Церебральная ишемия тяжелой степени	26	27,9	20	39,2	0,19
ВЖК 1-2 степени	8	8,6	11	21,6	0,04
ВЖК 3-4 степени	1	1,1	1	1,9	0,99
ПВЛ	5	5,3	1	1,9	0,42

Новорожденные от матерей исследуемых подгрупп имели сопоставимую частоту тяжелой церебральной ишемии. Однако в подгруппе детей IB значимо чаще чем в подгруппе I A диагностировались ВЖК 1-2 степени (21,6 и 8,6%, $p=0,04$). Частота грубой патологии (ВЖК 3-4 степени и перивентрикулярной лейкомаляции) у новорожденных не отличалась в зависимости от варианта ПР. Сравнительная оценка новорожденных исследуемых подгрупп по прочим болезням недоношенности представлена в таблице 3.16.

Из таблицы 3.16 видно, что по другим патологиям неонатального периода отличий у новорожденных подгрупп не отмечалось.

Таблица 3.16 – Сравнительная оценка новорожденных исследуемых подгрупп по прочим болезням недоношенности

Показатель	Подгруппа IA (n=93)		Подгруппа IB (n=51)		p
	абс.	%	абс.	%	
БЛД	2	2,1	2	3,9	0,61
Врожденная пневмония	7	7,5	5	9,8	0,75
Неонатальный сепсис	1	1,1	0	0	1,00
Конъюгационная гипербилирубинемия	53	56,9	32	62,7	0,59
Анемия тяжелой степени	3	3,2	3	5,9	0,67
НЭК	1	1,1	2	3,9	0,29
РН недоношенных	5	5,3	2	3,9	0,99

В подгруппе IA имел место случай раннего неонатального сепсиса, ассоциированный с β -гемолитическим стрептококком, закончившийся летально в возрасте 23 суток. Других случаев смертности в исследуемых подгруппах не было. Исходы неонатального периода представлены в таблице 3.17.

Таблица 3.17 – Обобщенные исходы неонатального периода у новорожденных сравниваемых подгрупп

Показатель	Подгруппа IA (n=93)		Подгруппа IB (n=51)		p
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Длительность нахождения на ИВЛ	2,65	1,00-3,25	2,5	1,25-6,25	0,77
Длительность лечения в ОРИТн	4,5	2,0-8,25	7,0	3,75-10,25	0,86
Длительность госпитализации	25,5	16,0-40,0	21,5	16,75-41,0	0,56

В целом длительность инвазивной вентиляции легких, лечения в ОРИТн и общая продолжительность госпитализации новорожденных от матерей обеих подгрупп была сопоставима (таблица 3.17).

Данные катамнеза к возрасту одного года жизни были доступны для 87 новорожденных подгруппы IA и 44 детей подгруппы IB. Они представлены в таблице 3.18.

Таблица 3.18 – Данные катамнеза недоношенных от матерей исследуемых подгрупп

Показатель	Подгруппа IA (n=87)		Подгруппа IB (n=44)		p
	абс.	%	абс.	%	
Наличие инвалидности	4	4,6	0	0	0,29
Нервно-психическое развитие по возрасту	56	64,4	27	61,4	0,85
Задержка нервно-психического развития	31	35,6	17	38,6	0,85
Задержка моторного развития	12	13,8	8	18,2	0,61
Низкое физическое развитие	24	27,6	16	36,4	0,32
Среднее гармоничное развитие	49	56,3	23	52,3	0,71
Физическое развитие выше среднего	14	16,1	5	11,4	0,44

Данные таблицы 3.18 свидетельствуют, что отдаленные исходы у недоношенных детей от матерей с различными вариантами начала спонтанных ПР были сопоставимы. Имели инвалидность 4 детей в подгруппе IA: трое – с диагнозом ДЦП, один ребенок - с нейросенсорной тугоухостью III-IV степени. Половина детей имели задержку моторного или нервно-психического развития, которая может реализоваться в стойкие нарушения в последующем, вплоть до инвалидности в более отдаленном катамнезе.

Таким образом, анализ ближайших и отдаленных последствий недоношенности у матерей с различными клиническими фенотипами спонтанных ПР в сроке 26,0-33,6 недель продемонстрировал, что у недоношенных детей от матерей подгруппы 1А ранний неонатальный период протекает с меньшей частотой тяжелого РДС и ВЖК. Это может быть связано как с достижением большей зрелости плода за счет пролонгирования беременности, так и с возможностью антенатальной профилактики дыхательных расстройств и нейропротективной терапии.

Наличие длительного безводного периода не увеличивает частоту перинатальных инфекций. У новорожденных подгруппы 1В ранний неонатальный период протекал более остро, но его течение было скомпенсировано и не сказалось на продолжительности лечения в отделении интенсивной терапии и длительности госпитализации в целом. К возрасту одного года значимых отличий в состоянии здоровья у детей исследуемых подгрупп не выявлено. Одна треть детей подгруппы 1А и подгруппы 1В к возрасту одного года имела задержку нервно-психического развития. Окончательный прогноз для новорожденных возможно оценить только при более длительном катамнестическом наблюдении.

3.5 Особенности последа при различных клинических фенотипах спонтанных преждевременных родов

Неосложненное течение беременности и рождение здорового новорожденного – результат эффективного взаимодействия системы «мать-плацента-плод». Недонашивание беременности имеет патоморфологические предпосылки, обусловленные как первичной плацентарной недостаточностью, так иммунным и инфекционным факторами [16, 38]. При анализе течения родов на предыдущем этапе нами получены данные о сопоставимой частоте клинического хориоамнионита и послеродовых осложнений у пациенток с ПРПО, что потребовало патоморфологического и ИГХ-исследования последа.

3.5.1 Патоморфологическая характеристика последов при различных клинических фенотипах преждевременных родов

Нами проанализированы результаты патоморфологического исследования последа у 71 пациентки подгруппы IA и 22 из подгруппы IB, и оценена частота гистологически подтвержденных форм его инфекционного поражения.

В ходе макроскопического исследования последа установлено, что средняя масса плаценты и ППК в группах сравнения не отличались и соответствовали нормативам для срока гестации. Данные макроскопического исследования последов представлены в таблице 3.19.

Таблица 3.19 – Характеристика макроскопического исследования последа при различных фенотипах спонтанных преждевременных родов

Параметр	Исследуемые подгруппы				p
	подгруппа IA, n=71		подгруппа IB, n=22		
	абс./Ме	%/Q1-Q3	абс.	%/Q1-Q3	
Масса плаценты	360	348,9-383,6	380	344,6; 459,9	0,76
ППК	0,25	0,23-0,27	0,25	0,21-0,25	0,99
Рассыпной тип кровоснабжения	48	67,6	11	50,0	0,20
Магистральный тип кровоснабжения	23	32,4	11	50,0	0,20
Аномалии плаценты	9	12,7	4	18,2	0,49
Аномалии прикрепления пуповины	5	7,0	1	4,5	0,99

Аномалии прикрепления пуповины (краевое, оболочечное) и аномалии развития плаценты (плацента, окруженная ободком или валиком, двухдолевая плацента, гипоплазия плаценты) встречались одинаково часто. Результаты микроскопии последа представлены в таблице 3.20.

Таблица 3.20 – Характеристика микроскопического исследования последа при различных фенотипах спонтанных преждевременных родов

Параметр	Исследуемые подгруппы				p
	подгруппа IA, n=71		подгруппа IB, n=22		
	абс.	%	абс.	%	
Сосудистые процессы в плаценте	59	83,1	20	90,9	0,51
Материнские стромально-сосудистые поражения	18	25,3	2	9,1	0,16
Плодные стромально-сосудистые поражения	59	83,1	21	95,4	0,67
Нарушение целостности плодного кровотока	48	69,0	12	54,5	0,35
Дизморфизм ворсин	46	64,8	12	54,5	0,31
Преждевременное созревание ворсин	36	50,7	8	36,3	0,28
Замедленное созревание ворсин	53	74,6	11	50	0,41
Распространенные афункциональные зоны	17	23,9	8	36,4	0,27
Синцитиальная реакция на гипоксию	28	39,4	9	40,9	0,9
Иммуновоспалительные процессы	26	36,6	4	18,2	0,13
Признаки восходящего инфицирования	55	77,5	11	50	0,02
Признаки гематогенного инфицирования	7	9,9	1	4,5	0,68
Гистологические формы воспалительного процесса:					
Мембранит	35	49,3	7	31,8	0,22

Продолжение таблицы 3.20

Параметр	Исследуемые подгруппы				p
	подгруппа IA, n=71		подгруппа IB, n=22		
	абс.	%	абс.	%	
Интервиллузит	21	29,6	3	13,6	0,17
Хориодецидуит	24	33,8	7	31,8	0,9
Хорионамнионит	7	10,1	1	4,5	0,67
Фуникулит	18	25,4	1	4,5	0,03
Васкулит (флебит) пуповины	3	4,2	2	9,1	0,59

Признаки инфицирования последа за счет восходящего пути значимо чаще наблюдались у пациенток с ПРПО, чем при спонтанном начале родов ($p=0,02$), что является известным фактом [104]. В последах родильниц с ПРПО чаще обнаруживался фуникулит ($p=0,03$), во всех случаях сочетающийся с мембранитом, подтверждая восходящий путь инфицирования [38].

При морфологическом исследовании плацент более чем у половины исследуемых были выявлены нарушения дифференцировки ворсин как по типу ускоренного, так и замедленного созревания. Обнаружены признаки недостаточности материнского или плодного кровотока с формированием афункциональных зон. Оценка инволютивно-дистрофических процессов не выявила значимых отличий между удельным объёмом кальцинатов и участков тромбоза межворсинчатых пространств между группами.

Более чем у 80% пациенток обеих подгрупп отмечены признаки хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности на фоне слабых компенсаторно-приспособительных реакций. Функциональное состояние плацентарного комплекса и выраженность компенсаторно-приспособительных реакций представлены на рисунке 3.14.

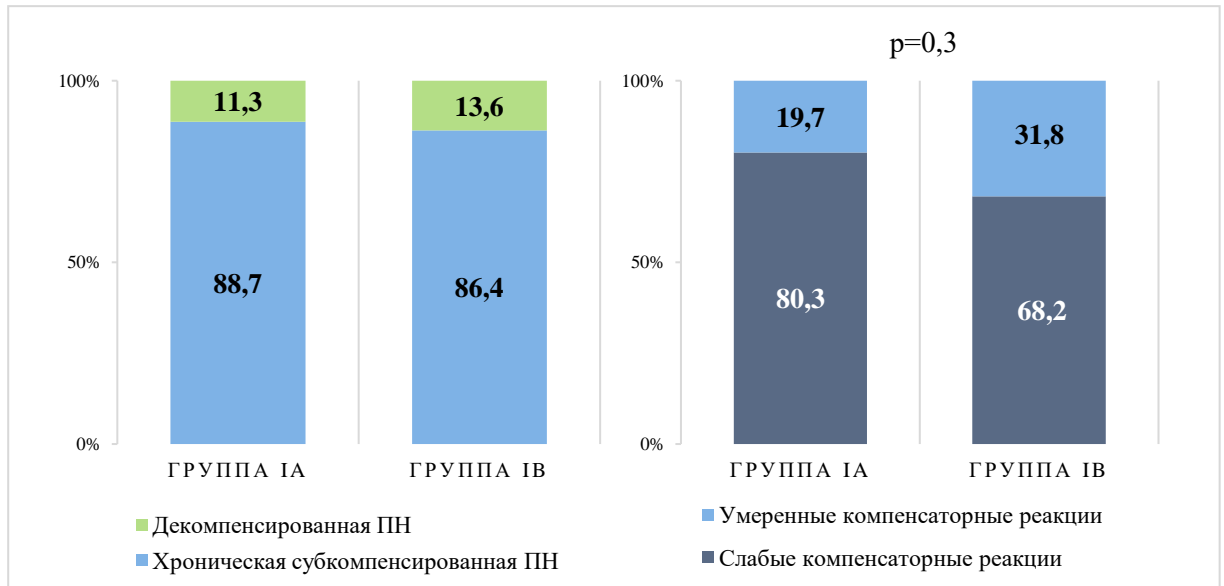


Рисунок 3.14 – Характеристика плаценты по классификации В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельниковой в зависимости от фенотипа ПР, %

Среди 45 пациенток с ПРПО, обследованных методом real-time ПЦР на наличие вагинального дисбиоза, не выявлено отличий в частоте восходящего инфицирования при нарушенном микробиоме влагалища и нормоценозе. Возможно, это связано с использованием антибактериальной терапии при ПРПО. Состояние вагинального микробиома в зависимости от наличия инфицирования последа представлено на рисунке 3.15.

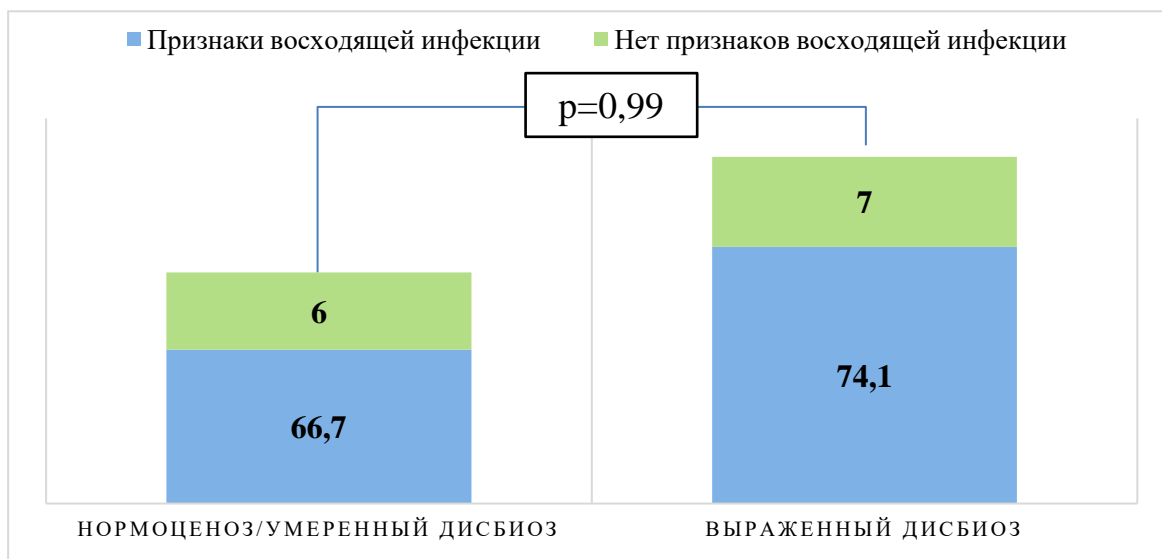


Рисунок 3.15 – Взаимосвязь состояния микробиоценоза влагалища и инфекции последа, %

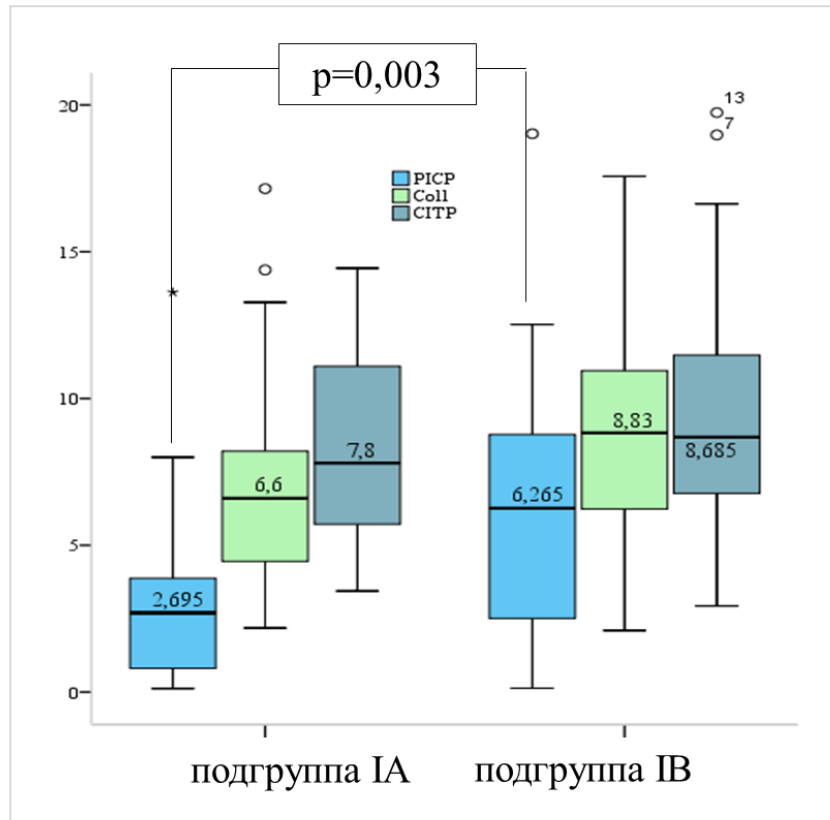
Таким образом, в результате анализа данных патоморфологического исследования последов при спонтанных ПР вне зависимости от их клинического фенотипа установлено, что 86-88% случаев имелись признаки хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности на фоне слабых компенсаторно-приспособительных реакций. Признаки восходящего инфицирования значимо чаще отмечались у пациенток с ПРПО по отношению к таковым при спонтанном начале ПР с целым плодным пузырем (77,5 и 50% соответственно, $p=0,02$). Полученные результаты позволяют предположить, что большая частота воспалительных изменений последа у пациенток с ПРПО связана с восходящим инфицированием на фоне длительного безводного периода.

3.5.2 Исследование структуры плодных оболочек при различных клинических фенотипах преждевременных родов

Исходная патология плодных мембран, как этиологическая причина ПРПО, является предметом исследований [1]. В результате анализа факторов риска спонтанных ПР, проведенного на предыдущем этапе, нами был выделен кластер пациенток, не имевших ИЦН и признаков вагинальной инфекции, но родивших преждевременно (63,7% – по типу ПРПО). Приняв гипотезу исходной патологии плодных мембран, как возможной причины ПРПО, нами было проведено исследование качественной структуры плодной оболочки, а именно метаболизма коллагена в месте ее разрыва методом ИГХ у 45 пациенток подгруппы IA и у 35 пациенток подгруппы IB. Исследована экспрессия коллагена I типа, его предшественника пропептида проколлагена I типа (PICP) и продукта деградации – карбокситерминального телопептида коллагена I типа (CITP).

Исследования показали, что в плодных оболочках родильниц подгруппы IA определялось значимое снижение содержания PICP ($p=0,003$), что сопровождалось снижением количества коллагена I типа. 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. Распределение площади окрашивания антителами к PICP, коллагену I типа и С1ТР представлено на рисунке 3.16.



Примечание: значения области диаграммы представлены в виде Me (Q1; Q3). Область усов соответствует максимальному и минимальному значениям. Значения выше этого диапазона рассматриваются как выбросы. * – статистически значимое отклонение от контроля.

Рисунок 3.16 – Различия в экспрессии пропептида проколлагена I, карбокситерминального телопептида коллагена I типа и коллагена I типа в плодных оболочках родильниц IA и IB подгрупп

На рисунке 3.17 изображены микрофотографии с места разрыва плодных мембран, окрашенные антителами к PICP, С1ТР и коллагену 1 типа.

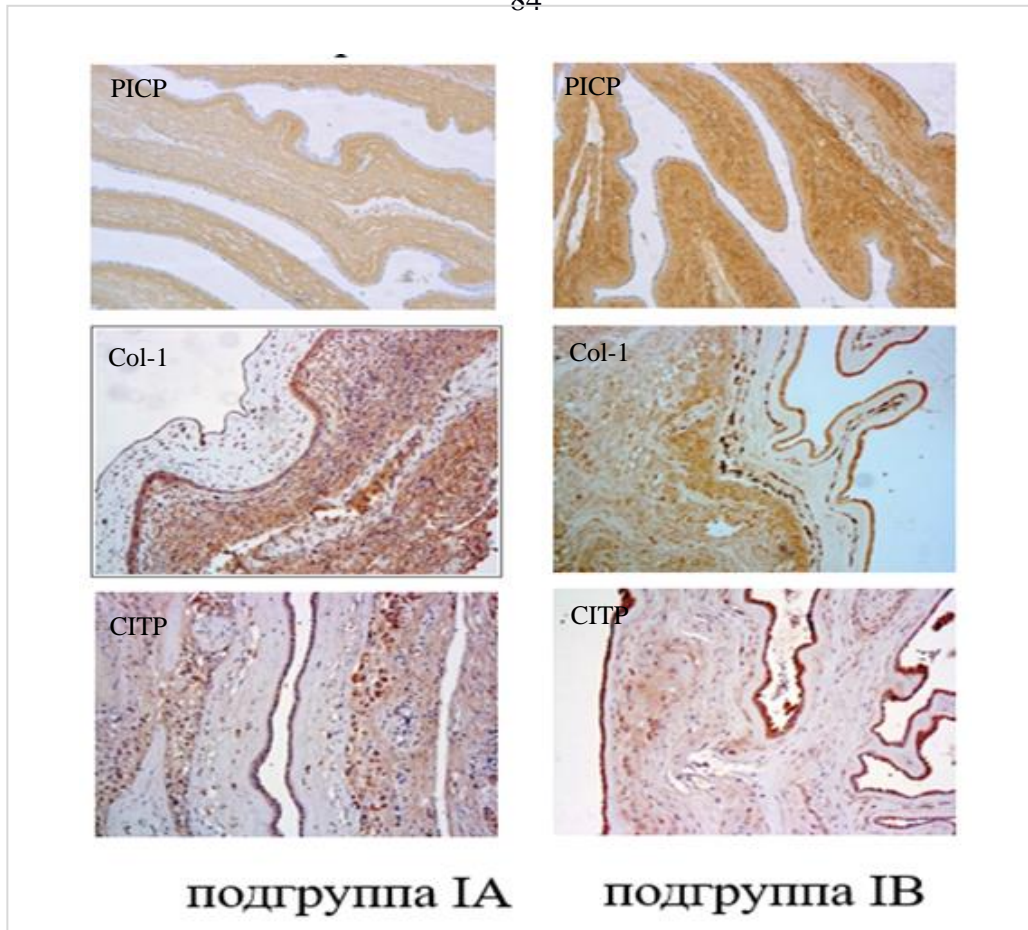


Рисунок 3.17 – Микрофотографии с места разрыва плодной оболочки у пациенток сравниваемых подгрупп окрашенные соответствующими антителами, увеличение x100

Таким образом, исследование маркеров метаболизма коллагена в плодных оболочках выявило качественные изменения структуры плодных мембран у пациенток с ПРПО на этапе синтеза коллагена, что демонстрирует роль исходной патологии плодных оболочек, как возможного патогенетического звена ПРПО.

Материалы данной главы отображены в следующих публикациях:

1. 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.
2. 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.
 3. Корчагина, А.В. Клинический портрет пациенток со спонтанными преждевременными родами / А.В. Корчагина, О.В. Колядо // *Scientist (Russia)*. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 2.
 4. Предикторы невынашивания при многоплодной беременности / С.В. Баринов, А.А. Белинина, О.В. Колядо [и др.] // *Медицинский совет*. – 2020. – № 3. – С. 144-150.
 5. 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.
 6. Ремнева, О.В. Факторы риска ранних преждевременных родов и их динамика у женщин славянской популяции / О.В. Ремнева, 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.
 7. 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>.
 8. Патоморфологические особенности последов у пациенток с различными клиническими фенотипами спонтанных преждевременных родов / О.В. Ремнева, О.В. Колядо, А.В. Песоцкая [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2021. – № 8. – С. 111-118.
 9. Ховалыг, Н.М. Эпидемиология преждевременных родов и нюансы медицинской эвакуации в Республике Тыва и Алтайском крае / Н.М. Ховалыг,

О.В. Ремнева, О.В. Колядо // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. – № 1. – С.68-72.

10. 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>.

Глава 4

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ СПОНТАННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Недоношенные дети, рожденные в сроке 26,0-33,6 недель гестации, в любом случае имеют патологию различной степени тяжести, в первую очередь, дыхательные и церебральные расстройства. Решающим фактором, определяющим прогноз для новорожденного, несомненно, является срок родоразрешения [28, 43, 175]. Вторым значимым моментом считается интраамниальная инфекция [30, 55, 94, 205]. В случае родов, протекающих по типу спонтанного начала схваток, гестационный срок остается единственным фактором, определяющим перинатальный исход, и акушерская тактика заключается лишь в бережном родоразрешении. При ПРПО существует возможность управления гестационным сроком, продлевая латентный период до начала родов, но увеличение длительности безводного периода сопряжено с рисками восходящей инфекции.

На предыдущем этапе исследования нами выявлена большая частота воспалительных изменений последа у пациенток с ПРПО, в частности гистологических маркеров фетального воспалительного ответа, вносящего значительный вклад в генез тяжелой церебральной ишемии у недоношенных новорожденных [55, 58, 65, 74, 95, 205].

Задачей данного этапа исследования явилось определение предикторов тяжелой церебральной ишемии у недоношенных от матерей с ПРПО и разработка модели прогнозирования данной патологии с учетом их взаимодействия.

4.1 Клинические и параклинические предикторы тяжелой церебральной ишемии у новорожденных при преждевременном разрыве плодных оболочек

Среди новорожденных все имели церебральную ишемию различной степени тяжести: 26 новорожденным (27,9%) установлен диагноз ЦИ тяжелой степени, 67 (72,0%) детей имели ЦИ легкой и средней степени тяжести. Анализ акушерских факторов в зависимости от степени тяжести ЦИ у новорожденных подгруппы I A представлен в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Характеристика факторов родоразрешения у пациенток с ПРПО в зависимости от тяжести церебральной ишемии новорожденных

Параметр	Новорожденные подгруппы I A				p
	ЦИ тяжелой степени (n=26)		ЦИ легкой и средней степени (n=67)		
	абс.	%	абс.	%	
Клинический хориоамнионит	5	19,2	10	14,9	0,75
Кесарево сечение	13	50,0	9	13,4	<0,001
Срок родоразрешения, нед.; Me (Q1-Q3)	30,3 27,6-30,3		32,5 29,6-32,3		<0,001
Длительность безводного периода, час; Me (Q1-Q3)	105,5 86,3-238,1		48,0 62,2-116,9		0,03

Дети с тяжелыми поражениями ЦНС имели были более ранний срок родоразрешения (<0,001) и отличались более длительным латентным периодом (p=0,03). Несмотря на значимое преобладание частоты кесарева сечения в подгруппе детей с тяжелой церебральной ишемией, их состояние, вероятнее, обусловлено не способом родоразрешения, а показаниями к нему. В 8/13 случаев

поводом к оперативному родоразрешению послужили хориоамнионит и патологический тип КТГ, которые, по всей видимости, и послужили причиной патологии новорожденного.

Между сравниваемыми подгруппами новорожденных не установлено различий по полу: среди детей с тяжелой ЦИ было 15 (57,6%) мальчиков, среди новорожденных с ЦИ средней и легкой степени – 24 (35,8%) мальчиков ($p=0,06$).

Учитывая выявленные различия в длительности безводного периода у новорожденных с различной степенью тяжести ЦИ, нами были проанализированы результаты гистологического исследования последов у 24 детей с тяжелой ЦИ и у 37 новорожденных с легкой и средней ЦИ. Результаты исследования последов представлены на рисунке 4.1 и демонстрируют, что признаки восходящего инфицирования встречались одинаково часто ($p=0,99$), однако у детей с тяжелой ЦИ значительно чаще ($p<0,001$) диагностировались гистологические формы плодового воспалительного ответа, которые ассоциированы с худшими перинатальными исходами [94, 205].

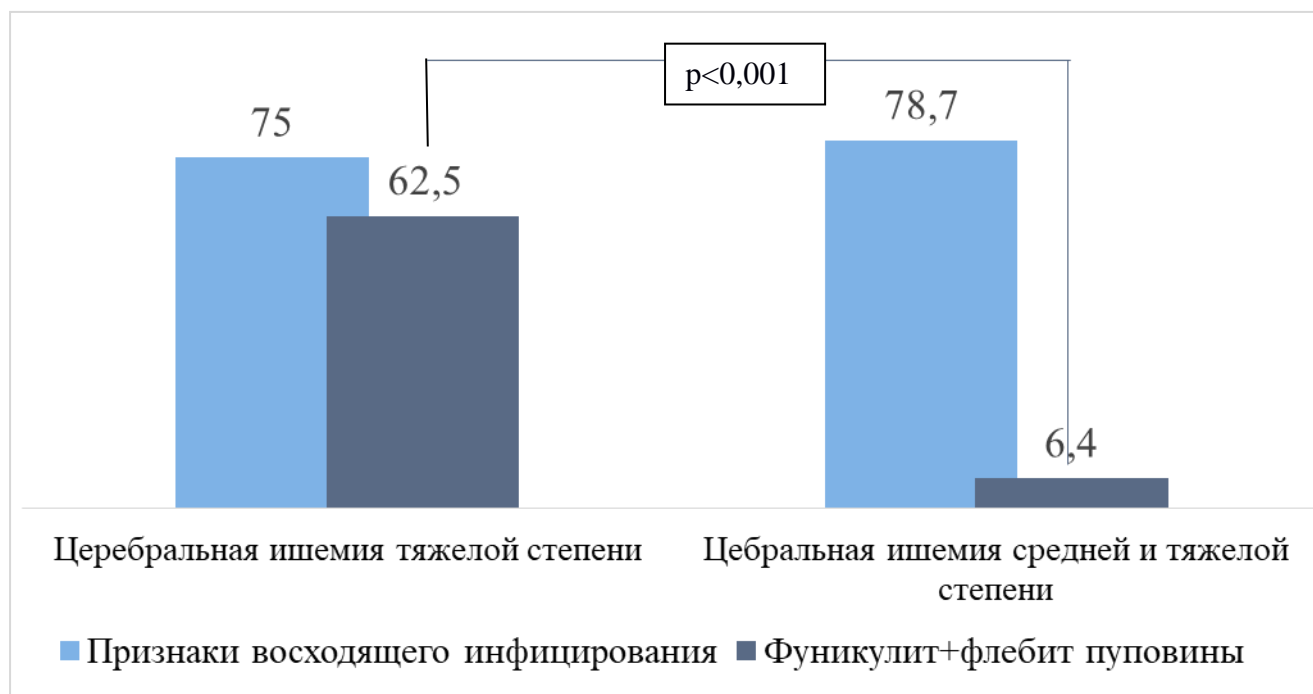


Рисунок 4.1 – Гистологические формы инфекционного процесса в последах новорожденных с тяжелой и легкой/средней церебральной ишемией, %

Зависимость частоты обнаружения гистологических форм воспалительного ответа плода от длительности безводного периода, определенная с помощью метода бинарной логистической регрессии, была статистически значимой ($p=0,008$), однако обладала низкой чувствительностью (11,6%) и требовала включения других предикторов. Методом Каплана-Майера (рисунок 4.2), установлено, что медиана длительности латентного периода при последующей верификации фуникулита составила $350,0 \pm 51,1$ час (95% ДИ: 309,8-540,9 часов). Это, с клинических позиций, соответствует времени завершения антибактериальной терапии при выжидательной тактике у пациенток с ПРПО. Курс антибактериальной терапии у исследуемых беременных в зависимости от выбранной схемы лечения составлял 7-10 суток.

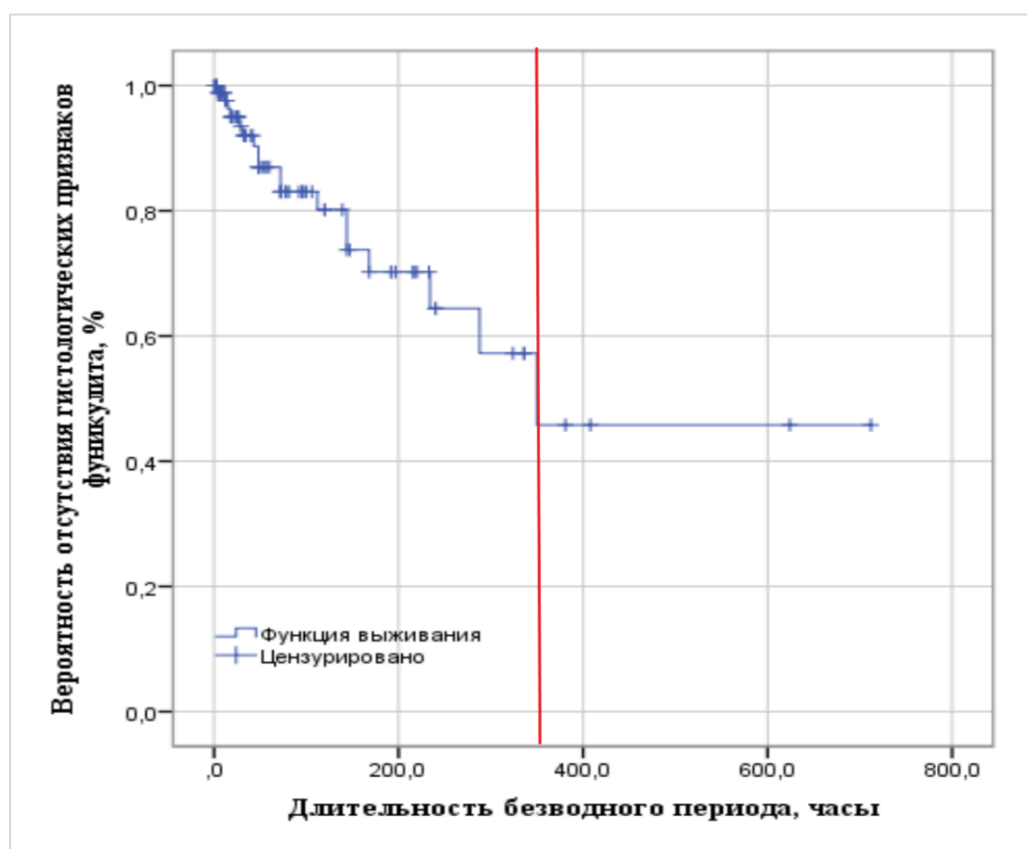


Рисунок 4.2 – Частота выявления фуникулита в зависимости от длительности безводного периода у пациенток с ПРПО

Данные материнских маркеров воспаления: уровень лейкоцитов, доля палочкоядерных лейкоцитов в лейкоцитарной формуле, уровень С-реактивного белка, определенные в день родоразрешения, также имели отличия в зависимости от перинатального исхода. Результаты представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Показатели воспалительного ответа матери у новорожденных с тяжелой и средней/легкой церебральной ишемией

Параметр	Новорожденные подгруппы I А		p
	ЦИ тяжелой степени (n=26)	ЦИ легкой и средней степени (n=67)	
	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)	
Уровень лейкоцитов, 10 ⁹ /л	13,6 (8,13-16,1)	11,1 (9,09-18,99)	0,02
Доля палочкоядерных лейкоцитов, %	4,0 (2,83-5,39)	1,6 (1,19-2,47)	0,001
Уровень С-реактивного белка, нг/мл	10,65 (7,64-17,49)	3,36 (2,55-6,47)	0,01

Пациенткам с ПРПО производилось ежедневное определение индекса амниотической жидкости. Была проведена оценка взаимосвязи ИАЖ с маркерами воспалительного ответа матери перед родоразрешением: уровнем лейкоцитов и С-реактивного белка.

Связь ИАЖ с лейкоцитами матери ($r_{xy}=-0,53$; $p<0,001$) имела обратное направление и отличалась заметной силой по шкале Чеддока (рисунок 4.3).

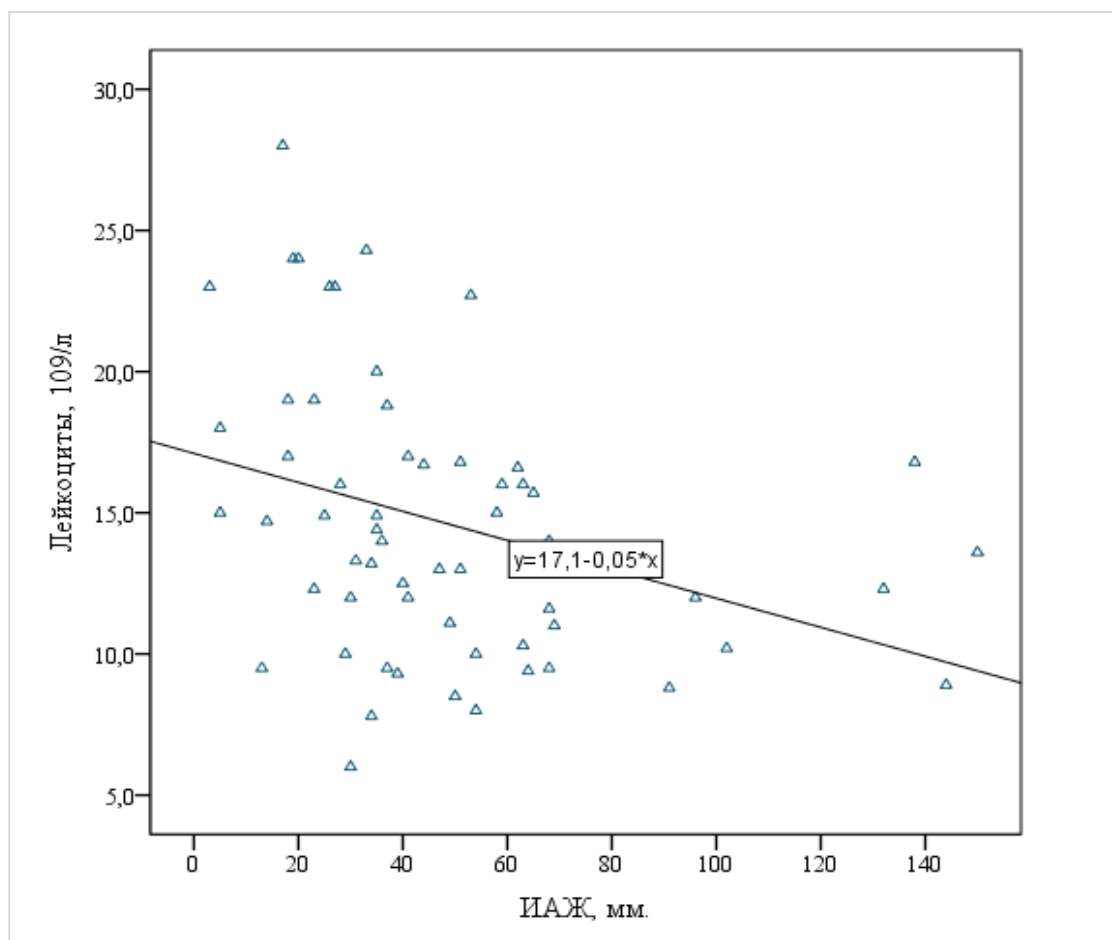


Рисунок 4.3 – Диаграмма рассеяния, отражающая связь индекса амниотической жидкости и уровня лейкоцитов матери

Связь ИАЖ с уровнем С-реактивного белка также была статистически значимой ($p=0,003$), но обладала слабой силой ($r_{xy}=-0.3$). Также установлена значимая прямая связь исходного ИАЖ с длительностью латентного периода ($r_{xy}=0.29$; $p=0,006$).

С помощью метода ROC-кривых установлена связь между ИАЖ перед родоразрешением и последующей верификацией гистологических форм воспалительного ответа плода (фуникулита, васкулита сосудов пуповины).

Площадь под ROC-кривой, соответствующая взаимосвязи прогноза значения ИАЖ и наличия хориоамнионита, составила $0,67 \pm 0,062$ с 95% ДИ: 0,55-0,89. Полученная модель являлась статистически значимой ($p=0,011$). Пороговое значение ИАЖ составило 48,5 мм. При равном или меньшем значении

этого параметра с чувствительностью 86% и специфичностью 69% прогнозировался высокий риск гистологических форм воспалительного ответа плода (рисунок 4.4).

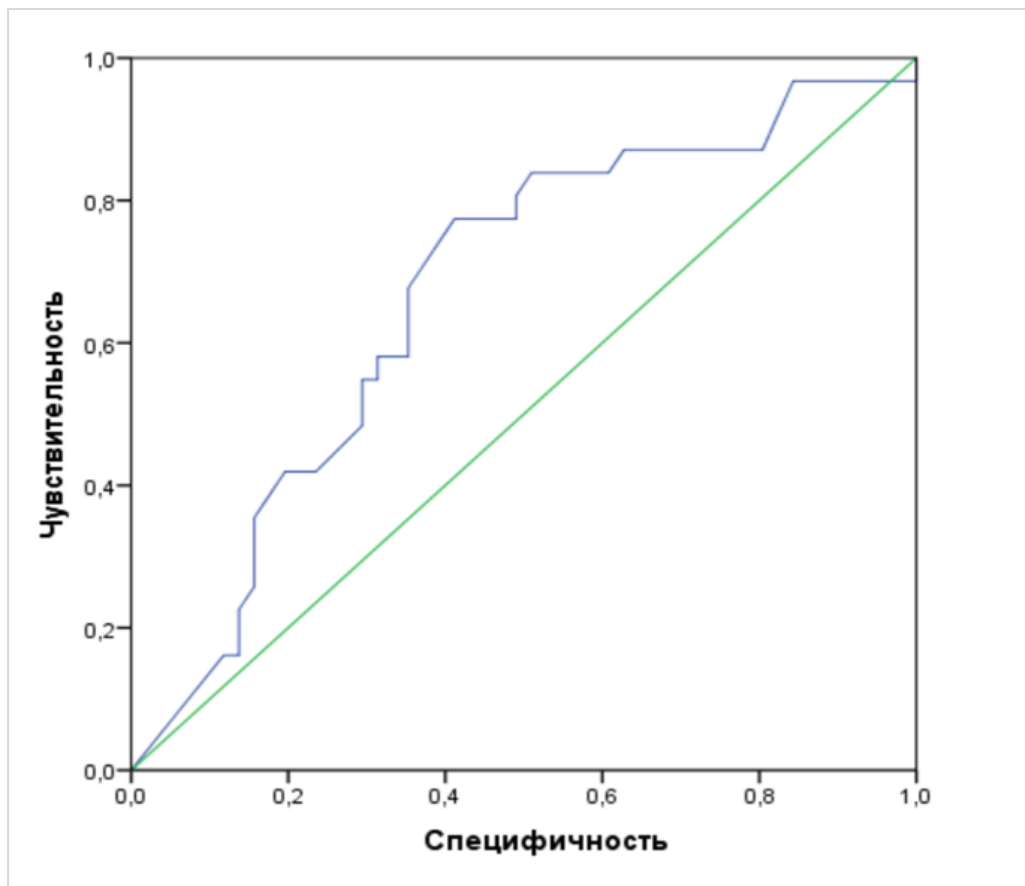


Рисунок 4.4 – Результаты ROC-анализа, отражающего связь наличия фуникулита и индекса амниотической жидкости

В процессе пролонгирования беременности у пациенток с ПРПО отмечалось разной степени выраженности снижение ИАЖ.

Связь динамики снижения ИАЖ и последующего обнаружения гистологического плодового воспалительного ответа, определенная методом Каплана-Майера, была статистически значима ($p=0,003$). Снижение ИАЖ более чем на 80% от предыдущего уровня за сутки до родоразрешения ассоциировалось с высоким риском фуникулита и/или васкулита сосудов пуповины (рисунок 4.5).

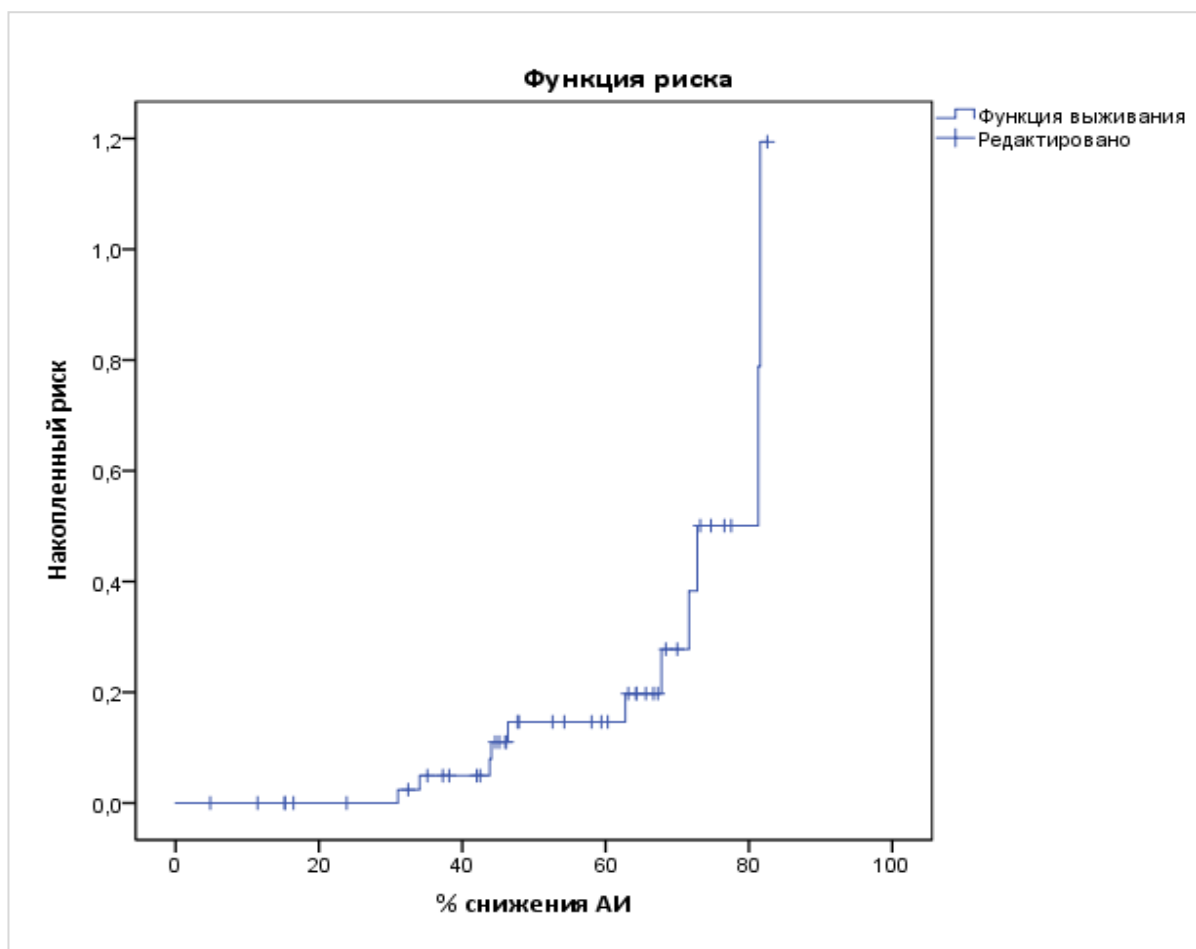


Рисунок 4.5 – Кривая, отражающая накопленный риск выявления форм воспалительного ответа плода, в зависимости от динамики снижения ИАЖ (%).

Для оценки перинатальных исходов в зависимости от выраженности маловодия пары мать-новорожденный были рандомизированы на две подгруппы по уровню установленного нами порогового уровня ИАЖ (48,5 мм). В первую подгруппу вошли новорожденные с ИАЖ $\leq 48,5$ мм в сутки родоразрешения, во вторую – с ИАЖ более 48,5 мм. Характеристика церебральной патологии в подгруппах представлена в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Характеристика патологии нервной системы новорожденных в зависимости от ИАЖ

Параметр	Новорожденные подгруппы IA				p
	ИАЖ $\leq 48,5$ мм n=39		ИАЖ $>48,5$ мм n=54		
	абс.	%	абс.	%	
Тяжелая ЦИ	19	48,7	7	12,9	<0,001
ВЖК 1-2 степени	5	12,8	3	5,6	0,27
ВЖК 3-4 степени	1	2,6	0	0	0,41
ПВЛ	3	7,7	2	3,7	0,64

Исходя из полученных данных, у матерей с ИАЖ $\leq 48,5$ мм перед родоразрешением значимо чаще рождались дети с тяжелой ЦИ ($p < 0,001$).

Таким образом, новорожденные с тяжелой церебральной ишемией, помимо более выраженной незрелости, обусловленной недоношенностью, характеризовались большей частотой инфицирования на фоне длительного безводного периода. Риск воспалительного ответа плода увеличивался при продлении выжидательной тактики до $350,0 \pm 51,1$ час (95% ДИ: 309,8-540,9 часов).

Параклиническими маркерами внутриамниальной инфекции являются показатели воспалительного ответа матери: лейкоциты, доля палочкоядерных лейкоцитов в лейкоцитарной формуле, уровень С-рб, а также показатель ИАЖ.

При значении ИАЖ $\leq 48,5$ мм либо при прогрессирующей убыли ИАЖ более чем на 80% в течение суток возможно прогнозировать ВУИ плода, что является поводом к переоценке акушерской тактики.

Для разработки алгоритма антенатального прогнозирования вероятности тяжелой ЦИ у новорожденных от матерей с ПР, инициированными ПРПО, в зависимости от взаимосвязи предикторов использован метод деревьев классификации. В качестве вероятных разделяющих параметров в программный

расчет введены обнаруженные нами ранее факторы риска и их лабораторные маркеры.

Кроме того, в анализ включены материнские факторы, определяющие высокий инфекционный риск (вагинит/бактериальный вагиноз, хронические воспалительные заболевания иной локализации, ОРВИ при беременности, бактериурия, курение, наличие ИЦН), акушерские факторы, наличие эпидуральной анестезии в родах, нейропротективной терапии, профилактики РДС) и плодовые факторы (пол, группа крови плода).

Разработанное нами дерево классификации исследуемых на группы высокого и низкого риска тяжелой ЦИ включало 5 терминальных узлов: № 1, 3, 5, 6, 7 (рисунок 4.6). Характеристики узлов дерева решений, определяющие частоту неблагоприятного прогноза, представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Характеристики терминальных узлов дерева классификации

№ узла	n	Частота неблагоприятного прогноза в узле		Индекс узла
		абс.	%	
5	5	4	80,0	286,7
1	8	5	62,5	222,2
6	15	7	46,7	167,4
7	41	5	12,2	43,7
3	13	0	0	0

Индекс $\geq 100\%$ позволяет относить узел к степени высокого риска [8]. Характеристики пациенток, относящихся к узлам дерева классификаций, представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Сопоставление характеристик терминальных узлов дерева решений

Номер узла	Характеристика пациентов, относящихся к данному узлу	Степень риска тяжелой ЦИ
5	Срок родоразрешения 28,1-33,0 недель Доля палочкоядерных лейкоцитов $\geq 8\%$	Высокая
1	Срок родоразрешения $\leq 28,1$ неделя	Высокая
6	Срок родоразрешения 28,1-33,0 недель Доля палочкоядерных лейкоцитов $< 8\%$ Индекс амниотической жидкости ≤ 34 мм	Высокая
7	Срок родоразрешения 28,1-33,0 недель Доля палочкоядерных лейкоцитов $< 8\%$ Амниотический индекс > 34 мм	Низкая
3	Срок родоразрешения более 33 недель	Низкая

Чувствительность разработанной прогностической модели составила 96,2%, специфичность – 69,8%. Общий процент верных предсказаний – $78,8 \pm 2,3\%$. В результате перекрестной проверки диагностическая эффективность снизилась незначительно, достигнув 73,1%, что свидетельствует об устойчивости модели.

Согласно полученным результатам классификации, для новорожденных, родившихся в сроке более 33,0 недель, прогноз являлся благоприятным, независимо от влияния факторов инфекционного риска. В меньшем сроке гестации прогноз зависел от наличия инфицированности. В качестве наиболее информативного клинического критерия инфекции, определяющего риск тяжелой ЦИ, программой определена доля палочкоядерных лейкоцитов в крови матери. При их доле менее 8% принадлежность к группе риска определялась уровнем амниотической жидкости – при ИАЖ ≤ 34 мм риск тяжелой ЦИ был высоким.

Таким образом, дерево решений подтверждает данные об основополагающей важности в перинатальном прогнозе двух факторов: срока родов и наличия/отсутствия внутриамниальной инфекции. Причем, инфицирование плода в сроке более 28,0 недель (узел 5) приводит к исходам, сопоставимым с исходами при сверхранних ПР (узел 1) ($p=1,0$). Риск ВУИ плода увеличивается при пролонгировании безводного периода свыше $350,0 \pm 51,1$ часов.

4.2 Биохимические маркеры амниотической жидкости в диагностике тяжелой церебральной ишемии недоношенных новорожденных

Для совершенствования прогноза церебральных нарушений, учитывая характер изучаемой патологии, в качестве предикторов тяжелой ЦИ была изучена значимость биохимических маркеров околоплодных вод. Осуществлялось определение в амниотической жидкости фермента нейронспецифической енолазы (НСЕ) – органоспецифического маркера повреждения нервной ткани. Кроме того,

принимая во внимание влияние фактора внутриамниального воспаления, в околоплодных водах определялось содержание С-реактивного белка и глюкозы. Различий уровня С-реактивного белка в подгруппах новорожденных с тяжелой ЦИ и без нее нами не обнаружено: в подгруппе с ЦИ легкой и средней степени тяжести – 2,11 (2,1-1,5) нг/мл., в подгруппе с ЦИ тяжелой степени – 1,5 (1,0-2,0) (p=0,45). Концентрация глюкозы в обеих подгруппах также не отличалась: 3,2 (2,9-3,6) в подгруппе с ЦИ легкой и средней степени тяжести, 1,3 (0,67-2,1) в подгруппе с ЦИ тяжелой степени (p=0,67). Между сравниваемыми подгруппами были выявлены значимые различия в содержании НСЕ (рисунок 4.7).

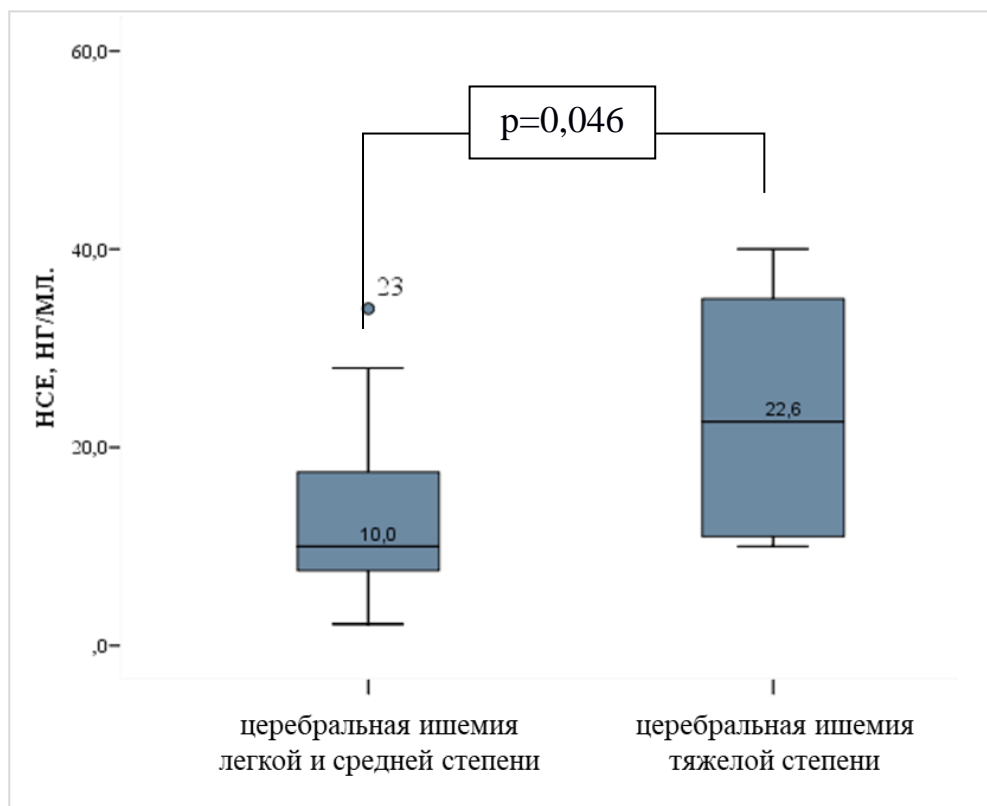


Рисунок 4.7 – Значения нейронспецифической енолазы в околоплодных водах в зависимости от степени тяжести церебральной ишемии новорожденных

У пациенток, чьи новорожденные имели церебральную ишемию тяжелой степени, среднее значение НСЕ в амниотической жидкости (АЖ) значимо превышало уровень НСЕ в АЖ плодов с ЦИ легкой и средней степени тяжести

после рождения и составило 31,5 нг/мл (23,0; 40,0) и 15,05 нг/мл (7,1; 23,0) соответственно ($p=0,043$).

С помощью ROC-анализа получено разделяющее значение НСЕ, позволяющее классифицировать по степени риска тяжелой церебральной ишемии у новорожденных, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности (чувствительность – 78,9%, специфичность – 62,8%). Пороговое значение концентрации НСЕ составило 12,05 нг/мл. Полученная модель прогноза статистически значима ($AUC=0,85\pm 0,09$; 95% ДИ: 0,68-1,0; $p=0,041$) (рисунок 4.8).

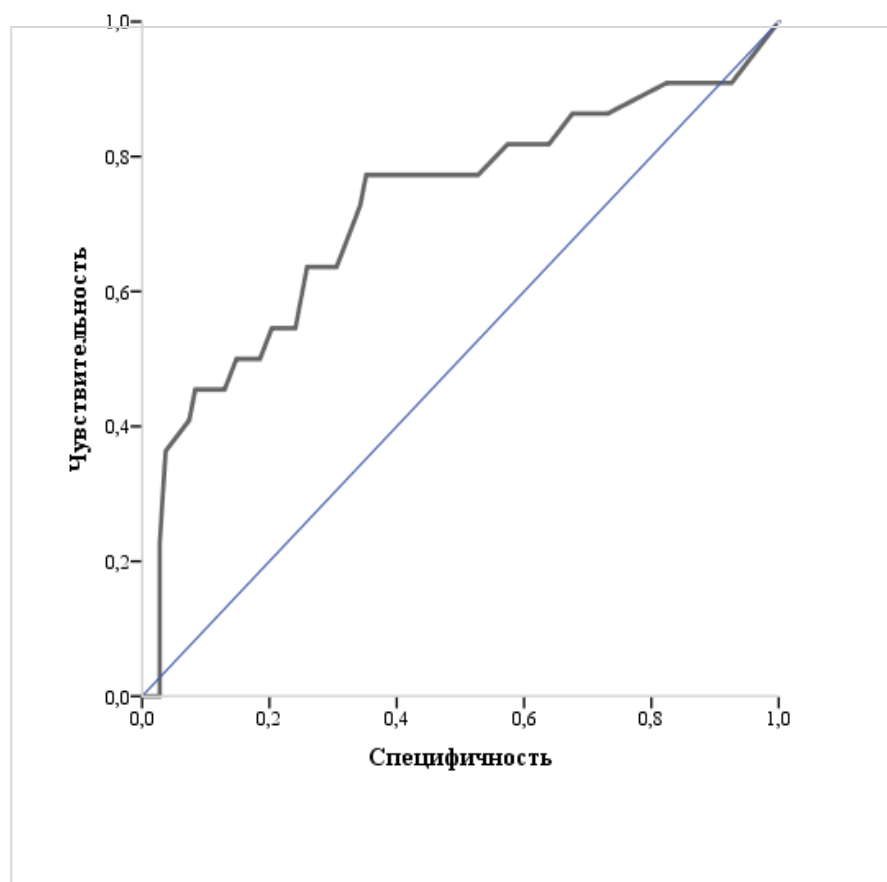


Рисунок 4.8 – ROC-кривая, соответствующая взаимосвязи прогноза тяжелой церебральной ишемии у недоношенных новорожденных и содержания НСЕ в околоплодных водах

При помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена установлено, что концентрация НСЕ в околоплодных водах не имела связи с гестационным сроком на момент излития околоплодных вод ($p=0,25$). Тот факт, что маркер

определяли сразу после излития околоплодных вод, позволяет предположить, что НСЕ является критерием нейронального повреждения в ответ на хроническую антенатальную гипоксию на фоне плацентарной дисфункции, которая, по данным гистологии последа, встречается у всех пациенток с ПР. На момент излития околоплодных вод НСЕ позволяет определить наличие исходных поражений ЦНС, которые впоследствии усугубляются ранним сроком родоразрешения и присоединением инфекции. Преимуществом маркера является его органоспецифичность (нервная ткань), что исключает материнское происхождение при его заборе трансвагинально и позволяет избежать инвазивных методов получения материала (амниоцентез).

4.3 Прогнозирование тяжелой церебральной ишемии у недоношенных новорожденных путем интегральной оценки факторов риска

В качестве антенатальных клинико-лабораторных предикторов наличия ЦИ, определенных на предыдущих этапах исследования и имеющих значения для прогноза, нами установлены: срок родоразрешения, длительность безводного периода, ИАЖ, маркеры воспаления матери: уровень лейкоцитов, доля палочкоядерных лейкоцитов в лейкоцитарной формуле, уровень С-реактивного белка, концентрация НСЕ в околоплодных водах.

Методом регрессионного анализа Кокса из вышеперечисленных предикторов была составлена формула прогноза развития церебральной ишемии новорожденных, в которую вошли фактор срока родоразрешения, длительности латентного периода и концентрация НСЕ в амниотической жидкости.

Формула имела вид:

$$hi(t) = h0(t) \times \exp (0,023 \times X1 + 0,038 \times X2), \quad (1)$$

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 (таблица 4.6);

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

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

X_2 – длительность безводного периода (часы).

Преимущество формулы заключается в том, что она включает два базовых конкурирующих предиктора: срок родов, увеличение которого улучшает прогноз и длительность безводного периода и способствует увеличению срока родов, но значимо повышает инфекционные риски. Предиктор НСЕ, в свою очередь, не зависит от двух названных факторов и является самостоятельным маркером нейронального повреждения.

Таблица 4.6 – Значения базового риска тяжелой церебральной ишемии для включения в модель расчета

Срок родоразрешения	Значения базового риска $h_0(t)$
26	0,068
27	0,032
28	0,002
29	0,002
30 и более	0,001

С помощью разработанной модели установлены базовые риски тяжелой ЦИ в зависимости от срока гестации ($h_0(t)$), являющиеся константами. Модель включает минимум параметров, проста в расчете и не требует применения программных методик.

После 30 недель гестации значение константы не изменялось. Согласно значению коэффициента «В», в модели риска отмечалось статистически значимое

увеличение риска тяжелой церебральной ишемии в 1,04 раза при увеличении концентрации НСЕ на 1 нг/мл ($p=0,02$).

Предложенная формула прогноза, оцененная с помощью ROC-анализа, статистически значима ($p=0,001$). Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза тяжелой церебральной ишемии и данной функции, составила $0,89 \pm 0,041$ с 95% ДИ: 0,805-0,967 (рисунок 4.9).

При значении функции 82% и более с чувствительностью 80% и специфичностью 82% прогнозируется риск тяжелой церебральной ишемии у новорожденного.

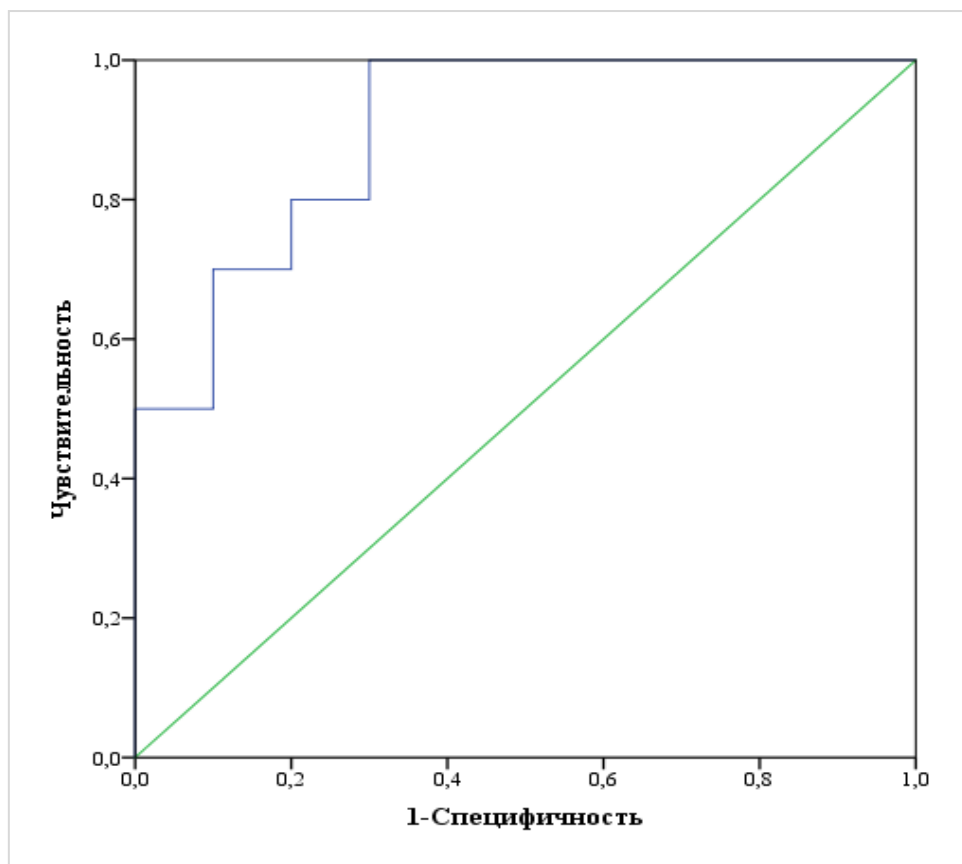


Рисунок 4.9 – ROC-кривая, соответствующая взаимосвязи прогноза тяжелой церебральной ишемии у недоношенных новорожденных и значения прогностической функции

Работоспособность формулы подтверждается следующими клиническими примерами.

Клинический пример 1

Беременная К., 31 год, история родов № 2640, жительница села, домохозяйка, поступила в АККПЦ с жалобами на излитие светлых околоплодных вод при сроке беременности 30,3 недели. Беременность 5-я, в анамнезе искусственный аборт, самопроизвольный выкидыш в сроке 8 недель, двое срочных родов без осложнений. Интерпретация КТГ – нормальный тип (по FIGO). Выбрана выжидательная тактика ведения с проведением курса профилактики РДС, восходящего инфицирования. Через 288 часов в сроке 32,1 неделя беременности родоразрешена путем кесарева сечения по поводу хориоамнионита. Родилась живая недоношенная девочка 1370 г., 37 см, с оценкой по шкале Апгар 5/6 баллов, по шкале Сильвермана – 4 балла. Концентрация НСЕ в амниотической жидкости – 22,18 нг/мл. С помощью математической модели произведен расчет прогнозирования риска тяжелой церебральной ишемии:

$$h=0,001 \times \exp (0,023 \times 22,18 + 0,038 \times 288) = 93,9\% \text{ (высокий).}$$

После клинико-лабораторного обследования выставлен диагноз: Недоношенность 32,1 неделя. СДР, ДН II степени. Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза тяжелой степени тяжести. Церебральная лейкомаляция. Ретинопатия II типа. Анемия. Неонатальная желтуха.

Ребенок находился на респираторной поддержке, получал комплексную патогенетическую терапию. На 68 сутки выписан из стационара домой. К возрасту 1 год имеет диагноз: ДЦП, спастический тетрапарез. Гидроцефалия. Грубая задержка нервно-психического развития. Задержка физического развития. Инвалид с детства.

Клинический пример 2

Беременная Ж., 31 год, № 6659, жительница села, служащая, поступила в АККПЦ при сроке беременности 29,1 неделя с преждевременным излитием

светлых околоплодных вод. В анамнезе искусственный аборт, самопроизвольные выкидыши в сроке 8 и 21 неделя, срочные роды путем кесарева сечения в связи со слабостью родовой деятельности. На момент поступления состояние удовлетворительное. Оценка состояния плода по КТГ – нормальный тип (FIGO). Выбрана выжидательная тактика ведения с курсом профилактики РДС, антибактериальная терапия. В сроке беременности 30,3 недели (233 часа выжидательного периода) развилась регулярная родовая деятельность. Через естественные родовые пути родился живой недоношенный мальчик 1480 г., 40 см, с оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов, по шкале Сильвермана – 5 баллов. Концентрация НСЕ в амниотической жидкости составила 10,31 нг/мл. С помощью математической модели произведен расчет риска тяжелой церебральной ишемии:

$$h=0,001 \times \exp (0,023 \times 10,31 + 0,038 \times 233) = 8,8\% . (\text{низкий}).$$

После клинико-лабораторного обследования выставлен диагноз: Недоношенность к сроку гестации 30 недель. СДР, ДН II степени. Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза средней степени тяжести. Неонатальная желтуха.

Новорожденный нуждался в респираторной поддержке НСРАР в условиях АРО, переведен на II этап выхаживания. На 42 сутки выписан домой. К возрасту 1 год нервно-психическое развитие соответствует возрасту, физическое развитие среднее гармоничное.

Клинический пример 3

Беременная Е, 40 лет, № 2876, жительница города, служащая, поступила в АККПЦ при сроке беременности 28 недель с жалобами на излитие околоплодных вод. В анамнезе – индуцированный выкидыш по медицинским показаниям в сроке 21 неделя по поводу ВПР, самопроизвольный выкидыш в сроке 8 недель, ПР в 30 недель абдоминальным путем по поводу ПОНРП. Сопутствующая патология: нейросенсорная тугоухость. При поступлении состояние удовлетворительное, подтекают светлые околоплодные воды. По КТГ – нормальный тип (FIGO).

Выбрана выжидательная тактика ведения с курсами профилактики РДС и восходящего инфицирования. Через 192 часа выжидательного периода в сроке беременности 29,5 недели беременности родоразрешена путем кесарева сечения в связи с развитием хориоамнионита. Родился живой недоношенный мальчик 1300 г., 43 см, с оценкой по шкале Апгар 5/6 баллов, по шкале Сильвермана – 5 баллов. Концентрация НСЕ в амниотической жидкости составила 10,07 нг/мл. Произведен расчет риска тяжелой церебральной ишемии:

$$h=0,002 \times \exp (0,023 \times 10,07 + 0,038 \times 192) = 3,73\% \text{ (низкий).}$$

Клинический диагноз новорожденного: Недоношенность к сроку гестации 29 недель. Очень низкая масса тела. СДР, ДН II степени. Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза средней степени тяжести. Анемия недоношенного легкой степени. Неонатальная желтуха, связанная с преждевременным родоразрешением.

Новорожденный 2-е суток нуждался в респираторной поддержке НСПАР в условиях АРО, далее переведен на II этап выхаживания. На 40 сутки выписан домой. К возрасту 1 год нервно-психическое развитие соответствует возрасту, физическое развитие среднее гармоничное.

Таким образом, в прогнозировании тяжелых поражений нервной системы имеют значение срок родоразрешения, лабораторные и гистологические маркеры воспалительного ответа плода, которые зависят от длительности безводного периода. Определение нейронспецифической енолазы в комплексе с акушерскими факторами риска позволяет прогнозировать тяжелую церебральную ишемию новорожденных с высокой диагностической точностью.

Предложенная модель прогнозирования может иметь разное практическое применение: у неонатологов – при планировании тактики реабилитационных мероприятий у недоношенного ребенка, у акушеров - в качестве помощи при планировании длительности выжидательной тактики у пациенток с ПРПО, а также при информировании родителей о прогнозе для новорожденного.

На основании комплекса возможных предикторов нами сформулирован алгоритм акушерской тактики при преждевременном разрыве плодных оболочек и недоношенной беременности (рисунок 4.10).

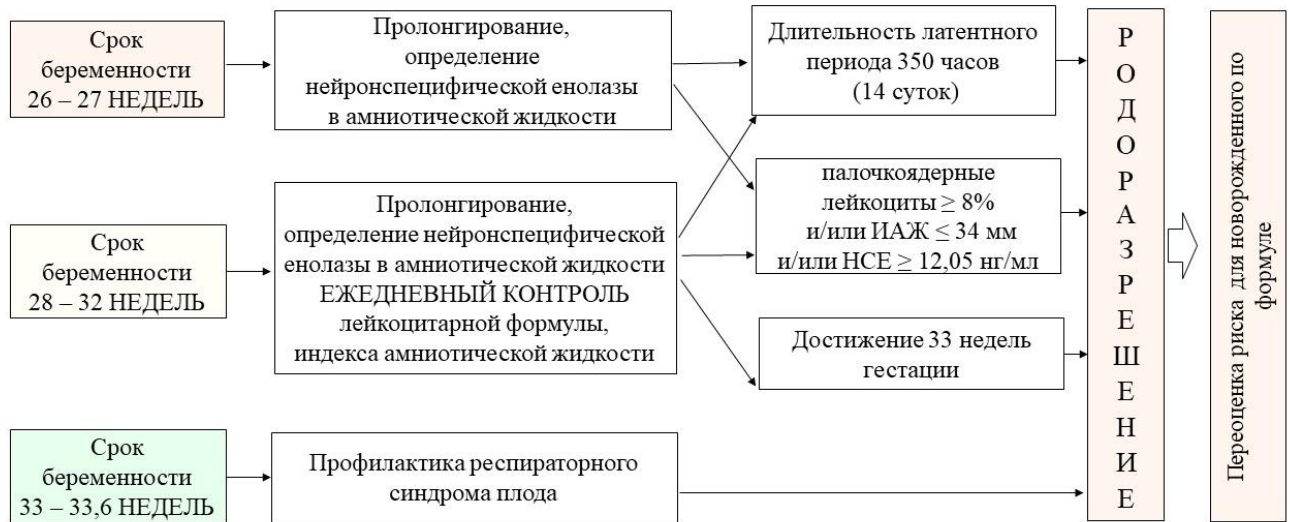


Рисунок 4.10 – Алгоритм акушерской тактики при преждевременном разрыве плодных оболочек и недоношенной беременности

Материалы данной главы отображены в следующих публикациях:

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. 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.

3. 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.
4. Индуцированные преждевременные роды: оценка оксидативного статуса, матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в амниотической жидкости / О.В. Ремнева, Ю.В. Кореновский, Н.М. Ховалыг, О.В. Колядо // *Научные результаты биомедицинских исследований*. – 2021. – № 1. – С. 86-95.
5. Преждевременный разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности: прогнозирование перинатальных исходов / О.В. Колядо, О.В. Ремнева, Ю.В. Кореновский [и др.] // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2022. – Т. 71, № 1. – С. 23-28.
6. 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сохранение жизни и здоровья ребенка, создание условий для его нормального развития и адекватного качества жизни – основная стратегическая задача деятельности службы охраны материнства и детства, определяющая направление государственной демографической политики [11]. ПР ассоциированы с 60-80% младенческой смертности и высокими показателями детской заболеваемости и инвалидности [15, 20, 23, 28, 62]. В связи с этим, совершенствование оказания медицинской помощи при ПР является одной из приоритетных задач акушерства и перинатологии.

Частота ПР во всем мире не снижается, несмотря на совершенствование методов прогнозирования [23, 62, 78, 121, 171, 190]. Успехи перинатологии, отраженные в значительном улучшении выживаемости недоношенных, к сожалению, не сопровождаются улучшением отдаленных исходов [4, 20, 28]. Наряду со спасением детской жизни, приоритетным направлением должна стать профилактика и ранняя диагностика отдаленных последствий недоношенности, в первую очередь, патологии нервной системы [15, 20, 28, 43, 100].

Исходя из медицинской и социальной значимости проблемы, целью нашего исследования стало совершенствование прогностических критериев неблагоприятных перинатальных исходов при спонтанных ПР для выбора рациональной акушерской тактики. Для решения поставленных в диссертационном исследовании задач нами проведено три этапа исследования.

На первом этапе сплошным методом на основе генеральной статистической совокупности изучена эпидемиология ПР в Алтайском крае за период 2011-2020 гг., а также динамика ближайших и отдаленных исходов у недоношенных новорожденных.

На втором этапе исследования нами установлены прегравидарные и гестационные факторы риска спонтанных ПР, характерные для жительниц Алтайского края, и проведена оценка их динамики за 10-летний период времени.

Проанализированы особенности течения родов, пуэрперия и патоморфологического исследования последов в зависимости от клинического фенотипа ПР.

Для оценки факторов риска сформирована группа I, в которую вошло 160 пациенток - жительниц Алтайского края. Группа II сформирована из 115 пациенток со спонтанным началом срочных родов. После установления факторов риска ПР на современном этапе оценена их динамика путем сравнения пациенток группы I с пациентками, родившими преждевременно в 2010-2011 г., составивших группу III (n=186). Для сравнительной оценки особенностей родоразрешения, а также поиска отличий в гистопатологии последов, в группе I выделены две подгруппы пациенток с одноплодной беременностью с учетом клинического фенотипа ПР. Подгруппу IA составили 93 женщины, у которых произошел ПРПО, подгруппу IB – 51 пациентка со спонтанным началом ПР при целом плодном пузыре.

На третьем этапе диссертационного исследования нами выявлены клинические и параклинические предикторы тяжелой церебральной ишемии у недоношенных новорожденных при ПРПО, сформулированы прогностические модели оценки риска тяжелой ЦИ у пациенток с ПРПО.

Выбор сроков родоразрешения был обусловлен тем, что при ПР в 26,0-33,6 недель использование современных неонатальных технологий может предотвратить смертность и серьезные перинатальные осложнения, в 34,0-36,6 недель перинатальные исходы сопоставимы с таковыми при срочных родах, а в 22,0-25,6 недель сопряжены с высокой частотой летальности [175, 176].

План исследования включал в себя клиническое наблюдение за пациентками и их новорожденными, занесение информации в базу данных Excel, проведение функциональных, лабораторных и гистологических методов обследования, статистическую обработку материала.

Анализ эпидемиологии ПР в Алтайском крае продемонстрировал увеличение доли ПР на 0,2-0,3% ежегодно, что подтверждает актуальность проблемы для региона. Доля сверхранных ПР в регионе стабильно снижается и

остается ниже показателя РФ на протяжении всего периода наблюдения. В 2020 году данный показатель составил 5,7% для Алтайского края и 6,8% для страны. Низкая доля сверхранных ПР свидетельствует об эффективной работе акушерской службы с контингентом риска, что способствует пролонгированию беременности до сроков более 28 недель. В структуре клинических фенотипов ПР преобладают спонтанные роды (71,3%), что соответствует структуре ПР большинства стран с высоким уровнем оказания медицинской помощи [171] и является следствием прегравидарной подготовки и профилактических мероприятий у соматически и анамнестически отягощенных пациенток.

Успехи неонатологической помощи и концентрация пациенток с ПР в перинатальных центрах способствовала снижению доли недоношенных в структуре младенческой смертности с 87,6 до 61,5% за последние 10 лет. Наилучшая динамика выживаемости отмечена в группе детей с ЭНМТ (выживаемость – до 80%). Снижение смертности, к сожалению, не сопровождается уменьшением доли детей-инвалидов, которая среди выживших с ЭНМТ и ОНМТ составляет 14,8%. Большая часть детей (84%) имеет категорию «ребенок-инвалид» по причине патологии нервной системы. Полученные данные подтверждают необходимость поиска мер по профилактике ПР и совершенствования акушерской стратегии для получения лучшего перинатального исхода.

При изучении факторов риска спонтанных ПР установлено, что особенностью жительниц Алтайского края, родивших преждевременно, является поздний репродуктивный возраст (ОШ=2,25; 95% ДИ: 1,19-4,24) и фактор социального неблагополучия: курение (ОШ=3,68; 95% ДИ: 1,85-7,31), наличие социально-значимых инфекций (ОШ=7,16; 95% ДИ: 1,63-31,51), роды вне брака (ОШ=2,35; 95% ДИ: 1,25-4,42), аборты (ОШ=1,93; 95% ДИ: 1,14-3,26). Среди факторов соматической отягощенности имеют значение заболевания ЛОР-органов (ОШ=3,85; 95% ДИ: 1,54-9,65). Как и для общей популяции женщин, наибольшую значимость в роли фактора риска имеет отягощенный акушерский анамнез, в первую очередь, личный анамнез ПР (ОШ=4,19; 95% ДИ: 1,4-12,57) и поздних

самопроизвольных выкидышей (ОШ=6,79; 95% ДИ: 0,85-54,4). Чаще недонашивают беременность пациентки после ЭКО (ОШ=7,47; 95% ДИ: 0,93-59,84), с многоплодием (ОШ=6,28; 95% ДИ: 1,41-27,87), нарушением вагинального микробиоценоза (ОШ=6,31; 95% ДИ: 3,54-11,26). По данным УЗИ, у трети пациенток выявляется ИЦН (ОШ=22,85; 95% ДИ: 5,39-96,82) и ретрохориальные гематомы в первом триместре (ОШ=6,45; 95% ДИ: 1,44-28,84). Инвазивная пренатальная диагностика при данной беременности также выступает фактором риска ПР ($p=0,04$).

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 ($p=0,004$). Социальный статус изменился преобладанием одиноких матерей ($p<0,001$). Тенденция к увеличению возраста родов является повсеместной проблемой и характеризует портрет современной беременной [22]. Следствием отложенной репродукции является сниженная фертильность и потребность в ВРТ. Рост доли многоплодных родов также характерен для большинства территорий и стран [190].

Разделение исследуемой группы пациенток на фенотипически сходные кластеры по установленным факторам риска показало, что в гетерогенной выборке пациенток с ПР прослеживаются сходные контингенты. Одна из них (26,9%) – группа повторнородящих женщин позднего репродуктивного возраста с личным анамнезом ПР, у которых основным механизмом недонашивания выступает ИЦН. Вторая группа (38,8%) – пациентки с наличием вагинальной инфекции, которая является основным триггером ПР, как правило, без предшествующего выявления ИЦН. Третий кластер (34,4%) неинфицированных пациенток с неотягощенным анамнезом, у которых в рамках скрининговых обследований не определялась ИЦН, заставляет предполагать роль дефицита коллагена в генезе ПР. Кластерный анализ продемонстрировал, что практически для одной трети пациенток возможности прогнозирования недонашивания минимальны, и ПР будут неожиданностью.

Течение родового акта при различных клинических фенотипах ПР в нашем исследовании не отличалось, за исключением преобладания у пациенток с ПРПО доли абдоминальных родоразрешений (23,7 и 3,9% соответственно, $p=0,002$) Несмотря на литературные данные [67, 140], длительный безводный период при ПРПО не увеличивал частоту клинического хорионамнионита и послеродовой инфекции у пациенток с ПРПО.

Результаты патоморфологического исследования плаценты, напротив, подтверждали данные большинства исследований [47, 53, 127] и демонстрировали до 70,5% последов с признаками восходящей инфекции у пациенток с ПРПО ($p=0,02$). Чаще обнаруживались гистологические признаки воспалительного ответа плода (фуникулит), который наблюдался в каждом четвертом случае, чего не отмечено у пациенток со спонтанными родами ($p=0,03$). Нами установлена связь между длительностью безводного периода и обнаружением фуникулита, что объяснимо с клинических позиций и подтверждает результаты других исследований [93, 112, 157, 199].

Нами определена продолжительность безводного периода, превышение которого сопряжено с высоким риском постнатального выявления фуникулита. Данный предел времени составил $350,0 \pm 51,1$ час (95% ДИ: 309,8-540,9 часов), превышение которого (14 суток) с клинических позиций представляется нецелесообразным. Оптимальная длительность безводного периода является дискуссионным вопросом. Прогрессии хорионамнионита в зависимости от длительности безводного периода посвящено несколько работ С.W. Park et al. [93, 157, 199]. В исследовании автора, медиана длительности латентного периода у пациенток ПРПО и последующим гистологическим хорионамнионитом составила 131,3 часа. Исходно, у всех участниц исследования отсутствовали признаки интраамниальной инфекции, что было подтверждено путем исследования амниотической жидкости, полученной при амниоцентезе [199]. Baser et al. (2020г.) на основании исследования перинатальных исходов у пациенток с ПРПО в сроке 24,0-34,6 недель установили, что наилучшие исходы для новорожденных достигаются при длительности безводного периода 34,5 дней

при ПРПО в сроке 24,0-28,6 недель и 11,0 дней для пациенток с ПРПО в сроке 29,0-31,6 недель. В 32,0 недель и более исход не зависел от длительности безводного периода [188]. Согласно результатам Ю.А. Шадеевой (2019) пролонгирование беременности более 7,2 суток ассоциируется с более высокой частотой хорионамнионита при сверххранних ПР [40].

В качестве антенатальных маркеров хорионамнионита у пациенток с ПРПО нами установлена взаимосвязь между значением ИАЖ перед родоразрешением и верификацией гистологического воспалительного ответа плода. Полученная с помощью ROC-анализа модель была статистически значимой ($p=0,011$). Пороговое значение ИАЖ в точке cut-off составило 48,5 мм. При равном или меньшем значении этого параметра с чувствительностью 86% и специфичностью 69% прогнозировался высокий риск гистологического хорионамнионита. В антенатальной диагностике воспалительного ответа плода имела значение скорость снижения амниотического индекса. Зависимость риска развития фуникулита от динамики снижения ИАЖ, оцененная с помощью лог-ранк критерия Мантеля-Кокса, была статистически значимой ($p=0,003$). Снижение ИАЖ более чем на 80% от предыдущего уровня за сутки до родоразрешения ассоциировалось с высоким риском воспалительного ответа плода (фуникулит). Следовательно, ИАЖ и его динамика могут быть использованы как критерии прекращения выжидательной тактики при ПРПО.

При микроскопическом исследовании плаценты для всех пациенток с ПР, независимо от их клинического фенотипа, обнаруживались признаки хронической плацентарной недостаточности, которая проявлялась нарушением дифференцировки ворсин, признаками недостаточности материнского или плодного кровотока, инволютивно-дистрофическими процессами. Полученные данные совпадают с данными К.М. Chisholm (2018), где в 75% последов пациенток со спонтанными родами до 34 недель имелись признаки плацентарной недостаточности [68].

Проведенное нами 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 ($p=0,003$). Данные о структурных изменениях плодных оболочек при преждевременном излитии околоплодных вод при доношенной беременности проведены Н.М. Болотских [1]. Согласно данным автора, в патогенезе ПРПО в доношенном сроке беременности играет значительную роль активация матричной металлопротеиназы 1 типа и снижение активности ее ингибитора, что приводит к разрушению коллагена и разрыву плодной мембраны. В исследовании Г.Т. Сухих и соавт. в качестве индукторов коллагенолиза при доношенной беременности, кроме металлопротеиназы 1 типа, доказана роль матричной металлопротеиназы 9 типа [198]. Большинство научных источников говорят о преобладании процессов деградации коллагена у пациентов с преждевременным излитием околоплодных вод, однако все они проведены у беременных в доношенном сроке. В нашем исследовании изучен механизм ПРПО при недоношенной беременности, где в процесс возможно вовлечены иные механизмы и преобладает гипотеза изначально неполноценной мембраны.

Течение раннего неонатального периода было более благоприятным у детей от матерей с ПРПО за счет меньшей частоты тяжелой дыхательной недостаточности по шкале Сильвермана (8,6 и 27,4%, $p=0,004$) и наличия ВЖК 1-2 степени (8,6 и 21,6%, $p=0,04$). Мы предположили, что антенатальная профилактика РДС и магниезиальная терапия в группе детей от матерей с ПРПО позволили избежать острых расстройств в первые сутки жизни новорожденных. Более тяжелое течение раннего неонатального периода у недоношенных младенцев от матерей со спонтанным началом родов, большая часть из которых не получала профилактику РДС и магниезиальную терапию, было скомпенсировано современными технологиями выхаживания, что в итоге привело к отсутствию различий в продолжительности лечения у детей обеих подгрупп и сопоставимому катамнезу.

Заключительная часть диссертации посвящена определению предикторов неблагоприятного перинатального прогноза, а также прогнозированию тяжелых гипоксических поражений ЦНС у недоношенных детей от матерей с ПРПО.

Используя метод классификации CHAID, нами определены предикторы принадлежности новорожденных к группе риска тяжелой церебральной ишемии, сформировано дерево (алгоритм) классификации. В качестве основных критериев стратификации перинатального риска тяжелых церебральных нарушений установлены срок родоразрешения, доля палочкоядерных лейкоцитов в лейкоцитарной формуле матери, индекс амниотической жидкости. При сроке родов более 33,0 недель прогноз течения неонатального периода был благоприятным и не зависел от других факторов. При сроке родоразрешения менее 28,1-33,0 недели он зависел от показателей лейкоцитарной формулы матери. При отсутствии инфицирования (доля палочкоядерных лейкоцитов менее 8%), дальнейшая стратификация риска осуществлялась по параметру ИАЖ. Значение ИАЖ 34 мм и менее обуславливало высокий риск тяжелой ЦИ. В сроке беременности 28,1 неделя и менее риск определялся как исходно высокий.

Для совершенствования прогностических критериев тяжелой ЦИ нами изучена диагностическая роль нейронспецифической енолазы в амниотической жидкости, определяемой при заборе околоплодных вод в день постановки диагноза. С помощью ROC-анализа получено разделяющее значение НСЕ, равное 12,05 нг/мл, позволяющее классифицировать новорожденных по степени риска тяжелой церебральной ишемии с чувствительностью 78,9% и специфичностью 62,8% ($p=0,041$).

С использованием выявленных предикторов (срок родоразрешения, длительность безводного периода и концентрация НСЕ в околоплодных водах) сформирована формула прогноза тяжелой церебральной ишемии. Риск считался высоким при его значении 82% и более по формуле с чувствительностью 80% и специфичностью 82%.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило выделить наиболее значимые прегравидарные и гравидарные факторы риска спонтанных

ПР, необходимые в формировании групп риска и составлении программ преемственной 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.

Полученные результаты гистологического исследования последов позволили сформулировать критерии, определяющие риски тяжелого течения неонатального периода.

С практической точки зрения полученные результаты позволяют акушеру планировать оптимальные сроки родоразрешения, а неонатологам своевременно начинать реабилитационные мероприятия у детей с неблагоприятным прогнозом. Также эти данные могут быть использованы при информировании родителей об ожидаемом прогнозе для ребенка.

Перспективы исследования изученной проблемы связаны с дальнейшим изучением факторов риска и акцентом на патоморфологические основы ПР для оптимизации преемственной подготовки и антенатального наблюдения беременных групп риска по невынашиванию, а также поиском новых высокочувствительных малоинвазивных методов прогнозирования и ранней диагностики церебральных расстройств у недоношенных новорожденных, повышающих шансы на благоприятный прогноз.

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 ПРПО. 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 инфекции (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), ИЦН (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 ПРПО, 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 ПРПО 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 пациентках с ПРПО по сравнению с пациентками со спонтанным началом ПР 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 ПРПО, 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 инфекциями), диагностика и санация вагинального дисбиоза.
2. Для пациенток с ПРПО 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 $\geq 8\%$, ИАЖ ≤ 34 мм целесообразно решить вопрос о родоразрешении.
3. Для ранней диагностики и своевременной профилактики тяжелой церебральной ишемии у недоношенных новорожденных целесообразно определять концентрацию НСЕ в околоплодных водах. Концентрация НСЕ $\geq 12,05$ 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 ЦИ для информирования неонатологов с целью раннего начала патогенетической терапии следует 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БЛД	– бронхолегочная дисплазия
ВЖК	– внутрижелудочковое кровоизлияние
ВОЗ (WHO)	– Всемирная Организация Здравоохранения
ВУИ	– внутриутробная инфекция
ДЦП	– детский церебральный паралич
ЗРП	– задержка роста плода
ИАЖ	– индекс амниотической жидкости
ИГХ	– иммуногистохимия
ИЛ	– интерлейкин
ИМТ	– индекс массы тела
ИПД	– инвазивная пренатальная диагностика
ИЦН	– истмико-цервикальная недостаточность
КГБУЗ	– краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения
ММП	– матриксная металлопротеиназа
НДСТ	– недифференцированная дисплазия соединительной ткани
НМТ	– низкая масса тела
НСЕ	– нейронспецифическая енолаза
НЭК	– некротизирующий энтероколит
ОНМТ	– очень низкая масса тела
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция
ОриИТН	– отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ПВЛ	– перивентрикулярная лейкомаляция
ПОНРП	– преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ППК	– плацентарно-плодный коэффициент
ПР	– преждевременные роды
ПРПО	– преждевременный разрыв плодных оболочек
РДС	– респираторный дистресс-синдром

РН	– ретинопатия
С-рб	– С-реактивный белок
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЦИ	– церебральная ишемия
ЭКО	– экстракорпоральное оплодотворение
ЭНМТ	– экстремально низкая масса тела при рождении

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Болотских, В.М. Преждевременное излитие околоплодных вод: теория и практика / В.М. Болотских. – Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2018. – 191 с.
2. Волянюк, Е.В. Результаты мониторинга заболеваемости и исходов развития к 3 годам жизни у недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой массой тела / Е.В. Волянюк // Практическая медицина. – 2019. – № 5. – С. 175-179.
3. Воскресенский, С.Л. Оценка состояния плода. Кардиотокография. Допплерометрия. Биофизический профиль / С.Л. Воскресенский. – Москва: Книжный дом, 2004. – 304 с.
4. Комплексный подход катамнестического наблюдения детей до 3 лет, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела / А.К. Миронова, М.И. Пыков, К.В. Ватолин [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – № 1. – С. 24-31.
5. Концентрация матриксных металлопротеиназ – 2,9 у новорожденных с перинатальной гипоксией / Е.И. Малинина, Т.В. Чернышева, О.А. Рычкова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 2. – URL: <http://scienceeducation.ru/ru/article/view?id=28636> (дата обращения: 18.05.2020).
6. Кореновский, Ю.В. Биохимические маркеры гипоксических перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных (обзор литературы) / Ю.В. Кореновский, С.А. Ельчанинова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 2. – С. 3-7.
7. Медведев, М.В. «Сверим наши часы» III. Допплерография во второй половине беременности / М.В. Медведев, Н.А. Алтынник // Пренатальная диагностика. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 179-189.
8. Наследов, А. SPSS-19. Профессиональный статистический анализ данных / А. Наследов. – Санкт-Петербург: Питер, 2011. – 399 с.

9. Низяева, Н.В. Гистологические критерии воспалительных изменений плодных оболочек, плаценты и пуповины / Н.В. Низяева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 3. – С. 180-188.
10. О трехуровневой системе оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» и маршрутизация беременных женщин в Алтайском крае: приказ Министерства здравоохранения Алтайского края от 03.05.2017 г. № 166. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/446563224> (дата обращения: 24.03.2022).
11. Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»: постановление Правительства РФ от 26.12.2017. г. № 1640. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_286834/e2сбасссcf6400717b9591795dd0186de3597a075/ (дата обращения: 24.03.2022).
12. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»: приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.11.2012 г. № 572н – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_144927/ (дата обращения: 24.03.2022).
13. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»: приказ Министерства здравоохранения РФ от 20.10. 2020 г. № 1130н. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_367763/ (дата обращения: 24.03.2022).
14. Об утверждении форм федерального статистического наблюдения с указаниями по их заполнению для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья: приказ Росстата от 31.12.2020 № 876 (ред. от 20.12.2021). – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_374274/ (дата обращения: 24.03.2022).

15. Оценка выживаемости глубоко недоношенных детей в неонатальном, постнеонатальном и детском периодах / Р.Х. Бахитова, И.А. Лакман, З.В. Максименко [и др.] // *Здравоохранение РФ.* – 2020. – № 1. – С. 29-36.
16. Павлов, О.В. Плацентарные макрофаги. Морфофункциональная характеристика и роль в гестационном процессе / О.В. Павлов, С.А. Сельков – Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2018. – 233 с.
17. Падруль, М.М. Особенности стратификации риска преждевременных родов / М.М. Падруль, И.В. Галинова, А.А. Олина // *Анализ риска здоровью.* – 2020. – № 1. – С. 165-176.
18. Патоморфология внеплацентарных оболочек при их преждевременном разрыве и недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин / О.П. Сарыева, Л.П. Перетятко, А.П. Вахромеев [и др.] // *Архив патологии.* – 2019. – Т. 81, № 4. – С. 26-32.
19. Предикторы преждевременных родов: исследование «Случай-контроль» / А.П. Сергеева, О.В. Ковалишина, Н.Ю. Каткова [и др.] // *Информация НАСКИ.* – 2019. – № 3. – С. 98-104.
20. Преждевременные роды: клинические рекомендации / Министерство Здравоохранения РФ; ООО Российское общество акушеров-гинекологов; Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов. – Москва, 2020. – URL: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics (дата обращения: 24.03.2022).
21. Преждевременные роды: клинические рекомендации / Министерство Здравоохранения РФ. – Москва, 2016. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_331665/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb/ (дата обращения: 24.03.2022).
22. Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия v. 2.0 / В.Е. Радзинский. – Москва: Изд-во журнала StatusPraesens, 2017. – 872 с.
23. Радзинский, В.Е. Преждевременные роды – нерешенная мировая проблема / В.Е. Радзинский, И.Н. Костин, А.С. Оленев // *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения.* – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 55-62.

24. Ремнёва, О.В. Перинатальные гипоксические поражения центральной нервной системы: факторы риска, профилактика и прогноз : дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Ремнёва Ольга Васильевна. – Санкт-Петербург, 2013. – 259 с.
25. Ремнёва, О.В. Перинатальные предикторы тяжелой церебральной ишемии у недоношенных новорожденных / О.В. Ремнёва, Н.И. Фадеева, Ю.В. Кореновский // Российский медицинский журнал. – 2015. – Т. 21, № 4. – С. 13-18.
26. Рожкова, О.В. Поэтапное прогнозирование перинатальных исходов при гестационном сахарном диабете : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Рожкова Ольга Владимировна. – Барнаул, 2021. – 147 с.
27. Роль маркеров воспалительного ответа в прогнозировании преждевременных родов / О.В. Косякова, О.Н. Беспалова, Ч.И. Сейидова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 3. – С. 18-23.
28. Сафина, А.С. Отдаленные психоневрологические исходы глубоко недоношенных детей, перспективы диагностики и коррекции / А.С. Сафина, Е.В. Волянюк // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – № 5. – С. 227-231.
29. Сверххранние преждевременные роды и истмико-цервикальная недостаточность при беременности, наступившей в результате вспомогательных репродуктивных технологий / Г.Б. Мальгина, А.Ф. Фассахова, Т. Б. Третьякова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 5. – С. 44-49.
30. Сергеева, В. А. Предикторы гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей / В.А. Сергеева, Ю.С. Александрович, Н.С. Петренкова // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – № 4. – С. 16-21.
31. Современное состояние проблемы преждевременного излития околоплодных вод при доношенной беременности (обзор литературы) / В.В. Астафьев, С.В. Назарова, А.Д. Ли, Н.М. Подзолкова // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2017. – № 4. – С. 24-35.

32. Состояние влагилищного биоценоза как фактор риска возникновения различных вариантов преждевременных родов / А.В. Сергеева, Н.Ю. Каткова, О.И. Бодрикова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 51-57.
33. Статистические издания / Федеральная служба государственной статистики: [сайт]. – 2022. – URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения: 24.03.2022.).
34. Сывороточные биомаркеры в диагностике гипоксически–ишемического поражения центральной нервной системы у детей / В.В. Базарный, С.А. Вольхина, Е.Ю. Ахманаева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61, № 5. – С. 283-285.
35. Терапевтическая гипотермия у новорожденных детей: клинические рекомендации / Министерство Здравоохранения РФ. – Москва, 2019. – URL: <http://niiomm.ru/attachments/article/370/%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%BF%D0%B5%D0%B2%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F%20%D0%B3%D0%B8%D0%BF%D0%BE%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%BC%D0%B8%D1%8F%20%D1%83%20%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%B6%D0%B4%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D1%85%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B5%D0%B9.pdf> (дата обращения: 24.03.2022).
36. Ушакова, Г.А. Инфицированное плодное яйцо от зачатия до рождения / Г.А. Ушакова, О.Н. Новикова, Л.В. Ренге. – Москва: Литерра, 2018. – 272 с.
37. Ховалыг, Н.М. Этнические, организационные и перинатальные аспекты различных клинических фенотипов преждевременных родов : дис. ... канд. мед. наук: 3.1.4 / Ховалыг Нелля Михайловна. – Барнаул, 2022. – 133 с.
38. Цинзерлинг, В.А. Перинатальные инфекции. (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений): практическое руководство / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. – Санкт-Петербург: Элби СПб, 2002. – 352 с.

39. Чуканова, А.Н. Анализ перинатальных исходов сверхранных и ранних преждевременных родов / А.Н. Чуканова, Н.В. Башмакова, Г.В. Якорнова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 57-62.
40. Шадеева, Ю.А. Сверхранные и ранние преждевременные роды. Стратегия перинатального риска : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Шадеева Юлия Александровна. – Барнаул, 2019. – 150 с.
41. A comparison of preterm birth rate and growth from birth to 18 years old between in vitro fertilization and spontaneous conception of twins / Y. Zhang, X. Hong, W. Gao [et al.] // Twin Res. Hum. Genet. – 2021. – Vol. 24, № 4. – P. 228-233.
42. A hierarchical procedure to select intrauterine and extrauterine factors for methodological validation of preterm birth risk estimation / P.A. Della Rosa, C. Miglioli, M. Caglioni [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 306.
43. A multicenter retrospective study on survival rate and complications of very preterm infants / X.P. Wu, C.L. Gu, S.P. Han [et al.] // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2021. – Vol. 23, № 8 – P. 814-820.
44. A new antibiotic regimen treats and prevents intra-amniotic inflammation/infection in patients with preterm PROM / J. Lee, R. Romero, S.M. Kim [et al.] / Matern. Fetal Neonatal Med. – 2016. – Vol. 29, № 17. – P. 2727-2737.
45. Academic trajectories of very preterm born children at school age / E.S. Twilhaar, J.F. de Kieviet, R.M. van Elburg [et al.] // J. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 2019. – Vol. 104, № 4. – P. 419-423.
46. Activated protein C reduces endotoxin-induced white matter injury in the developing rat brain / D.C. Yesilirmak, A. Kumral, H. Baskin [et al.] // Brain Res. – 2007. – Vol. 20. – P. 14-23.
47. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance / C.J. Kim, R. Romero, P. Chaemsaitong [et al.] // Am. J. Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 213. – P. 29-52.

48. Al Rifai, M.T. The Neurological Outcome of Isolated PVL and Severe IVH in Preterm Infants: Is It Fair to Compare? / M.T. Al Rifai, K.I. Al Tawil // *Pediatr. Neurol.* – 2015. – Vol. 53, № 5. – P. 427-433.
49. Amniotic fluid interleukin 6 and interleukin 8 are superior predictors of fetal lung injury compared with maternal or fetal plasma cytokines or placental histopathology in a nonhuman primate model / S.A. McCartney, R. Kapur, H.D. Liggitt [et al.] // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 225, № 1. – P. 89.
50. Antenatal corticosteroid therapy before 24 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis / C.K Park, T. Isayama, S.D. McDonald [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol.127, № 4. – P. 715-725.
51. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth / D. Roberts, J. Brown, N. Medley [et al.] // *Cochrane Database.* – 2020. – URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004454.pub4/full>. (дата обращения: 24.03.2022).
52. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy / P. Brocklehurst, A. Gordon, E. Heatley [et al.] // *Cochrane Database.* – 2013. – URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001058.pub3/full> (дата обращения: 24.03.2022).
53. Are histopathologic chorioamnionitis and funisitis associated with metabolic acidosis in the preterm fetus? / C.J. Holcroft, F.B. Askin, A. Patra [et al.] // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2004. – Vol. 191, № 6. – P. 2010-2015.
54. Assessment of Neonatal Intensive Care Unit Practices, Morbidity, and Mortality Among Very Preterm Infants in China / Y. Cao, S. Jiang, J. Sun [et al.] // *JAMA Netw. Open.* – 2021. – Vol. 4, № 8. – P. e2118904.
55. Association of chorioamnionitis and its duration with neonatal morbidity and mortality / K.K. Venkatesh, W. Jackson, B.L. Hughes [et al.] // *J. Perinatol.* – 2019. – Vol. 39, № 5. – P. 673-682.
56. Association of periodontitis with preterm birth and low birth weight: a comprehensive review / A. Puertas, A. Magan-Fernandez, V. Blanc [et al.] // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 31, № 5. – P. 597-602.

57. Association of preterm birth with risk of ischemic heart disease in adulthood / C. Crump, E.A. Howell, A. Stroustrup [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2019. – Vol. 173, № 8. – P. 736-743.
58. Association of severe placental inflammation with death prior to discharge and cerebral palsy in preterm infants / N. Huetz, S. Triau, B. Leboucher [et al.] // *BJOG.* – 2016. – Vol. 123, № 12. – P. 1956-1963.
59. Association of very preterm birth or very low birth weight with intelligence in adulthood: an individual participant data meta-analysis / R. Eves, M. Mendonça, N. Baumann [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2021. – Vol. 175, № 8. – P. e211058.
60. Beebe, L.A. The epidemiology of placental features: associations with gestational age and neonatal outcome / L.A. Beebe, L.D. Cowan, G. Altshuler // *Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 87, № 5. – P. 771-778.
61. Boggess, K.A. Choosing the left fork: Steven Offenbacher and understanding maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes / K.A. Boggess // *J. Periodontol.* – 2020. – Vol. 91, № 1. – P. 40-44.
62. Born too soon: preterm birth matters / C. P. Howson, M. V. Kinney, L. McDougall [et al.] // *Reprod. Health.* – 2013. – Vol. 10. – P. 1
63. Cervical intraepithelial neoplasia and the risk of spontaneous preterm birth: A Dutch population-based cohort study with 45,259 pregnancy outcomes / D.L. Loopik, J. Van Drongelen, R.L.M. Bekkers [et al.] // *PLoS Med.* – 2021. – Vol. 18, № 6. – P. 1003665.
64. Changing Neurodevelopment at 8 Years in Children Born Extremely Preterm Since the 1990s / J.L.Y. Cheong, P.J. Anderson, A.C. Burnett [et al.] // *Pediatrics.* – 2017. – Vol. 139, № 6. – P. e20164086.
65. Chorioamnionitis and cerebral palsy: a meta-analysis / J.G. Shatrov, S.C.M. Birch, L.T. Lam [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 116. – P. 387-392.
66. Chorioamnionitis and Risk for Maternal and Neonatal Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis / C. Beck, K. Gallagher, L.A. Taylor [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2021. – Vol. 137, № 6. – P.1007-1022.

67. Chorioamnionitis following preterm premature rupture of membranes and fetal heart rate variability / L. Vandenbroucke, M. Doyen, M. Le Lous [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 9. – P. e0184924.
68. Classification of preterm birth with placental correlates / K.M. Chisholm, M.E. Norton, A.A. Penn [et al.] // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 2018. – Vol. 21, № 6. – P. 548-560.
69. Clausson, B. Genetic influence on birthweight and gestational length determined by studies in offspring of twins / B. Clausson, P Lichtenstein, S. Cnattingius // *BJOG*. – 2000. – Vol. 107, № 3. – P. 375-381.
70. Cognitive outcomes in children and adolescents born very preterm: a meta-analysis / C.R. Brydges, J.K. Landes, C.L. Reid [et al.] // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2018. – Vol. 60, № 5. – P. 452-468.
71. Cognitive outcomes of children born extremely or very preterm since the 1990s and associated risk factors: a meta-analysis and meta-regression / E.S. Twilhaar, R.M. Wade, J.F. de Kieviet [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2018. – Vol. 172, № 4. – P. 361-367.
72. Comparing mortality risk models in VLBW and preterm infants: systematic review and meta-analysis / J.S. McLeod, A. Menon, N. Matusko [et al.] // *J. Perinatol.* – 2020. – Vol. 40, № 5. – P. 695-703.
73. Congenital Heart Defects and the Risk of Spontaneous Preterm Birth / N.B. Matthiesen, J.R. Ostergaard, V.E. Hjortdal [et al.] // *J. Pediatr.* – 2021. – Vol. 229. – P. 168-174.
74. Contribution of histologic chorioamnionitis and fetal Inflammatory response syndrome to increased risk of brain injury in infants with preterm premature rupture of membranes / H.Y. Lu, Q. Zhang, Q.X. Wang [et al.] // *Pediatr. Neurol.* – 2016. – Vol. 61. – P. 94-98.
75. Courchia, B. Cognitive impairment among extremely low birthweight preterm infants from 1980 to present day / B. Courchia, M. D. Berkovits, C. R. Bauer // *J. Perinatol.* – 2019. – Vol. 39, № 8. – P. 1098-1104.

76. Crilly, C.J. Predicting the outcomes of preterm neonates beyond the neonatal intensive care unit: What are we missing? / C.J. Crilly, S. Haneuse, J.S. Litt // *Pediatric research*. – 2021. – Vol. 89, № 3. – P. 426-445.
77. Crump, C. Preterm or early term birth and risk of autism / C. Crump, J. Sundquist, K. Sundquist // *Pediatrics*. – 2021. – Vol. 148, № 3. – P. e2020032300.
78. Da Fonseca, E.B. Preterm birth prevention / E.B. Da Fonseca, R. Damiao, D.A. Moreira // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. – 2020. – Vol. 69. – P. 40-49.
79. Delnord, M. Epidemiology of late preterm and early term births - an international perspective / M. Delnord, J. Zeitlin // *Semin. Fetal Neonatal Med*. – 2019. – Vol. 24, № 1. – P. 3-10.
80. Determinants of developmental outcomes in a very preterm Canadian cohort / A. Synnes, T.M. Luu, D. Moddemann [et al.] // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed*. – 2017. – Vol. 102, № 3. – P. 234-235.
81. Differentiating the preterm phenotype: distinct profiles of cognitive and behavioral development following late and moderately preterm birth / S. Johnson, G. Waheed, B.N. Manktelow [et al.] // *J. Pediatr*. – 2018. – Vol. 193. – P. 85-92.
82. Does the clinical presentation of a prior preterm birth predict risk in a subsequent pregnancy? / D. Drassinower, S.G. Obican, Z. Siddiq [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol*. – 2015. – Vol. 213, № 5. – P.1-7.
83. Dom, A.M. Prevention of preterm birth in multiples / A.M. Dom, A. Mather, N.S. Seligman // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol*. – 2021. – Vol. 33, № 2. – P. 72-77.
84. Dorling, J.S. Neonatal disease severity scoring systems / J.S. Dorling, D.J. Field, B. Manktelow // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed*. – 2005. – Vol. 90. – P. 11-16.
85. Early Decline of Neuron-Specific Enolase during Neuroblastoma Chemotherapy is a Predictive Factor of Clinical Outcome / F.Y. Zhu, J. Yan, Y.N. Cao [et al.] // *Cao Pediatr. Hematol. Oncol*. – 2021. – Vol. 38, № 6. – P. 543-554.
86. Early surgery and neurodevelopmental outcomes of children born extremely preterm / R.W. Hunt, L.M. Hickey, A.C. Burnett [et al.] // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed*. – 2018. – Vol. 103, № 3. – P. 227-232.

87. Effect of *Chlamydia trachomatis* on adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis / W. He, Y. Jin, H. Zhu [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 302, № 3. – P. 553-567.
88. Effect of frozen/thawed embryo transfer on birthweight, macrosomia, and low birthweight rates in US singleton infants / J.F. Litzky, S.L. Boulet, N. Esfandiari [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218, № 4. – P. 433-433.
89. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: a large cohort study / F. Fuchs, B. Monet, T. Ducruet [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 1. – P. e0191002.
90. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis / M.M. Costantine, S.J. Weiner, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU) // *Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 114, № 2. – P. 354-364.
91. Estimating recurrence of spontaneous preterm delivery / M.S. Esplin, E. O'Brien, A. Fraser [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 112, № 3. – P. 516-523.
92. Factors Associated with Survival and Survival without Major Morbidity in Very Preterm Infants in Two Neonatal Networks: SEN1500 and NEOCOSUR / F. Garcia-Munoz Rodrigo, J. Fabres, J.L. Tapia [et al.] // *Neonatology.* – 2021. – Vol. 118, № 3. – P. 289-296.
93. Fetal inflammatory response is positively correlated with the progress of inflammation in chorionic plate / C.W. Park, J.W. Oh, K.C. Moon [et al.] // *Placenta.* – 2020. – Vol. 97. – P. 6-17.
94. Fetal inflammatory response syndrome (FIRS) and outcome of preterm neonates - a prospective analytical study / F. Francis, V. Bhat, N. Mondal [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 32, № 3. – P. 488-492.
95. Funisitis is associated with adverse neonatal outcome in low risk unselected deliveries at or near term / F.A. Jessop, C.C. Lees, S. Pathak [et al.] // *Virchows Arch.* – 2016. – Vol. 468, № 4. – P. 503-507.

96. Genetic associations with gestational duration and spontaneous preterm birth / G. Zhang, B. Feenstra, J. Bacelis [et al.] // *N Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377, № 12. – P. 1156-1167.
97. Genetic variation associated with preterm birth in African American women / H.A. Frey, M.J. Stout, L.N. Pearson [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 215, № 2. – P. 235-238.
98. Gestational age and hospital admissions during childhood: population based, record linkage study in England (TIGAR study) / V. Coathup, E. Boyle, C. Carson [et al.] // *BMJ.* – 2020. – Vol. 25. – P. 371.
99. Goncalves, L.F. Neuroimaging findings associated with the fetal inflammatory response syndrome / L.F. Goncalves, P. Cornejo, R. Towbin // *Semin. Fetal Neonatal Med.* – 2020. – Vol. 25, № 4. – P. 101143.
100. Harrison, M.S. Global burden of prematurity / M.S. Harrison, R.L. Goldenberg // *Semin. Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 21, № 2. – P.74-79.
101. Health of infants after ART-treated, subfertile, and fertile deliveries / S.S. Hwang, D. Dukhovny, D. Gopal [et al.] // *Pediatrics.* – 2018. – Vol. 142, № 2. – P. e20174069.
102. High blood pressure at early school age among extreme preterms / B.R. Vohr, R. Heyne, C. Bann [et al.] // *Pediatrics.* – 2018. – Vol. 142, № 2. – P. e20180269.
103. HMGB1-RAGE signaling pathway in pPROM / H. Yan, L. Zhu, Z. Zhang [et al.] // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 57, № 2. – P. 211-216.
104. Impact of Latency Duration on the Prognosis of Preterm Infants after Preterm Premature Rupture of Membranes at 24 to 32 Weeks' Gestation: A National Population-Based Cohort Study / E. Lorthe, P.Y. Ancel, H. Torchin [et al.] // *J. Pediatr.* – 2017. – Vol. 82. – P. 47-52.
105. Impact of obstetric history on the risk of spontaneous preterm birth in singleton and multiple pregnancies: a systematic review / B.M. Kazemier, P.E. Buijs, L. Mignini [et al.] // *BJOG.* – 2014. – Vol. 121, № 10. – P.1197-1208.
106. Impact of peri-intraventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia in the neurodevelopment of preterms: A systematic review and meta-analysis /

- J.W. Gotardo, N.F.V. Volkmer, G.P. Stangler [et al.] // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, № 10. – P. 0223427.
107. Impact of smoking and fetal gender on preterm delivery / V. Günther, I. Alkatout, A. Stein [et al.] // J. Dev. Orig. Health Dis. – 2021. – Vol.12, № 4. – P. 632-637.
108. Inflammasome activation during spontaneous preterm labor with intra-amniotic infection or sterile intra-amniotic inflammation / N. Gomez-Lopez, R. Romero, B. Panaitescu [et al.] // Am. J. Reprod Immunol. – 2018. – Vol. 80, № 5. – P. e13306.
109. Ingemarsson, I. Gender aspects of preterm birth / I. Ingemarsson // BJOG. – 2003. – Vol. 110. – P. 34-38.
110. Inhibition of the NLRP3 inflammasome can prevent sterile intra-amniotic inflammation, preterm labor/birth, and adverse neonatal outcomes / N. Gomez-Lopez, R. Romero, V. Garcia-Flores [et al.] // Biol. Reprod. – 2019. – Vol. 100, № 5. – P. 1306–1318.
111. Intensive Care for Extreme Prematurity – Moving beyond Gestational Age / J.E. Tyson, N.A. Parikh, J. Langer [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 358. – P. 1672-1681.
112. Intentional early delivery versus expectant management for preterm premature rupture of membranes at 28-32 weeks' gestation: A multicentre randomized controlled trial (MICADO STUDY) / J.C. Pasquier, O. Claris, M. Rabilloud [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2019. – Vol. 233. – P. 30-37.
113. Intra-amniotic administration of lipopolysaccharide induces spontaneous preterm labor and birth in the absence of a body temperature change / N. Gomez-Lopez, R. Romero, M. Arenas-Hernandez [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2018. – Vol. 31, № 4. – P. 439-446.
114. Intracranial hemorrhage and 2-year neurodevelopmental outcomes in infants born extremely preterm / J.B. Law, T.R. Wood, S. Gogcu [et al.] // Pediatrics. – 2021. – Vol. 238. – P. 124-134.

115. Is chorioamnionitis associated with neurodevelopmental outcomes in preterm infants? A systematic review and meta-analysis following / L. Xing, G. Wang, R. Chen [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98, № 50. – P. 18229.
116. Is *Ureaplasma* spp. the leading causative agent of acute chorioamnionitis in women with preterm birth? / J. Kikhney, D. von Schöning, I. Steding [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2017. – Vol. 23, № 2. – P.119.e1-119.e7.
117. Isgro, M.A. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects / M.A. Isgro, P. Bottoni, R. Scatena // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2015. – Vol. 867. – P. 125-143.
118. Kenyon, S. Antibiotics for preterm rupture of membranes / S. Kenyon, M. Boulvain, J.P. Neilson // *Cochrane Database*. – 2013. – URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001058.pub3/full> (дата обращения: 25.03.2022).
119. Lawrence, S.M. Chorioamnionitis, IL-17A, and fetal origins of neurologic disease / S.M. Lawrence, J.L. Wynn // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2018 – Vol. 79, № 5. – P. e12803.
120. Li, M. Embryo biopsy and perinatal outcomes of singleton pregnancies: an analysis of 16,246 frozen embryo transfer cycles reported in the Society for Assisted Reproductive Technology Clinical Outcomes Reporting System / M. Li, J. Kort, V.L. Baker // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2021. – Vol. 224, № 5. – P. 500.e1-500.e18.
121. Lockwood, C.J. Risk factors for preterm birth and new approaches to its early diagnosis / C.J. Lockwood // *J. Perinat. Med.* – 2015. – Vol. 43, № 5. – P. 499-501.
122. Long-term neurodevelopmental outcome of preterm infants: epidemiology and risk factors / D. Wilson-Costello, A. Payne, R. Martin [et al.] // *UpToDate*. – 2021. – URL: https://www.uptodate.com/contents/long-term-neurodevelopmental-outcome-of-preterm-infants-epidemiology-and-risk-factors?search=Long-term%20neurodevelopmental%20outcome%20of%20preterm%20infants:%20Epidemiology%20and%20risk%20factors.%20UpToDate&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (дата обращения: 25.03.2022).

123. Lung function after extremely preterm birth-A population-based cohort study / P. Thunqvist, E. Tufvesson, L. Bjermer [et al.] // *J. Pediatr. Pulmonol.* – 2018. – Vol. 53, № 1. – P. 64-72.
124. Mandy, G.T. Long-term outcome of the preterm infant / G.T. Mandy, L.E. Weisman, L. Wilkie // *UpToDate.* – 2021. – URL: https://www.uptodate.com/contents/long-term-outcome-of-the-preterm-infant?search=premature%20infants%20outcomes&topicRef=4965&source=see_link (дата обращения: 25.03.2022).
125. Mandy, G.T. Short-term complications of the preterm infant [electronic resource] / G.T. Mandy, R. Martin, L. Wilkie // *UpToDate.* – 2021. – URL: https://www.uptodate.com/contents/short-term-complications-of-the-preterm-infant?search=premature%20infants%20outcomes&topicRef=5033&source=see_link (дата обращения: 25.03.2022).
126. Maternal and perinatal morbidity and mortality associated with anemia in pregnancy / C. Smith, F. Teng, E. Branch [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 134, № 6. – P. 1234-1244.
127. Maternal chorioamnionitis and neurodevelopmental outcomes in preterm and very preterm neonates: a meta-analysis / D. Xiao, T. Zhu, Y. Qu [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 12. – P. e020830.
128. Maternal cigarette smoking before and during pregnancy and the risk of preterm birth: a dose-response analysis of 25 million mother-infant pairs / B. Liu, G. Xu, Y. Sun [et al.] // *PLoS Med.* – 2020. – Vol.17, № 8. – P. e1003158.
129. Maternal race and intergenerational preterm birth recurrence / M.C. Smid, J.H. Lee, J.H. Grant [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 217, № 4. – P. 480-489.
130. Matoba, N. Understanding racial disparities of preterm birth through the placenta / N. Matoba, K.K. Mestan, J.W. Collins Jr. // *Clin. Ther.* – 2021. – Vol. 43, № 2. – P. 287-296.

131. McGowan, E.C. Neurodevelopmental follow-up of preterm infants: What is new? / E.C. McGowan, B.R. Vohr // *Pediatr. Clin. North Am.* – 2019. – Vol. 66, № 2. – P. 509-523.
132. McRae, D.N. Improving birth outcomes for women who are substance using or have mental illness: a Canadian cohort study comparing antenatal midwifery and physician models of care for women of low socioeconomic position / D.N. McRae, N. Muhajarine, P.A. Janssen // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 279.
133. Neonatal morbidity in moderately preterm infants: a Swedish national population-based study / M. Altman, M. Vanpee, S. Cnattingius [et al.] // *Pediatrics.* – 2011. – Vol. 158, № 2. – P. 239-244.
134. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network / B.J. Stoll, N.I. Hansen, E.F. Bell [et al.] // *Pediatrics.* – 2010. – Vol. 126, № 3. – P. 443-456.
135. Neurodevelopment at age 10 years of children born <28 weeks with fetal growth restriction / S.J. Korzeniewski, E.N. Allred, R.M. Joseph [et al.] // *Pediatrics.* – 2017. – Vol. 140, № 5. – P. e20170697.
136. Neurodevelopmental impairment among extremely preterm infants in the neonatal research network / I. Adams-Chapman, R.J. Heyne, S.B. DeMauro [et al.] // *Pediatrics.* – 2018. – Vol. 141, № 5. – P. e20173091.
137. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study / V. Pierrat, L. Marchand-Martin, C. Arnaud [et al.] // *BMJ.* – 2017. – Vol. 16. – P. 358.
138. Neuropsychological outcomes at 19 years of age following extremely preterm birth / H. O'Reilly, S. Johnson, Y. Ni [et al.] // *Pediatrics.* – 2020. – Vol. 145, № 2. – P. e20192087.
139. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease [electronic resource] / M. Kyrgiou, A. Athanasiou, I.E.J. Kalliala // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – URL:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012847/full>

(дата обращения: 25.03.2022).

140. Pathological staging of chorioamnionitis contributes to complications in preterm infants / J. Miao, Z. Ren, Y. Rao [et al.] // *Ital. J. Pediatr.* – 2020. – Vol. 46, № 1. – P. 127.
141. Perinatal outcomes and risk factors for preterm birth in twin pregnancies in a Chinese population: a multi-center retrospective study / S. Li, J. Gao, J. Liu [et al.] // *Front Med.* – 2021. – Vol. 21, № 8. – P. 657862.
142. Perinatal outcomes associated with assisted reproductive technology: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technologies (MOSART) / E. Declercq, B. Luke, C. Belanoff [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 103, № 4. – P. 888-895.
143. Periodontal disease and vitamin D deficiency in pregnant women: which correlation with preterm and low-weight birth? / M. Ferrillo, M. Migliario, A. Rocuzzo [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10, № 19. – P. 4578.
144. Placental acute inflammation infiltrates and pregnancy outcomes: a retrospective cohort study / M. Orsaria, S. Liviero, E. Rossetti [et al.] // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 24165.
145. Placental infection with *Ureaplasma* species is associated with histologic chorioamnionitis and adverse outcomes in moderately preterm and late-preterm infants / E.L. Sweeney, S.G. Kallapur, T. Gisslen [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 213, № 8. – P. 340-347.
146. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome / D.M. Bond, P. Middleton, K.M. Levett [et al.] // *Cochrane Database* – 2017. – URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004735.pub4/full>. (дата обращения: 25.03.2022).
147. Polydrug use during pregnancy and preterm birth in a low-income, multiethnic birth cohort, Boston, 1998-2018 / H.M. Garrison-Desany, N. Nawa, Y. Kim [et al.] // *Public Health Rep.* – 2020. – Vol. 135, № 3. – P. 383-392.

148. Preconception diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes in over 6.4 million women: A population-based cohort study in China / Y. Wei, Q. Xu, H. Yang [et al.] // *PLoS Med.* – 2019. – Vol. 16, № 10. – P. e1002926.
149. Prediction models for the risk of spontaneous preterm birth based on maternal characteristics: a systematic review and independent external validation / L.J.E. Meertens, P. van Montfort, H.C.J. Scheepers [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2018. – Vol. 97, № 8. – P. 907-920.
150. Prediction of Late Death or Disability at Age 5 Years Using a Count of 3 Neonatal Morbidities in Very Low Birth Weight Infants / B. Schmidt, R.S. Roberts, P.G. Davis [et al.] // *J. Pediatr.* – 2015. – Vol. 167, № 5. – P. 982-986.
151. Pregnancy, birth, and infant outcomes by maternal fertility status: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology / B. Luke, D. Gopal, H. Cabral [et al.] // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 217, № 3. – P. 327-327.
152. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy / J.M. Dodd, R.M. Grivell, C.M. OBrien [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2019. – URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012024.pub3/full> (дата обращения: 25.03.2023).
153. Prenatal risk factors and perinatal and postnatal outcomes associated with maternal opioid exposure in an urban, low-income, multiethnic US population / R.E. Azuine, Y. Ji, H.Y. Chang [et al.] // *JAMA Netw. Open.* – 2019. – Vol. 2, № 6. – P. e196405.
154. Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study / C. Crump, J. Sundquist, M.A. Winkleby [et al.] // *BMJ.* – 2019. – Vol. 1. – P. 365.
155. Preterm birth associated with group B Streptococcus maternal colonization worldwide: systematic review and meta-analyses / F. Bianchi-Jassir, A.C. Seale, M. Kohli-Lynch [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 65, № 6. – P. 133-142.

156. Preterm birth phenotypes in women with autoimmune rheumatic diseases: a population-based cohort study / K.D. Kolstad, J.A. Mayo, L. Chung [et al.] // BJOG. – 2020. – Vol. 127, № 1. – P. 70-78.
157. Preterm labor and preterm premature rupture of membranes have a different pattern in the involved compartments of acute histologic chorioamnionitis and/or funisitis: Patho-physiologic implication related to different clinical manifestations / C.W. Park, J.S. Park, K.C. Moon [et al.] // H. Pathol. Int. – 2016. – Vol. 66, № 6. – P. 325-332.
158. Prognosis and prognostic factors of patients with emergent cerclage: a japanese single-center study / A. Kobayashi, H. Takahashi, S. Matsubara [et al.] // Obstet. Gynecol. Int. – 2021. – Vol. 26. – P. 4351783.
159. Prognostic Value of Investigating Neuron-Specific Enolase in Patients with Ischemic Stroke / A.S. Kurakina, T.N. Semenova, E.V. Guzanova [et al.] // Sovrem Tekhnologii Med. – 2021 – Vol. 13, № 2. – P. 68-72.
160. Racial disparities in prematurity persist among women of high socioeconomic status / J.D. Johnson, C.A. Green, C.J. Vladutiu [et al.] // Am. J. Obstet Gynecol MFM. – 2020. – Vol. 2, № 3. – P.100104.
161. Racial disparity in placental pathology in the collaborative perinatal project / Y. Chen, L. Huang, H. Zhang [et al.] // Clin. Exp. Pathol. – 2015. – Vol. 8, № 11. – P. 15042-15054.
162. Recurrence risk of preterm birth in subsequent singleton pregnancy after preterm twin delivery / J.M. Schaaf, M.H. Hof, B.W. Mol [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 207, № 4. – P. 279.e1-7.
163. Recurrent preterm birth risk assessment for two delivery subtypes: A multivariable analysis / I. Rattsev, N. Flaks-Manov, A.C. Jelin [et al.] // J. Am. Med. Inform. Assoc. – 2022. – Vol. 12, № 29(2). – P. 306-320.
164. Rehospitalization through childhood and adolescence: association with neonatal morbidities in infants of very low birth weight / J. Kuint, L. Lerner-Geva, G. Chodick [et al.] // J. Pediatr. – 2017. – Vol. 188. – P. 135-141.

165. Reproductive risks in 35-year-old adults born very preterm and/or with very low birth weight: an observational study / S.M. van der Pal, S.A. van der Meulen, S.M. Welters [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2021. – Vol. 180, № 4. – P. 1219-1228.
166. Respiratory health in adolescents born moderately-late preterm in a community-based cohort / E.J.L.E. Vrijlandt, S.A. Reijneveld, J.L. Aris-Meijer [et al.] // *J. Pediatr.* – 2018. – Vol. 203. – P. 429-436.
167. Risk for preterm and very preterm delivery in women who were born preterm / A. Boivin, Z.C. Luo, F. Audibert [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 125, № 5. – P. 1177-1184.
168. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis / C. Phillips, Z. Velji, C. Hanly [et al.] // *BMJ Open.* – 2017. – Vol. 7, № 6. – P. e015402.
169. Risk of singleton preterm birth after prior twin preterm birth: a systematic review and meta-analysis / R. Menzies, A.L.K. Li, N. Melamed [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 223, № 2. – P. 204.e1-204.e8.
170. Risk of spontaneous preterm birth in IVF-conceived twin pregnancies / G. Saccone, F. Zullo, A. Roman [et al.] // *Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 32, № 3. – P. 369-376.
171. Robinson, J.N. Preterm birth: risk factors, interventions for risk reduction, and maternal prognosis / J.N. Robinson, E.R. Norwitz // *UpToDate.* – 2019. – URL: <http://uptodate.com>.
172. Saccone, G. Prior uterine evacuation of pregnancy as independent risk factor for preterm birth: a systematic review and metaanalysis / G. Saccone, L. Perriera, V. Berghella // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 214, № 5. – P. 572-591.
173. School-age outcomes following intraventricular haemorrhage in infants born extremely preterm / N.L. Hollebrandse, A.J. Spittle, A.C. Burnett [et al.] // *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal Ed.* – 2021. – Vol. 106, № 1. – P. 4-8.
174. School-aged neurodevelopmental outcomes for children born extremely preterm / L.W. Doyle, A. Spittle, P.J. Anderson [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 2021. – Vol. 106, № 9. – P. 834-838.

175. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies) / K.L. Costeloe, E.M. Hennessy, S. Haider [et al.] // *BMJ*. – 2012. – Vol. 4. – P. e7976.
176. Short-term outcomes and their related risk factors of extremely preterm and extremely low birth weight infants in Guangdong province / Collaborative Study Group for Extremely Preterm and Extremely Low Birth Weight Infants // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. – 2019. – Vol. 57, №12. – P. 934-942.
177. Silent chorioamnionitis and associated pregnancy outcomes: a review of clinical data gathered over a 16-year period / B. Horvath, F. Lakatos, C. Toth [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2014. – Vol. 42, № 4. – P. 441-447.
178. Singer, D. Adults born preterm—long-term health risks of former very low birth weight infants / D. Singer, L.P. Thiede, A. Perez // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2021. – Vol. 118, № 9. – P. 521-527.
179. Spontaneous preterm birth prevention in multiple pregnancy / S.R. Murray, S.J. Stock, S. Cowan [et al.] // *Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 20, № 1. – P. 57-63.
180. Srinivasjois, R.M. Knowledge synthesis group on determinants of preterm/LBW births. Biracial couples and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analyses / R.M. Srinivasjois, S. Shah, P.S. Shah // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2012. – Vol. 91, № 10. – P. 1134-1146.
181. Study on the correlation between vaginal bleeding in first trimester and preterm birth: A birth cohort study in Lanzhou, China / S. Liu, L. Yu, Q. Wu [et al.] // *Obstet. Gynaecol. Res.* – 2021. – Vol. 47, № 6. – P. 1997-2004.
182. Study on the correlation between vaginal bleeding in first trimester and preterm birth: A birth cohort study in Lanzhou, China / S. Liu, L. Yu, Q. Wu [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2021. – Vol. 47, № 6. – P. 1997-2004.
183. Suff, N. The prediction of preterm delivery: What is new? / N. Suff, L. Story, A. Shennan // *Semin. Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 24, № 1. – P. 27-32.
184. Survival, hospitalization, and acute-care costs of very and moderate preterm infants in the first 6 years of life: a population-based study / A.S. Stephens, S.J. Lain, C.L. Roberts [et al.] // *J. Pediatr.* – 2016. – Vol. 169. – P. 61-68.

185. Swamy, G.K. Association of preterm birth with long-term survival, reproduction, and next-generation preterm birth / G.K. Swamy, T. Ostbye, R. Skjaerven // JAMA. – 2008. – Vol. 299, № 12. – P. 1429-1436.
186. The alarmin S100A12 causes sterile inflammation of the human chorioamniotic membranes as well as preterm birth and neonatal mortality in mice / K. Motomura, R. Romero, O. Plazyo [et al.] // Biol. Reprod. – 2021. – Vol. 105, № 6. – P. 1494-1509.
187. The association between maternal and paternal race and preterm birth / C.A. Green, J.D. Johnson, C.J. Vladutiu [et al.] // Am. J. Obstet Gynecol MFM. – 2021. – Vol. 3, № 4. – P. 100353.
188. The effects of latency period in PPRM cases managed expectantly / E. Baser, D. Aydogan Kirmizi, D. Ulubas Isik [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2020. – Vol. 33, № 13. – P. 2274-2283.
189. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications / E. Jung, R. Romero, L. Yeo [et al.] // Semin. Fetal Neonatal Med. – 2020. – Vol. 25, № 4. – P. 101146.
190. The global epidemiology of preterm birth / J.P. Vogel, S. Chawanpaiboon, A. Moller [et al.] // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2018. – Vol. 52. – P. 3-12.
191. The impact of being born preterm or small for gestational age on early vascular aging in adolescents / K. Stock, A. Schmid, E. Griesmaier [et al.] // J. Pediatr. – 2018. – Vol. 201. – P. 49-54.
192. The impact of occupational shift work and working hours during pregnancy on health outcomes: a systematic review and meta-analysis. / C. Cai, B. Vandermeer, R. Khurana [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2019. – Vol. 221, № 6. – P. 563-576.
193. The importance of clinical presentation in risk and management of recurrent preterm birth / D.D. Smith, M.M. Finneran, C.C. Shellhaas [et al.] // Am. J. Perinatol. – 2021. – Vol. 38, № 3. – P. 205-211.

194. The risk of preterm birth in combinations of socioeconomic position and mental health conditions in different age groups: a Danish nationwide register-based cohort study / C.K. Knudsen, A.M.S. Christesen, S. Heuckendorff [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 696.
195. The risk of preterm birth in women with three consecutive deliveries-the effect of number and type of prior preterm births / L. Hiersch, Y. Pasternak, N. Melamed [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9, № 12. – P. 3933.
196. The risk of preterm birth of treated versus untreated cervical intraepithelial neoplasia (CIN): a systematic review and meta-analysis / N.A. Danhof, E.I. Kamphuis, J. Limpens [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2015. – Vol. 188. – P. 24-33.
197. The role of caspase-dependent and caspase-independent pathways of apoptosis in the premature rupture of the membranes: A case-control study / K.S. Negara, K. Suwiyoga, R. Sudewi [et al.] // *Int. J. Reprod. Biomed.* – 2020. – Vol. 18, № 6. – P. 439-448.
198. The role of extracellular inducer of matrix metalloproteinases in premature rupture of membranes / G.T. Sukhikh, N.E. Kan, V.L. Tyutyunnik [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 29, № 4. – P. 656-649.
199. Timing of Histologic Progression from Chorio-Deciduitis to Chorio-Deciduo-Amnionitis in the Setting of Preterm Labor and Preterm Premature Rupture of Membranes with Sterile Amniotic Fluid / C.W. Park, J.S. Park, E.R. Norwitz [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 11. – P. e0143023.
200. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes / A.D. Mackeen, J. Seibel-Seamon, J. Muhammad [et al.] // *Cochrane Database* – 2014. – URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007062.pub3/full> (дата обращения: 25.03.2022).
201. Trichomoniasis and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis / O.T. Van Gerwen, M.C. Craig-Kuhn, A.T. Jones [et al.] // *BJOG*. – 2021. – Vol. 128, № 12. – P. 1907-1915.

202. Ureaplasma and its role in adverse perinatal outcomes: a review / N. Venturelli, A. Zeis, T. De Beritto [et al.] // *Neoreviews*. – 2021. – Vol. 22, № 9. – P. 574-584.
203. Wide variation in severe neonatal morbidity among very preterm infants in European regions / A.K. Edstedt Bonamy, J. Zeitlin, A. Piedvache [et al.] // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.* – 2019. – Vol. 104, № 1. – P. 36-45.
204. Women with threatened preterm labour followed by term delivery have an increased risk of spontaneous preterm birth in subsequent pregnancies: a population-based cohort study / G.J. Cho, S.J. Choi, K.M. Lee [et al.] // *BJOG*. – 2019. – Vol. 126, № 7. – P. 901-905.
205. Yap, V. Mechanisms of brain injury in newborn infants associated with the fetal inflammatory response syndrome / V. Yap, J.M. Perlman // *Semin. Fetal Neonatal Med.* – 2020. – Vol. 25, № 4. – P. 233.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

(справочное)

Патент на изобретение № 2745474



Приложение Б

(справочное)

Патент на изобретение № 2755965