

Волокитина Екатерина Игоревна

**Причины, прогнозирование и доклинические
методы диагностики сверхранных
преждевременных родов**

3.1.4 – акушерство и гинекология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук**

Волгоград – 2022

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

Научный руководитель:
доктор медицинских наук

**Курочка
Марина Петровна**

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ГНЦ ФГБУ РФ ФМБА им. А.И. Бурназяна, главный врач ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр», главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Московской области по акушерству и гинекологии

**Серова
Ольга Федоровна**

Доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Олина
Анна Александровна**

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России)

Защита состоится « _____ » _____ 2022 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.005.04 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1

E-mail: post@volgmed.ru

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400131, г. Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1 и с авторефератом на сайтах: www.volgmed.ru, www.vak2.ed.gov.ru.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Частота преждевременных родов на Земле варьирует от 5 до 18% и не имеет тенденции к снижению в течение последних 20 лет (Frey H.A., Klebanoff M.A., 2016). Хотя удельный вес родов в сроке беременности от 22 до 27 недель 6 дней невелик – около 5% от общего количества преждевременных родов (Гаврилова А.А., Парыгина А.Н., 2018), но они заслуживают особого внимания ввиду наиболее неблагоприятного прогноза для новорождённых. (Посисеева Л.В. и соавт., 2015; Victora J.D. et al., 2018).

Оказание полного объёма высокотехнологичной реанимационной помощи детям с экстремально низкой и очень низкой массой тела возможно лишь в учреждениях третьего уровня. В то же время транспортировка глубоко недоношенных новорождённых способна серьёзно ухудшить состояние их здоровья. Поэтому чрезвычайно важно своевременно доставить плод *in utero* в оптимальное место для рождения. Это возможно лишь при наличии достаточного запаса времени, получить который поможет доклиническая диагностика сверхранных преждевременных родов.

Говоря о сверхранных преждевременных родах, нельзя не упомянуть негативные последствия для женского организма, в первую очередь связанные с высокой частотой абдоминальных родоразрешений и перспективой невынашивания в последующем (Скрипниченко Ю.П., Баранов И.И. и соавт., 2014; Буданов П.В., Регул С.В., 2018).

Степень разработанности темы. Диагностика угрожающих и в ряде случаев начавшихся преждевременных родов представляет собой непростую задачу. Решение которой необходимо, во-первых, с медицинской точки зрения, чтобы установить нуждается ли женщина в медикаментозной терапии и маршрутизации в учреждение более высокого уровня. Во-вторых, с экономической точки зрения, так как необоснованная госпитализация наносит ущерб как отдельному лечебному учреждению, так и системе здравоохранения в целом (Ахметгалиев А.Р., Фаткуллин И.Ф. и соавт., 2017).

Преждевременные роды относят к «большим акушерским синдромам», следовательно, для них характерна полиэтиологичность (Носенко Е.Н., Жук С.И. и соавт., 2017). Все факторы риска подразделяются на материнские, плодовые и сочетанные. Группа материнских причин самая многочисленная, включает в себя как медицинские, так и социально-демографические факторы риска.

Однако, несмотря на большое количество факторов риска, по крайней мере, 40% преждевременных родов происходят по невыясненным причинам (Гаврилова А.А., Парыгина А.Н., 2018).

Распространённым методом, позволяющим выявить женщин с риском развития преждевременных родов ещё на доклиническом этапе, является трансвагинальная цервикометрия (O'Hara S. et al., 2015). Однако следует помнить, что длина шейки матки зависит от врождённых особенностей, наличия в анамнезе оперативных вмешательств на органе. Кроме того ультразвуковое исследование в В-режиме не несёт информации о консистенции шейки матки, что чрезвычайно важно при истинной истмико-цервикальной недостаточности (Son M., Miller E.S., 2017). В работах отечественных учёных (Савицкого Г.А., Воскресенского С.Л.) ещё во второй половине XX века было доказано, что «созревание» шейки матки происходит под влиянием изменяющегося венозного кровотока. На основании этого Яннаева Н.С. и соавт. (2010) определяли индекс васкуляризации шейки матки для прогнозирования срочных родов и аномалий родовой деятельности. Данные, свидетельствующие о возможности применения метода при преждевременных родах, отсутствуют.

С целью прогнозирования преждевременных родов различного срока был предложен ряд биохимических тестов: определение во влагалищном секрете фетального фибронектина, фосфорилированной формы протеина, связывающего инсулиноподобный фактор роста-1 (фПСИФР-1), плацентарного альфа-микроглобулина-1 (ПАМГ-1), исследование уровня ИЛ-6 в сыворотке крови и вагинальном секрете, концентрации эстриола и прогестерона в слюне. Но ни один из них не является универсальным, каждый имеет существенные ограничения в применении.

Всё вышеизложенное послужило основанием для выполнения настоящего исследования.

Цель исследования: снижение перинатальных потерь путём совершенствования методов прогнозирования угрожающих сверхранных преждевременных родов.

Для достижения указанной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. Расширить представления о материнских факторах риска сверхранных преждевременных родов на основании данных анамнеза;
2. Выявить наиболее характерный патоморфологический признак в последе при прерывании беременности в сроке от 22 до 27 недель 6 дней;
3. Определить иммуногистохимические критерии выраженности сосудистых компенсаторно-приспособительных реакций, используя определение экспрессии молекул адгезии (CD-31, CD-34) в плаценте при сверхранных преждевременных родах;
4. Обосновать и разработать для беременных группы риска прогностические критерии угрожающих сверхранных преждевременных родов;
5. Провести анализ исходов для детей, родившихся в сверхранные сроки, оценить пятилетнюю выживаемость и состояние их здоровья.

Научная новизна. Впервые был предложен комплексный метод прогнозирования развития спонтанных сверхранных преждевременных родов, включающий в себя определение индекса васкуляризации шейки матки и концентрации С-реактивного белка в периферической венозной крови беременной. Определены пороговые значения указанных показателей. Пат. 2729942; опубл. 13.08.2020. Бюл. №23. – 6с. Заявка № 2019116495 от 28.05.2019.

Впервые изучено влияние метода родоразрешения при сверхранных преждевременных родах на выживаемость и состояние здоровья детей в возрасте 5 лет. Полученные данные свидетельствуют, что метод родоразрешения не влияет на отдалённые исходы для новорождённых.

Впервые установлено, что неэффективность лечебных мероприятий при начавшихся сверхранных преждевременных родах обусловлена недостаточностью

компенсаторно-приспособительных реакций в плаценте. Это подтверждается низкой иммуноэкспрессией молекул адгезии CD-31, CD-34, которые участвуют в инвазии цитотрофобласта, васкуло- и ангиогенезе и определяют адекватный кровоток в плаценте.

Теоретическая и практическая значимость.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в решении важной медико-социальной задачи — снижении перинатальной заболеваемости и смертности при сверхранных преждевременных родах. Результаты проведенных морфологических и иммуногистохимических исследований плацент позволили выявить непосредственную причину сверхранных преждевременных родов и бесперспективность для плода продолжения внутриутробного развития. Выявлен наиболее информативный симптом высокого риска прерывания беременности в сверхранные сроки, возникающий в сроки 16-18 недель беременности. Разработан комплексный метод прогнозирования сверхранных преждевременных родов, включающий определение С-реактивного белка в крови и индекса васкуляризации шейки матки. На основании изучения исходов сверхранных преждевременных родов и анализа 5-летней выживаемости детей после них, научно обоснован алгоритм действий при прогнозировании СПР, позволяющий снизить уровень постнатальной смертности и инвалидизации выживших детей.

Методология и методы исследования. Для реализации поставленных задач было проведено двухэтапное исследование (рисунок 1).

Ретроспективный этап выполнен на базе ГБУ РО «Перинатальный центр». Непосредственным материалом для исследования послужила медицинская документация: личная книжка беременной женщины форма №113/у, история родов форма №096/у, патоморфологическое исследование последа форма №014-1/у, выполненное в ГБУ РО «Патологоанатомическое бюро». Всего было проанализировано 382 случая за один календарный год: 356 родили преждевременно, 26 родоразрешились в срок. Критериями исключения явились антенатальная гибель плода, наличие врождённых пороков развития плода и новорождённого.

Пациентки проспективного этапа исследования были отобраны в 2 учреждениях III уровня: ГБУ РО «Перинатальный центр» и МБУЗ «Городская больница №20» г. Ростова-на-Дону. Критериями включения были клиника угрожающих преждевременных родов в сроке 22-27 недель 6 дней, живой плод. Критерии исключения: наличие ВПР плода, антенатальная гибель плода, отказ пациентки.



Рисунок 1. Дизайн исследования

В процессе проведения работы женщины разделились на 2 группы: в контрольную ($n = 20$) вошли пациентки, выписанные домой с сохранённой беременностью; основную группу ($n = 34$) составили пациентки, беременность которых завершилась сверхранными преждевременными родами. В дальнейшем все женщины контрольной группы родили в срок. После родоразрешения была выполнена биопсия последов всех пациенток проспективного этапа, препараты использованы для проведения морфологического и иммуногистохимического

анализов. Гистологическое исследование последов было выполнено в ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, иммуногистохимический анализ – в Гистологической лаборатории Европейского медицинского Центра (г. Москва). Для морфометрического исследования использовался аппаратно-программный комплекс Nis-Elements AR 4.12.00 на базе исследовательского микроскопа NICON 50s, снабженного цифровой камерой NICON DS-Fi 1. В качестве первичных антител использовали моноклональные мышиные антитела против anti-CD34 (QVEnd/10) и anti-CD31 (SP38) (Ventana). Использование указанных антител способствовало окрашиванию эндотелия сосудов ворсин, следовательно, позволило судить о васкуляризации и сосудистых компенсаторных реакциях в плаценте.

Положения, выносимые на защиту:

1. Наличие угрозы прерывания беременности в сроке 16-18 недель достоверно повышает риск развития сверхранных преждевременных родов. Прогностическими критериями наступления спонтанных сверхранных преждевременных родов являются увеличение индекса васкуляризации шейки матки и высокий уровень С-реактивного белка в периферической венозной крови;
2. Предпосылками развития сверхранных преждевременных родов являются отсутствие или слабая выраженность компенсаторно-приспособительных реакций в плаценте, что проявляется снижением экспрессии молекул адгезии CD-31, CD-34 при иммуногистохимическом анализе;
3. Отдалённые исходы для новорождённых при сверхранных преждевременных родах не зависят от метода родоразрешения, а показатели заболеваемости и смертности находятся в прямой связи со сроком беременности. Пятилетняя выживаемость детей после СПР повышается при условии проведения своевременной профилактики РДС плода и родоразрешения в учреждениях 3-го уровня.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Статистическая обработка материала обоих этапов исследования проводилась с использованием электронных таблиц Microsoft Excel 2007, пакета STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc.,

США). Характер распределения признака оценивался по критерию Шапиро-Уилка. При сравнении нескольких групп в случае нормального распределения применяли дисперсионный анализ (ANOVA), при распределении отличном от нормального использовался ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису с последующими апостериорными сравнениями. Значимость различий численных показателей при сравнении двух групп оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни. Значения численных показателей представлены медианой и квартилями в формате Me (Q1; Q3). Для сравнения бинарных и категориальных данных применялись точный критерий Фишера и Хи-квадрат Пирсона. Использовался общепринятый уровень значимости: $p < 0,05$. Для характеристики связей признаков применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для прогноза вероятности наступления сверхранных родов использована логистическая регрессионная модель, качество прогноза оценивалось с использованием ROC – анализа.

Автором лично осуществлён отбор пациенток, выполнена биопсия последов. Самостоятельно выполнена обработка полученного статистического материала, сформулированы основные положения диссертационной работы.

Важнейшие результаты данного исследования неоднократно представлены на конференциях различного уровня: XVIII, XIX Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя» (Москва, 2017-2018); Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: Донские сезоны» (Ростов-на-Дону, 2017); 4-6 Итоговая научная сессия РостГМУ (Ростов-на-Дону, 2017-2019); IV, V Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2018-2019); Международная конференция «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Судак (Крым), 2018); XI Региональный научно-образовательный Форум «Мать и Дитя» (Ярославль, 2018); XXVI Европейский Конгресс Перинатальной медицины (Санкт-Петербург, 2018); XXIII Региональная образовательная школа РОАГ (Ростов-на-Дону, 2019); 2-ой Всемирный Конгресс Медицины матери, плода и

новорождённого, (Лондон, 2019).

По результатам выполненных исследований опубликовано 17 печатных работ, из них 3 в журналах, рецензируемых ВАК, получен патент.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 191 странице машинописного текста и состоит из введения, 5-ти глав, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 251 источник, из них 115 отечественных и 136 иностранных. Работа содержит 57 таблиц и 58 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

Ретроспективный этап. Анализ факторов риска. В работе было проведено сравнение 5 групп для выявления факторов риска, наиболее значимых для сверхранных преждевременных родов.

Что касается возрастного состава, то все группы ретроспективного этапа были конгруэнтными, медиана возраста во всех группах приходилась на репродуктивный период: 1 группа – 29,0 (26,0; 32,0), 2 группа – 27,6 (23,0; 32,0), 3 группа – 30,0 (25,5; 35,5); 4 группа – 28,4 (24,0; 33,0); 5 группа – 26,9 (23,0; 31,0).

При анализе паритета оказалось, что для 63,2% пациенток (n=55), родивших сверхрано, данные роды были повторными. С увеличением срока беременности на момент родов доля первородящих увеличивалась: с 36,8% (n=32) в 1 группе до 49,1% (n=80) в 4 группе.

При рассмотрении акушерско-гинекологического анамнеза обнаружилось наличие статистически значимых различий между группой сверхранных родов и группами ранних и преждевременных родов по частоте невынашивания беременности ($p_{1-2} = 0,049$; $p_{1-3} = 0,018$). Наибольшим данный показатель был в 1 группе – 40,2% (n=35). При изучении структуры невынашивания установлено, что наибольшая частота встречаемости самопроизвольных абортов выявлена в группе сверхранных преждевременных родов – 23% (n=20). Частота выкидышей во 2 группе – 6,7% (n=2), в 3 группе – 10,5% (n=8), в 4 группе – 16% (n=26), в

группе срочных родов – 3,9% (n=1), причём различия между 1 и 3 группами статистически значимы ($p_{1-3} = 0,037$) (ОШ 1-3 = 2,34; 95% ДИ = 1,17-4,65, $p = 0,018$).

Из данных акушерско-гинекологического анамнеза заслуживают внимания внутриматочные вмешательства. Это связано с возможностью травмирования как эндометрия, так и шейки матки при проведении манипуляции. Показаниями для проведения внутриматочных вмешательств у исследуемых женщин явились прерывание беременности, нарушения менструального цикла, бесплодие, остатки плацентарной ткани после родов. Выявлены статистически значимые различия между группами сверххранних и срочных родов ($p_{1-5} = 0,047$): медиана внутриматочных вмешательств в 1 группе – 1,4 (0;2), в 5 группе – 0,6 (0;1). Значения медиан во 2, 3 и 4 группах занимают промежуточное значение, уменьшаясь с увеличением срока беременности. Что свидетельствует о том, что чем больше внутриматочных вмешательств имеет в анамнезе женщина, тем раньше произойдут преждевременные роды (ОШ 1-5 = 2,68, 95%ДИ = 1,07-6,67, $p = 0,043$).

Воспалительные заболевания верхних отделов женских половых органов – сальпингофорит, эндометрит в анамнезе (учитывались только эпизоды клинически острого воспалительного процесса) повышают риск сверххранних преждевременных родов в сравнении со срочными почти в 6 раз (ОШ 1-5 = 5,95, 95%ДИ = 1,66-21,29, $p = 0,024$).

Анализ данных соматического анамнеза в исследуемых группах выявил статистически значимые различия между 1 и 5 группами по частоте встречаемости ожирения и избыточной массы тела ($p_{1-5} = 0,014$). Повышение индекса массы тела более 25 кг/м^2 способствует досрочному прерыванию беременности, в том числе и в сверххранние сроки (ОШ 1-5 = 7,33, 95%ДИ = 1,63-33,1, $p = 0,003$).

Несомненное влияние на срок родов оказывает течение беременности. Наиболее частым осложнением гестационного процесса является угроза прерывания. Статистически значимые различия обнаружены между группами

сверхранных (35,6%, n=31) и срочных родов (11,5%, n=3) по частоте угрозы прерывания беременности в сроке 16-18 недель (ОШ = 4,24, 95% ДИ 1,18;15,27), то есть в период «второй волны» инвазии цитотрофобласта ($p_{1-5} = 0,007$).

При сравнении частоты встречаемости истмико-цервикальной недостаточности статистически значимые различия выявлены между 1 и 3, 1 и 4, 1 и 5 группами ($p_{1-3} = 0,021$, $p_{1-4} = 0,012$, $p_{1-5} = 0,00083$) (ОШ 1-3 = 2,66; 95% ДИ = 1,18-5,99, $p = 0,021$; ОШ 1-4 = 2,23; 95% ДИ = 1,19-4,18, $p = 0,013$). Следовательно, данное осложнение беременности способствует сверхранным и ранним преждевременным родам.

Одним из наиболее обсуждаемых факторов риска преждевременных родов в целом и сверхранных в частности, является нарушение состава микрофлоры влагалища. В нашем исследовании был проведён анализ частоты встречаемости вагинитов и вагинозов в группах. Оказалось, что данное осложнение имеет место более, чем в половине случаев всех преждевременных родов (1 группа – 66,7% (n=58), 2 группа – 60% (n=18), 3 группа – 50% (n=38), 4 группа – 60,7% (n=99)), в то время как в группе срочных родов частота встречаемости вагинитов и вагинозов существенно ниже – 19,2% (n=5) (ОШ 1-5 = 8,4; 95% ДИ = 2,87-24,55, $p = 0,00003$). Кроме того, статистически значимые отличия выявлены также при сравнении 1 и 3 групп, что свидетельствует о значимой роли нарушений влагалищного микробиоценоза в генезе сверхранных преждевременных родов ($p_{1-3} = 0,038$) (ОШ 1-3 = 2,0; 95% ДИ = 1,06-3,77, $p = 0,038$).

Таким образом, среди осложнений течения беременности факторами риска сверхранных родов являются угроза позднего выкидыша в сроке 16-18 недель, истмико-цервикальная недостаточность, вагиниты и вагинозы.

Ретроспективный этап. Сравнительная характеристика морфологических изменений в последе. При рассмотрении результатов гистологического исследования последов был произведён анализ частоты встречаемости нарушений созревания ворсин, расстройств кровообращения и облитерационной ангиопатии, то есть морфологических характеристик плацентарной недостаточности. Были выявлены статистически высоко значимые

различия между группами сверхранных и поздних преждевременных, а также срочных родов по наличию расстройств кровообращения и облитерационной ангиопатии ($p_{1-4, 1-5} < 0,001$). Кроме того, статистически высоко значимо часто диссоциированное созревание ворсин имело место в 1 группе по сравнению с 3, 4 и 5 группами ($p_{1-3, 1-4, 1-5} < 0,001$). Всё это свидетельствует о значимой роли недостаточности функций плаценты в генезе сверхранных родов.

Известно, что в противовес морфологическим проявлениям плацентарной недостаточности выступают компенсаторно-приспособительные реакции (КПР): синцитио-капиллярные мембраны, синцитиальные почки, увеличение числа капилляров ворсин. При сравнении выраженности КПР в последе выявлены статистически значимые различия между группой сверхранных родов и всеми остальными группами ($p_{1-2, 1-3, 1-4, 1-5} < 0,05$) (таблица 1). То есть, именно отсутствие или слабая выраженность КПР способствуют прерыванию беременности в очень ранние сроки.

Вклад инфекционно-воспалительного фактора в генез сверхранных преждевременных родов также был изучен по состоянию последов. Морфологическими маркерами восходящего инфицирования являются хориоамнионит, децидуит, интервиллезит и фуникулит. В нашем исследовании частота встречаемости хориоамнионита была высока во всех группах преждевременных родах и даже в группе срочных родов превышала 50%, статистически значимые различия не были выявлены. Возможно, имеет место гистологический хориоамнионит, являющийся реакцией на родовой стресс.

Таблица 1.

Данные патоморфологических исследований последов

	1 группа, n=87		2 группа, n=30		3 группа, n=76		4 группа, n=163		p
	n1	n (%)	n1	n (%)	n1	n (%)	n1	n (%)	
Хориоамнионит, n (%)	71	60 (84,5%)	17	16 (94,1%)	38	27 (75,0%)	93	71 (76,3%)	0,17
Децидуит, n (%)	71	58 (81,7%)	17	13 (76,5%)	36	21 (58,3%)	93	53 (57,0%)	0,003
Интервиллезит, n (%)	71	56 (78,9%)	17	11 (64,7%)	36	25 (69,4%)	93	51 (54,8%)	0,01
Виллузит, n (%)	71	48 (67,6%)	17	7 (41,2%)	36	11 (30,6%)	93	23 (24,7%)	<0,001
Фуникулит,	71	33 (46,5%)	18	1 (5,6%)	36	3 (8,3%)	93	5 (5,4%)	<0,001

n (%)									
Флебит, n (%)	71	19 (26,8%)	18	1 (5,6%)	36	6 (16,7%)	93	4 (4,3%)	<0,001
Артериит, n (%)	71	15 (21,1%)	18	0 (0,0%)	36	2 (5,6%)	93	3 (3,2%)	<0,001
Нарушение созревания ворсин, n (%)	69	59 (85,5%)	18	14 (77,8%)	36	17 (47,2%)	92	52 (56,5%)	<0,001
Расстройство кровообращения в плаценте, n (%)	69	66 (95,7%)	18	15 (83,3%)	36	31 (86,1%)	92	61 (66,3%)	<0,001
Компенсаторно- приспособительные реакции n (%)	71	9 (12,7%)	18	9 (50,0%)	36	16 (44,4%)	94	79 (84,0%)	<0,001

Примечание: p – значимость различий между группами, критерий Хи – квадрат, n1 – число пациенток в группе с наличием в медицинской документации результатов патоморфологического анализа последа

При сравнении частоты обнаружения децидуита статистически значимые различия установлены между 1 и 3, 1 и 4, 1 и 5 группами ($p_{1-3} = 0,011$; $p_{1-4}, 1-5 < 0,001$). Сходная картина наблюдалась при сравнении групп по частоте встречаемости интервиллезита: статистически значимые различия выявлены между 1 и 4, 1 и 5 группами ($p_{1-4} = 0,002$; $p_{1-5} < 0,001$). Всё это доказывает значение восходящего инфицирования в развитии сверхранних, а, возможно, и ранних родов.

Фуникулит статистически высоко значимо часто обнаруживался в 1 группе в сравнении со всеми остальными ($p_{1-2}, 1-3, 1-4, 1-5 < 0,001$), что подчёркивает роль инфицирования нижних отделов полового тракта в развитии сверхранних преждевременных родов.

Маркерами гематогенного инфицирования фето-плацентарного комплекса являются виллузит, флебит и артериит пуповины. Картина, полученная при сравнении групп по частоте встречаемости виллузита, доказывает исключительную роль гематогенного инфицирования в развитии сверхранних преждевременных родов ($p_{1-3}, 1-4, 1-5 < 0,001$). Похожие результаты получены при оценке наличия артериита и флебита пуповины в группах: статистически значимые различия установлены между 1 и 2, 1 и 3, 1 и 4, 1 и 5 группами ($p_{1-2}, 1-3, 1-4, 1-5 < 0,05$). Воспалительные изменения в пуповине и её сосудах указывают

на особенную роль инфекционно-воспалительного фактора не только в развитии сверхранных преждевременных родов, но и в обеспечении высокой частоты неблагоприятных исходов для новорождённых. Так как одной из основных причин смерти детей с экстремально низкой массой тела является внутриутробная инфекция.

Ретроспективный этап. Исходы сверхранных преждевременных родов.

Одной из задач, поставленных при планировании работы, было изучение последствий сверхранных родов для новорождённых. Причём был прослежен исход не только на этапе акушерского стационара и отделения патологии новорождённых, но и отдалённый катамнез на протяжении 5 лет.

В результате проведённого исследования было установлено, что 53,2% (n=50) детей погибли в течение первых 28 дней жизни. Основными причинами смерти младенцев явились внутриутробное инфицирование и сепсис с развитием органной недостаточности. Пережили пятилетний рубеж – 40,4% детей (n=38). Статистически высоко значимые различия выявлены между умершими в возрасте до 5 лет и выжившими детьми в сроке беременности на момент родов: срок 26 недель и более способствует более благоприятному исходу ($p < 0,001$) (таблица 2). Данное обстоятельство можно объяснить особенностями внутриутробного развития: гирификация больших полушарий наблюдается в сроке 25-26 недель, синтез нейромедиаторов – в 27 недель. То есть созревание нервной системы, способность её выполнять интегративную функцию для всего организма происходит после 26 недель.

Таблица 2.

Исходы сверхранных преждевременных родов

Исход	Абсолютное число детей	%	Срок беременности М (SD)
Умерли в возрасте до 1 месяца	50	53,2	25,6 (1,0)
Умерли в возрасте от 1 месяца до 5 лет	6	6,4	26,0 (0,6)
Выжили (старше 5 лет)	38	40,4	26,7 (0,6)
Всего	94	100,0	26,1 (1,0)

Известно, что проведение полного курса профилактики респираторного

дистресс-синдрома (РДС) повышает шанс недоношенного ребёнка на выживание. Суммарно при СПР профилактика РДС была проведена у 81,6% женщин, дети которых пережили пятилетний рубеж, в то время как среди пациенток, дети которых погибли до 5 лет, полный курс кортикостероидов получили лишь 66% (таблица 3).

Таблица 3.

Исходы СПР в зависимости от проведения/отсутствия профилактики РДС

Исход	Профилактика РДС проведена	Без профилактики РДС	Всего
Умерли до 1 месяца	32 (64%)	18 (36%)	50 (100%)
Умерли в возрасте от 1 месяца до 5 лет	5 (83,3%)	1 (16,7%)	6 (100%)
Выжили (старше 5 лет)	31 (81,6%)	7 (18,4%)	38 (100%)
Всего	68 (72,3%)	26 (27,7%)	94 (100%)

Оценка новорождённых по шкале Апгар на 1 минуте была незначимо выше при кесаревом сечении, к 5 минуте состояние новорождённых по шкале Апгар в подгруппах естественных и оперативных родоразрешений практически выравнивалось. Среди родившихся естественным путём пережили 5-летний рубеж 32,3% детей (n=10), после кесарева сечения при спонтанном начале родов – 45% (n=18), после индуцированного кесарева сечения – 43,5% (n=10) (таблица 4). При оценке влияния метода родоразрешения на ближайший и отдалённый исход сверхранных преждевременных родов статистически значимых различий не было выявлено.

Таблица 4.

Исходы сверхранных преждевременных родов

Исход	Спонтанные (роды per vias naturales)	Спонтанные (кесарево сечение)	Индуцированные роды
Умерли до 1 месяца	19 (61,3%)	19 (47,5%)	12 (52,2%)
Умерли в возрасте от 1 месяца до 5 лет	2 (6,5%)	3 (7,5%)	1 (4,3%)
Выжили (старше 5 лет)	10 (32,3%)	18 (45,0%)	10 (43,5%)
Всего	31 (100,0%)	40 (100,0%)	23 (100,0%)

Однако не все выжившие дети, родившиеся очень рано, оказались здоровы к 5 годам. 47,4% (n=18) имеют инвалидизирующие заболевания (у 10,5% инвалидность оформлена): детский церебральный паралич, глухота, слепота,

задержка психомоторного развития.

Таким образом, выживаемость детей при сверхранных преждевременных родах зависит от срока беременности и не зависит от метода родоразрешения.

Перспективный этап. Прогнозирование сверхранных преждевременных родов. На проспективном этапе было проведено сравнение результатов обследования пациенток, поступивших в стационар 3 уровня, с клинической картиной угрожающих сверхранных преждевременных родов ($n=54$). Анализ данных был выполнен после сбора катанеза, на основании которого женщины были разделены на основную (родили в сроке от 22 до 27 недель 6 дней) ($n=34$) и контрольную (родили в сроке от 37 до 41 недели) ($n=20$) группы.

В качестве биохимического маркера наилучшее качество прогноза развития спонтанных сверхранных преждевременных родов, подтверждённое ROC-анализом, было получено для С-реактивного белка (СРБ). Различия между основной и контрольной группами по концентрации С-реактивного белка в периферической крови беременной были статистически высоко значимы ($p < 0,001$). Беременную можно отнести к группе высокого риска по развитию сверхранных преждевременных родов при уровне СРБ 6 мг/л и выше. Повышение концентрации С-реактивного белка является неспецифической реакцией организма как на инфекционное воздействие (что значимо при СПР), так и на стрессовое воздействие, а преждевременные роды представляют собой серьёзный стресс для организма матери.

Кроме исследования крови прогнозирование сверхранных родов проводилось при ультразвуковом исследовании. Было высказано предположение о том, что по мере приближения спонтанных родов, в том числе и сверхранных преждевременных, происходит «созревание» шейки матки путём кровенаполнения сети сосудистых венозных лакун шейки матки. Для подтверждения данной гипотезы было проведено определение индекса васкуляризации шейки матки при трансвагинальной эхографии в режиме энергетического доплеровского картирования с трёхмерной реконструкцией.

Различия между контрольной и основной группами также оказались статистически высоко значимыми ($p < 0,001$). Используя метод логистической регрессии, была построена модель прогнозирования сверхранных преждевременных родов. В качестве независимого признака использован индекс васкуляризации шейки матки. Чувствительность этого метода составляет 89,6%, специфичность – 85,7%. По результатам нашего исследования, при значении индекса васкуляризации шейки матки 20% вероятность сверхранных преждевременных родов составляет 95% (рисунок 2).

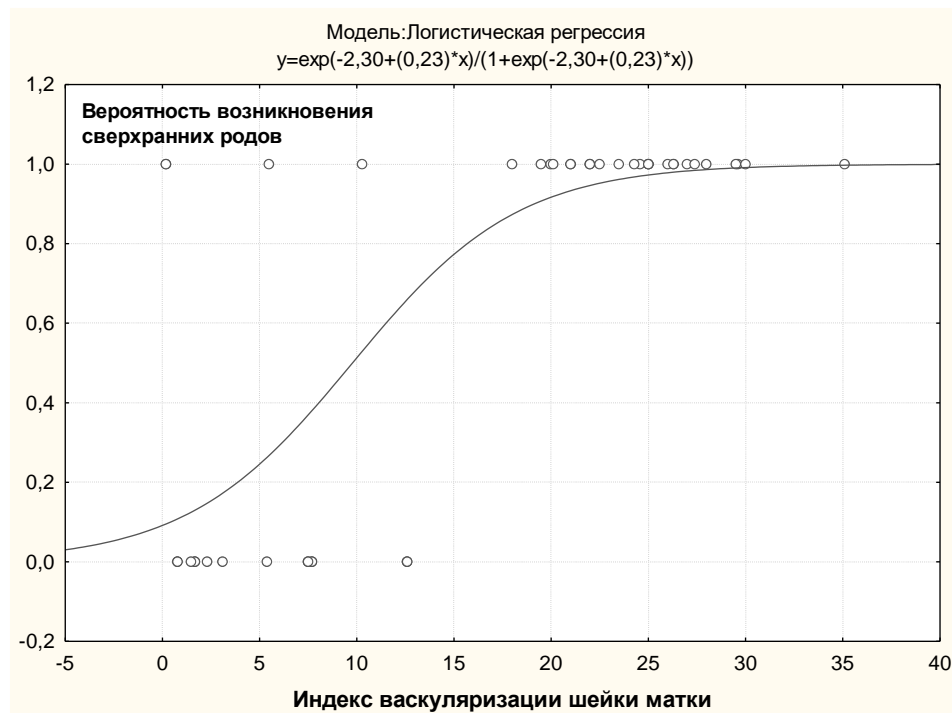


Рисунок 2. Зависимость вероятности возникновения сверхранных родов от значений индекса васкуляризации

Таким образом, для прогнозирования спонтанных сверхранных преждевременных родов могут быть использованы определение концентрации С-реактивного белка в периферической крови беременной и измерение индекса васкуляризации шейки матки.

Всем участницам проспективного исследования после проведения предложенной диагностики была проведена профилактика РДС-синдрома, и они были родоразрешены в стационарах 3 группы. На момент окончания диссертационной работы выжили 24 ребёнка, что составило 70%. 10 новорожденных погибли в первые 28 дней от внутриутробного сепсиса.

Новый комплексный метод прогнозирования был применён в учреждении 2 уровня. За 2 года практического использования на территории произошло 15 сверхранных родов: 10 женщин после проведения нового метода диагностики удалось перевести в стационары 3 уровня – 7 детей выжили. 5 пациенток были родоразрешены на месте ввиду нетранспортабельности - эти случаи представляли собой перевод из 1 уровня, где данный метод прогнозирования не использовался – все новорождённые погибли. Возможно, своевременная диагностика позволила бы избежать потери времени, и перевод осуществился бы сразу в стационар третьей группы, минуя вторую. Таким образом, новый метод прогнозирования в нашей работе позволил снизить показатель перинатальной смертности при сверхранных преждевременных родах с 1000‰ до 300‰.

Перспективный этап. Морфологические особенности последов. В основной группе при изучении ворсинчатого дерева отмечалось наличие опорных, промежуточных незрелых и промежуточных дифференцированных ворсин. Среди промежуточных ворсин преобладала генерация незрелых форм до 80% с типичными стромальными каналами и наличием плацентарных макрофагов. Капиллярное русло промежуточных незрелых ворсин представлено небольшим их количеством, центрального расположения, с практически отсутствием их в субэпителиальных зонах.

Достаточно часто выявлялось неравномерное венозное полнокровие межворсинчатого пространства с формированием его тромбоза. В части опорных ворсин определялись признаки облитерационной ангиопатии.

Все исследуемые случаи основной группы сопровождались морфологическими признаками восходящего инфицирования с наличием париетального децидуита, париетального хориоамнионита, серозно-гнойного хориодецидуита, мембранита, субхориального и суббазального интервиллезита, плацентарного хориоамнионита.

При изучении последов контрольной группы установлено, что ворсинчатое дерево имеет обычное строение с преобладанием терминальных и зрелых промежуточных ворсин. Отличительной особенностью является компенсаторный ангиоматоз ворсин. Плодные оболочки без патологических изменений.

Перспективный этап. Иммуногистохимический анализ последов. При иммуногистохимическом исследовании последов контрольной группы выявлена выраженная экспрессия CD-31, CD-34, что свидетельствует о компенсаторном ангиоматозе (рисунок 3).

Иммуногистохимический анализ плацент основной группы показал низкий удельный объём CD-31-, CD-34-позитивных клеток во всех зонах плацентарного диска, что является показателем снижения васкуляризации, плацентарной недостаточности (рисунок 4).

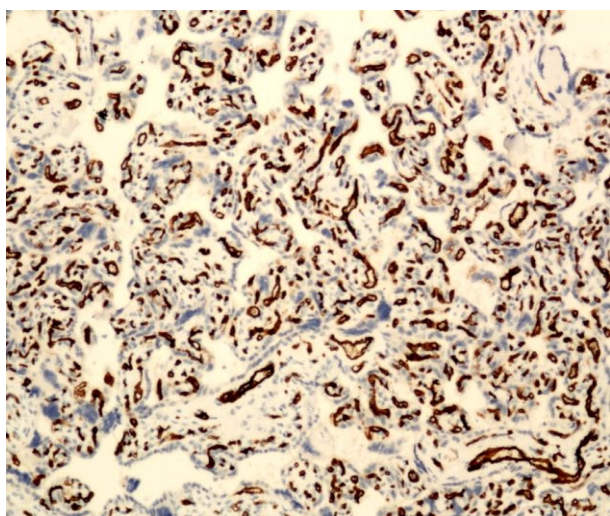


Рисунок 3. Контрольная группа CD-34
центральная зона

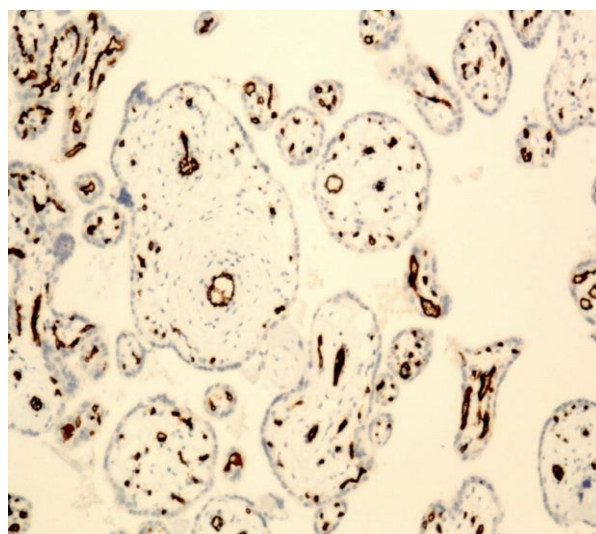


Рисунок 4. Основная группа CD-34
центральная зона

Таким образом, иммуногистохимический анализ продемонстрировал, что плаценты контрольной и основной групп статистически значимо отличаются по объёму сосудистого русла.

Таким образом, начавшиеся сверхранные преждевременные роды невозможно предотвратить. Однако вероятно улучшить их исход за счёт транспортировки плода *in utero* в учреждение с высоким уровнем оказания акушерской и неонатальной помощи. Это возможно при условии своевременного прогнозирования и доклинической диагностики данного осложнения.

Выводы

1. Фактором риска сверхранных преждевременных родов является угрожающий выкидыш в сроке 16-18 недель. Данное осложнение в группе пациенток со сверхранными преждевременными родами встречается статистически значимо часто, чем в группе женщин, родивших в срок (ОШ = 4,24).

2. Установлена взаимосвязь между развитием СПР и выраженностью компенсаторно-приспособительных реакций в плаценте ($r = 0,7$, $p < 0,001$). Компенсаторно-приспособительные реакции отсутствуют или слабо выражены при прерывании беременности в сроке от 22 до 27 недель 6 дней.

3. Иммуногистохимическим показателем сверхранных преждевременных родов является резкое снижение экспрессии молекул адгезии (CD-31, CD-34) в плаценте, что подтверждается незначительным удельным объёмом CD-31-, CD-34-позитивных клеток ($p < 0,001$). Полученные иммуногистохимические данные свидетельствуют об отсутствии полноценной васкуляризации ворсин и недостаточном развитии компенсаторных сосудистых реакций в плаценте.

4. Прогностически значимым критерием, определяющим прерывание беременности в сверхранные сроки, является увеличение индекса васкуляризации шейки матки более 20%. Чувствительность данного метода - 89,6%, специфичность - 85,7%. Существует прямая зависимость между уровнем С-реактивного белка в периферической венозной крови и сверхранными преждевременными родами. При концентрации СРБ 6 мг/л и более в сочетании с индексом васкуляризации 20% и более можно прогнозировать высокий риск развития спонтанных сверхранных преждевременных родов.

5. Эффективность применяемого метода прогнозирования подтверждается морфологическими и иммуногистохимическими исследованиями плацент, которые доказывают невозможность дальнейшего внутриутробного существования.

6. Отдалённые исходы для детей, родившихся в сверхранные сроки в стационарах 3 группы, не зависят от метода родоразрешения. Проведение

профилактики РДС и родоразрешение в ЛПУ 3-й группы позволяет уменьшить перинатальные потери и обеспечить пятилетнюю выживаемость детей после СПР в 40,4% случаев.

Практические рекомендации

Проведение профилактики сверхранных преждевременных родов должно начинаться на прегравидарном этапе. В первую очередь необходимо сформировать группу высокого риска по развитию сверхранных преждевременных родов. К группе высокого риска по развитию сверхранных преждевременных родов относятся пациентки с ВЗОМТ (эндометриит, цервицит, сальпингоофорит), внутриматочными вмешательствами, потерями беременности в анамнезе, с ИЦН, значением ИМТ более 25 кг/м² и с угрожающим выкидышем в 16-18 недель во время настоящей беременности.

При появлении болей внизу живота у беременных из сформированной группы высокого риска и при отсутствии развёрнутой клинической картины угрожающих или начавшихся преждевременных родов в сроке 22-27 недель 6 дней, рекомендовано определение индекса васкуляризации шейки матки в режиме энергетического доплеровского картирования с трёхмерной реконструкцией и уровня С-реактивного белка в периферической венозной крови.

При концентрации СРБ 6 мг/л и более в сочетании с индексом васкуляризации 20% и более можно прогнозировать высокий риск развития спонтанных сверхранных преждевременных родов. Предлагаемые диагностические критерии позволяют обеспечить проведение полного курса профилактики РДС и своевременную транспортировку пациентки в учреждение 3 группы для родоразрешения (рисунок 58).



Рисунок 5. Комплекс мероприятий для снижения негативных последствий сверхранних преждевременных родов

Перспективы дальнейшей разработки темы. Установить наличие корреляции в группе риска между показателями индекса васкуляризации и С-реактивного белка при проведении второго УЗ-скрининга в сроках 18-20 недель и вероятностью наступления сверхранних преждевременных родов. Это важно для определения необходимости плановой госпитализации в акушерский стационар 3 группы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Преэклампсия. Этиология, патогенез, прогнозирование, доклиническая диагностика, рациональная тактика ведения беременных с преэклампсией (методические рекомендации) / М. П. Курочка, И.О. Буштырева, Е. И. Волокитина, О.В. Гайда. - Ростов-на-Дону, 2016. – 33 с.;
2. Анализ факторов риска и методов родоразрешения при сверхранних преждевременных родах/ Е.И. Волокитина // Сборник материалов 4 ИНС РостГМУ, Ростов-на-Дону, 2017. - с.26-27;
3. Сравнительный анализ факторов риска и перинатальных исходов при сверхранних преждевременных родах/ М.П. Курочка, Е.И. Волокитина //

- XVIII Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя». Сборник тезисов. Москва. – 2017. – С. 41-42;
4. Истмико-цервикальная недостаточность. Этиология, патогенез, диагностика, рациональная тактика ведения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью (методические рекомендации)/ М. П. Курочка, И.О. Буштырева, Е. И. Волокитина, О.В. Гайда. - Ростов-на-Дону, 2017. – 31 с.;
 5. **Факторы риска развития сверххранних преждевременных родов: собственный опыт/** М.П. Курочка, О.В. Гайда, Е.И. Волокитина // Российский вестник акушера-гинеколога, Москва, 2018. - №2. – с. 65-70;
 6. **Чем обусловлены различные исходы сверххранних преждевременных родов?/** М.П. Курочка, Е.И. Волокитина // Таврический медико-биологический вестник, Симферополь, 2018. – Т.21. - №2. – с.63-69;
 7. Выбор метода родоразрешения при сверххранних преждевременных родах/ Е.И. Волокитина // Сборник материалов 5 ИНС РостГМУ, Ростов-на-Дону, 2018. - с.19-20;
 8. Сочетание больших акушерских синдромов: влияние на перинатальный исход/ М.П. Курочка, Е.И. Волокитина // XI Региональный научно-образовательный Форум «Мать и Дитя», Ярославль, 27–29 июня 2018г. Сборник тезисов, с.33-34;
 9. Может ли лейкоцитоз крови матери накануне родов определять исход для новорождённого при сверххранних преждевременных родах/ М.П. Курочка, Е.И. Волокитина // XI Региональный научно-образовательный Форум «Мать и Дитя», Ярославль, 27–29 июня 2018г. Сборник тезисов, с.31-33;
 10. Сверххранние преждевременные роды: влияние на перинатальный исход/ М. Курочка, Е. Волокитина, О. Гайда // XXVI Европейский Конгресс Перинатальной медицины, Санкт-Петербург, 5-8 сентября 2018 года. Сборник тезисов (Abstract Book), Abstract ID172;
 11. Сравнительная характеристика преждевременных родов/ М.П. Курочка, Е.И. Волокитина // XIX Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя», 26-28.09.2018г. Сборник тезисов, с.25;

12. Преждевременные роды и индекс массы тела/ М.П. Курочка, Е.И. Волокитина // XIX Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя», 26-28.09.2018г. Сборник тезисов, с.26;
13. Сравнительная характеристика факторов риска преждевременных родов в различные сроки беременности/ М.П. Курочка, Е.И. Волокитина // Тезисы XI Общероссийского научно-практического семинара "Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии", Status Praesens Profmedia, М., 2018, 116/2, с.16-17;
14. Воспалительные изменения в сосудах пуповины – причина неблагоприятного перинатального исхода/ М.П. Курочка, Е.И. Волокитина // Тезисы V Общероссийской конференции "Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству", Status Praesens Profmedia, М., 2019, 96/1, с. 57;
15. Плацента и преждевременные роды (Placenta and Preterm Birth)/ М.П. Курочка, Е.И. Волокитина // 2 Всемирный Конгресс Медицины матери, плода и новорождённого (2nd World Congress Maternal Fetal Neonatal Medicine), Abstract Book, Abstract ID60;
16. **Сравнительная характеристика преждевременных родов/** М.П. Курочка, Е.И. Волокитина, М.Л. Бабаева, Э.М. Волдохина, В.В. Маркина// *Акушерство и гинекология.* - 2019. - №12. – С. 74-81;
17. Метод прогнозирования сверхранних преждевременных родов/ Е.И. Волокитина// *Сборник материалов 6 ИНС РостГМУ, Ростов-на-Дону, 2019.* - с.42-43;
18. **Способ прогнозирования спонтанных сверхранних преждевременных родов//** Пат. №2729942 Российская Федерация, опубл. 13.08.2020, Бюл. №23 – 6с./ Курочка М.П., Забозлаев Ф.Г., Волокитина Е.И., Сташкевич В.В.