

Статья поступила в редакцию 27.03.2024 г.

Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Кадочникова П.А., Абакарова Д.А., Гришкина А.А.
Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества,
г. Екатеринбург, Россия

ФАКТОРЫ РИСКА И СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ

Несмотря на внедрение современных технологий выхаживания на сегодняшний день сохраняется высокое количество летальных исходов недоношенных новорожденных.

Цель – оценка факторов риска и структуры заболеваемости недоношенных детей с летальным исходом.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации, протоколов патолого-анатомического вскрытия новорожденных. В 1-ю группу включены новорожденные, умершие в раннем неонатальном периоде (с 1 по 7 сутки), во 2-ю группу – дети, умершие в позднем неонатальном периоде (с 8 по 28 сутки).

Результаты. Новорожденные 1-й и 2-й групп были сопоставимы по гестационному возрасту, антропометрическим показателям, шкале Апгар. В 1-й группе детей чаще рождались мальчики. По данным рентгенографии на 1-е и 5-е сутки основными диагнозами у недоношенных детей явились респираторный дистресс синдром (РДС), пневмопатия и отек легких. К 5 суткам жизни в обеих группах в 4 и 5 раз чаще регистрировалось развитие пневмонии, относительно первых суток. Статистически значимых различий в рентгенограммах между группами не выявлено. В общем анализе крови у детей 1-й группы регистрировалось снижение процентного содержания нейтрофилов и моноцитов, повышение лимфоцитов, относительно показателей 2-й группы. В клиническом диагнозе умерших новорожденных обеих групп доминировали гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, синдром полиорганной недостаточности, РДС. По данным патологоанатомического вскрытия, причинами летального исхода новорожденных в раннем неонатальном периоде явились: мужской пол, синдром дыхательных расстройств, каналикулярная стадия развития легких, в позднем – генерализованная внутриутробная инфекция.

Заключение. Таким образом, понимание структуры причин смертности у недоношенных детей способствует улучшению качества оказания медицинской помощи в условиях специализированного стационара для повышения неонатальной выживаемости за счет сосредоточения внимания на профилактических мерах.

Ключевые слова: недоношенный новорожденный; факторы риска; летальный исход; патоморфологическое исследование

Chistyakova G.N., Remizova I.I., Kadochnikova P.A., Abakarova D.A., Grishkina A.A.
Urals Research Institute for the Protection of Maternity and Infancy, Yekaterinburg, Russia

RISK FACTORS AND STRUCTURE OF MORTALITY IN PREMATURE NEWBORNS WITH FATAL OUTCOME

Despite the introduction of modern nursing technologies, a high number of deaths of premature newborns remains today.

Objective – to assess the risk factors and structure of morbidity in premature infants with fatal outcome.

Materials and methods. A retrospective analysis of medical documentation and protocols of pathological and anatomical autopsies of newborns was carried out. The 1st group included newborns who died in the early neonatal period (from 1 to 7 days), the 2nd group included children who died in the late neonatal period (from 8 to 28 days).

Results. Newborns of groups 1 and 2 were comparable in terms of gestational age, anthropometric parameters, and Apgar score. In the 1st group of children, boys were more often born. According to X-ray data on days 1 and 5, the main diagnoses in premature infants were respiratory distress syndrome (RDS), pneumopathy and pulmonary edema. By the 5th day of life, the development of pneumonia was recorded 4 and 5 times more often in both groups compared to the first day. There were no statistically significant differences in radiographs between groups. In a general blood test in children of the 1st group, a decrease in the percentage of neutrophils and monocytes and an increase in lymphocytes were recorded, relative to the indicators of the 2nd group. The clinical diagnosis of deceased newborns of both groups was dominated by hypoxic-ischemic damage to the central nervous system, multiple organ failure syndrome, and RDS. According to the pathoanatomical autopsy, the causes of death in newborns in the early neonatal period were: male gender, respiratory distress syndrome, canalicular stage of lung development, and in the late period – generalized intrauterine infection.

Conclusion. Thus, understanding the structure of the causes of mortality in premature infants helps to improve the quality of medical care in a specialized hospital to increase neonatal survival by focusing on preventive measures.

Key words: premature newborn; risk factors; death; pathological examination

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2024-2-79-87



WCCYPS

Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Кадочникова П.А., Абакарова Д.А., Гришкина А.А. ФАКТОРЫ РИСКА И СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ // Мать и Дитя в Кузбассе. 2024. №2(97). С. 79-87.



В России ежегодно рождаются около 120 тыс. недоношенных детей, определяющих высокий уровень неонатальной заболеваемости и смертности, что является значимой проблемой для здравоохранения [1].

Согласно бюллетеню ВОЗ, частота летальных исходов у недоношенных в мире составляет около 44 % в неонатальном периоде от общего количества детей в возрасте до 5 лет, при этом, наибольшая частота наблюдается в первую неделю жизни — до 75 %, из них в течение первых 24 часов жизни от 25 % до 45 % [2]. Проведенный в 2015 году систематический анализ [3] продемонстрировал, что основными причинами смерти новорожденных детей являются осложнения, связанные с недоношенностью (35,17 %), родами (23,53 %), сепсисом и менингитом (14,99 %), врожденными аномалиями (11,38 %), пневмонией (6,01 %) и другими причинами (8,92 %). По данным других авторов, в структуре причин мертворожденности 1-е место занимают респираторные нарушения — 90,9 % случаев. На 2 месте — врожденные аномалии развития внутренних органов, плаценты, оболочек и пуповины — 56,4 % [4].

По итогам 2022 г. в субъектах УФО сохраняется высокое количество летальных исходов экстремально недоношенных новорожденных в родовспомогательных учреждениях I и II категории, что требует дальнейшего совершенствования наблюдения беременных группы высокого риска и их своевременной маршрутизации в учреждения родовспоможения III категории [5].

В связи с высокой заболеваемостью и смертностью среди недоношенных новорожденных, качество оказания медицинской помощи таким детям тесно связано с пониманием причин летальных исходов.

Наиболее важным фактором, обуславливающим состояние здоровья недоношенного ребенка, является патология со стороны матери. Практически во всех случаях в анамнезе матери отмечаются состояния, осложняющие течение беременности в различные периоды гестации. Ключевым моментом могут стать данные результатов лабораторных методов исследования у женщин за 24 часа до родоразрешения. Прогностически значимыми являются клинико-лабораторные показатели первых 48 часов жизни новорожденного [6]. Любой врожденный инфекционный процесс напрямую связан с особенностями течения беременности женщины. Частыми причинами рождения ребенка с внутриутробным инфицированием является плацентарная недостаточность (ПН), при которой в плаценте определяются диффузные изменения в виде амнионита, трансмурального мембранита, фуникулита. В случаях ПН инфекционной этиологии спектр микроорганизмов у матери самый многообразный. Независимо от этиологии, в инфекционный процесс вовлекается децидуальная оболочка плаценты, что способствует рождению детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями [7].

По данным ВОЗ, одной из частых причин летальности и инвалидизации у доношенных новорожденных является перенесенная тяжелая асфиксия при рождении [8]. Нередко у таких детей в первую неделю жизни развивается синдром полиорганной недостаточности, который в большинстве случаев является одним из факторов неблагоприятного исхода. У выживших новорожденных значительно повышается риск развития детского церебрального паралича, задержки психомоторного, речевого и интеллектуального развития [9].

К перинатальным заболеваниям неинфекционной природы, которые также могут привести к развитию неблагоприятного исхода в неонатальном периоде, относятся церебральная лейкомаляция, которая является одним из вариантов гипоксически-ишемического повреждения ЦНС; бронхолегочная дисплазия (БЛД) — полиэтиологическое заболевание незрелых легких, возникшее в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома (РДС) и/или пневмонии; внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), некротизирующий энтероколит, асфиксия, гемолитическая болезнь новорожденного, аспирация мекония и другие нарушения [10].

Цель исследования — оценить факторы риска и структуру заболеваемости недоношенных новорожденных с летальным исходом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации: индивидуальных обменно-уведомительных и медицинских карт беременной женщины, роженицы и родильницы (формы № 111/у-20, форма № 096/у-20), получавших медицинскую помощь в стационарных условиях; историй развития новорожденного (форма № 097/у), протоколы патолого-анатомического вскрытия плода, мертворожденного и новорожденного (форма № 013/у).

В зависимости от срока наступления летального исхода, 64 ребенка, родившиеся в сроке 22-27,6 недель гестации, были разделены на две группы: 1-я группа — новорожденные, умершие в раннем неонатальном периоде (с 1 по 7 сутки) (n = 47), 2-группа — дети, умершие в позднем неонатальном периоде (с 8 по 28 сутки) (n = 17).

Клиническое состояние детей при рождении оценивалось по шкале Апгар, дыхательные нарушения — по шкале Сильвермана, физиологическая и нейромышечная зрелость — по шкале Балларда в соответствии с приказом Минздрава России от 10.05.2017 N 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

Исследование общего анализа крови с определением уровня гемоглобина, количества эритроцитов, гематокрита, количества лейкоцитов, тромбоцитов и содержание форменных элементов крови проводили на гематологическом анализаторе «АВХ Micros 60-OT18». Определение уровня общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы, билиру-

бина, трансаминаз в сыворотке крови осуществляли оптимизированным кинетическим методом с использованием автоматического биохимического анализатора «Saphire 400» и тест-наборов фирмы «Cormey». Определение газового гомеостаза и показателей кислотно-основного состояния (КОС), уровня электролитов проводили с использованием автоматической системы определения ионного и газового состава крови «ABL800 Flex». Оценивали: кислотность крови (рН), парциальное напряжение двуокиси углерода (рСО₂) и кислорода (рО₂), содержание буферных оснований во внеклеточной жидкости (ВЕсf), концентрацию стандартного бикарбоната (сНСО₃⁻), содержание ионов натрия (Na⁺), калия (K⁺), кальция (Ca⁺⁺).

Исследование легких ребенка в первые часы жизни проводили на цифровом рентгеновском аппарате Samsung GM85 с принадлежностями (2020 года выпуска).

Ультразвуковое исследование (нейросонография с цветовой и импульсной доплерографией сосудов головного мозга) проводилось на аппаратах LOGIQe и «PHILIPS HD 15» датчиком S8-3 по стандартной методике. Анализ эхограммы включал в себя оценку состояния паренхимы головного мозга, выраженности извилин, желудочковой системы, цистерн и субарахноидального пространства, наличия кровоизлияний, кист.

Статистические методы. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 7.0 для Windows 98, Statistica 6.0, IBM SPS SStatistics 22. В случае соответствия признака закону нормального распределения данные представляли в виде средней величины (M) и стандартной ошибки средней (m). В случае несоответствия признака закону нормального распределения данные представляли в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (25-го и 75-го процентилей, P25 и P75). Для оценки статистически значимых различий между количественными признаками с нормальным распределением использовали критерий Стьюдента, распределение которых отличалось от нормального — непараметрический критерий U-критерий Манна-Уитни. Уровень значимости (p) принимали равным или менее 0,05. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) и точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Матери, родившие недоношенных детей, были разделены на группы в зависимости от срока неблагоприятного исхода ребенка.

При анализе обменных карт женщин было установлено, что социальный статус обеих групп в основной своей части представлен образованными (83,0 % и 89,2 %) и работающими (60,0 % и 70,6 %) женщинами. Большая часть женщин в 1-й и 2-й

группах состояла в зарегистрированном браке (68 % и 72,2 %). Вредные привычки выявлены в небольшом количестве случаев (алкоголизм — 2,1 % и 5,9 %, курение — 12,7 % и 23,5 %)

Наиболее часто встречаемой соматической патологией у женщин 1-й группы явились гипертензивные нарушения, которые регистрировались в 1,8 раза чаще (21,3 % против 11,8 %). По количеству диагностированных анемий различий в группах не выявлено (21,3 % и 29,4 %). Гипотиреоз диагностировался в единичных случаях (8,5 % и 5,9 %), генетическая тромбофилия отмечалась в 2,8 раза чаще у женщин 2-й группы (17,6 % против 6,4 %), сахарный диабет 1 или 2 типа наблюдался только в 1-й группе (2,1 % и 2 % против 0 %), ожирение имели 10,6 % и 11,8 % женщин. Инфекционная патология: ВИЧ и гепатит С выявлены у двух и одного пациента в 1-й группе. Статистически значимых различий в структуре экстрагенитальной патологии не выявлено.

В акушерском анамнезе женщин зарегистрированы медицинские аборт (49 % и 41,2 %), выкидыши (14,03 % и 17,6 %). Регрессирующая беременность в 8,3 раза чаще отмечалась у женщин 2-й группы (17,6 % против 2,12 %), случаи мертворождений в анамнезе встречались у 4,3 % женщин 1-й группы.

Практически половина женщин были первородящими (51,0 % и 41,2 %). Беременность, индуцированная экстракорпоральным оплодотворением, составляла 14,9 % и 11,8 %, соответственно в 1-й и 2-й группах.

Течение настоящей беременности осложнялось истмико-цервикальной недостаточностью (57,4 % против 47,1 %), многоводием (10,6 % против 5,9 %), маловодием (19,1 % против 11,8 %), кольпитом, который был выявлен в 12,8 % у женщин 1-й группы. ОРВИ во время беременности перенесли 12,8 % и 23,5 % женщин. Случаи угрозы прерывания беременности достоверно не различались в обеих группах (36,2 % против 35,3 %), гестационным сахарным диабетом (12,8 % против 29,4 %)

Хроническая плацентарная недостаточность, преимущественно субкомпенсированной и декомпенсированной формы, регистрировалась в 34,04 % и 41,17 % случаев. Нарушения маточно-плацентарного кровотока, 3 степени тяжести наблюдались у 27,7 % и 35,3 % женщин обеих групп. Тяжелая преэклампсия осложнила течение беременности у 17,02 % женщин в 1-й группе и 11,8 % женщин во 2-й группе. Анемия средней степени тяжести диагностирована у 14,9 % женщин 1-й группы. Оперативным путем были родоразрешены 78,7 % женщин в 1-й группе и 88,2 % женщин во 2-й группе. Средний срок родоразрешения в 1-й и во 2-й группах составил 24,8 ± 0,2 и 25,2 ± 0,34 недель.

Все обследованные новорожденные 1-й и 2-й групп не отличались по массе — 640 и [560; 790] и 580 и [550; 740], длине тела — 30,5 см [28; 33] и 30 см [28,7; 32,2] соответственно.

По гендерному признаку среди детей 1-й группы достоверно чаще встречались мальчики (70,2 % про-

тив 29,7 %, $p < 0,05$), во 2-й группе значимых различий по полу не выявлено (58,8 % – девочки, 41,2 % – мальчики).

Оценка по шкале Апгар была сопоставима у новорожденных сравнимых групп: на первой минуте 2 [1; 3] и 3 [2; 3] и пятой минуте жизни 5 [3,5; 6] и 5 [4; 6] соответственно. В связи с развитием дыхательной недостаточности, дети обеих групп получали респираторную поддержку методом искусственной вентиляции легких, один ребенок (5,8 %) из 2-й группы получал поддержку, обеспечивающую функцию внешнего дыхания методом ВНСРАР в течение 6 суток. В условиях родового отделения 93,6 % детей 1-й группы получили сурфактант в дозе 200 мг/кг, во 2-й группе – 100 % новорожденных.

Тяжесть состояния недоношенных новорожденных была вызвана наличием дыхательных нарушений, неврологической симптоматикой на фоне недоношенности и морфофункциональной незрелости.

По данным нейросонографии, частота встречаемости: ВЖК 1 степени регистрировалась в 2,1 % и 5,8 %, ВЖК 2 степени – в 48,8 % и 52,9 %, ВЖК 3 степени – в 8,5 % и 17,6 % соответственно, без значимых различий. Субкортикальная и перивентрикулярная ишемия отмечалась в 29,7 % и 41,1 % случаев ($p > 0,05$). Тотальная ишемия чаще выявлялась среди детей 1-й группы (51 % против 17,6 %, $p < 0,05$).

Результаты рентгенографии, представлены в таблице 1.

При анализе данных рентгенографии выявлено, что в структуре дыхательных нарушений на 1-е сутки жизни практически у каждого третьего ребенка обеих групп отмечались РДС, пневмопатия и отек легких ($p > 0,05$ во всех случаях). Задержка резорбции фетальной жидкости наблюдалась с одинаковой частотой. Необходимо отметить, что к пя-

тым суткам жизни развитие пневмонии у детей обеих групп возрастало в 4,0 и 5,0 раз, соответственно ($p < 0,05$).

Антибактериальная терапия новорожденным назначалась в соответствии с локальным протоколом антибактериальной терапии в неонатальной практике ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. Все дети получали после рождения антибактериальную терапию ампициллин + сульбактамом и амикацином, учитывая экстремально низкую массу тела и необходимость в инвазивной искусственной вентиляции легких.

Гемотрансфузия недоношенным новорожденным осуществлялась в соответствии с клиническими рекомендациями 2015 г. Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины «Анемии новорожденных. Диагностика, профилактика, лечение».

Так, среди новорожденных 1-й группы гемотрансфузии потребовали 70,2 % детей, во 2-й группе – 82,3 %. Плазмотрансфузия проводилась в 85,1 % и 88,2 % соответственно.

При оценке газового гомеостаза и кислотно-основного состояния крови в первые часы жизни у детей 1-й группы выявлено статистически значимое снижение уровня парциального давления кислорода (44,3 [36,6; 49,3] против 58,6 [50,5; 67,9] 2-й группы, $p < ,05$). Парциальное давление углекислого газа в исследуемых группах не отличалось (42,6 [33,4; 48,1] и 38,6 [35,1; 45,9], $p > 0,05$). Метаболический ацидоз, характеризующийся дефицитом оснований, в обеих группах наблюдался в 40,4 % и 52,9 % случаев. Респираторный ацидоз отмечен у 14,8 % среди детей, умерших в раннем неонатальном периоде, в то время как среди детей, умерших в позднем неонатальном периоде, данное состояние не отмечено. Смешанный ацидоз выявлен в 25,5 % и 29,4 % случаев соответственно.

Таблица 1
Результаты рентгенографии органов грудной полости
Table 1
Results of chest x-ray

Параметр	Дети, умершие в раннем неонатальном периоде (1-я группа, n = 47)				Дети, умершие в позднем неонатальном периоде (2-я группа, n = 17)			
	1-е сутки (n = 47)		5-е сутки (n = 10)		1-е сутки (n = 17)		5-е сутки (n = 17)	
	асб.	%	асб.	%	асб.	%	асб.	%
Без изменений	3	6,3	0	0	2	11,4	0	0
Респираторный дистресс-синдром	17	36,1	1	10	7	41,1	1	5,8
Пневмопатия	17	36,1	0	0	7	41,1	0	0
Задержка резорбции фетальной жидкости	6	12,7	0	0	3	17,6	0	0
Пневмония	6	12,7	5	50*	3	17,6	15	88,2*
Отек легких	19	40,4	4	40	8	47	5	29,4
Ателектаз	1	2,1	0	0	1	5,8	0	0
Пневмоторакс	1	2,1	2	20	0	0	1	5,8
Расширение границ сердца	3	6,3	0	0	1	5,8	1	5,8

Примечание: * $p < 0,05$ между 1 и 5 сутками жизни у новорожденных 1-й и 2-й групп

Note: * $p < 0,05$ between 1 and 5 days of life in newborns of groups 1 and 2

На пятые сутки жизни у обследованных детей регистрировалось повышение парциального давления углекислого газа (43,5 [37,5; 49,7] и 45,1 [38,3; 52,6]) и снижение парциального давления кислорода (38,3 [34,2; 45,9] и 37,6 [31,5; 43,7]). Метаболический или смешанный ацидоз диагностирован в 50 % случаев у новорожденных 1-й группы. Во 2-й группе метаболический ацидоз отмечен в 29,4 %, респираторный в 5,8 %, респираторно-метаболический в 47 % наблюдений.

В общем анализе крови относительное количество лимфоцитов у недоношенных новорожденных 1-й группы превышало аналогичные показатели детей 2-й группы, при этом регистрировалось сниженное содержание сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов (табл. 2).

Относительный лимфоцитоз, регистрируемый у детей обеих групп, можно расценивать как активацию клеточного иммунитета и противодействие реализации внутриутробной инфекции. Аналогичные результаты, свидетельствующие об относительном лейкоцитозе, были получены нами ранее у детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и тяжелым гипоксически-ишемическим поражением ЦНС [11].

В литературе также имеются данные о снижении относительного числа сегментоядерных нейтрофилов у детей с экстремально низкой массой тела и летальным исходом [12].

При исследовании биохимических показателей в обеих группах установлена выраженная гипопротейнемия (33,5 г/л [29; 37] и 34 г/л [29; 36] соответственно), что связано с нарушением его образования, обусловленного незрелостью гепатоцитов. Показатели альбумина также были ниже пороговых значений (25 г/л [21,9; 26,5] и 26,2 г/л [22,3; 27,7]), что сопоставимо с результатами, полученным Е.Г. Фурман и соавт. (2020) [12].

Дети обеих групп демонстрировали высокий процент гипогликемии менее 2,6 ммоль/л при ро-

ждении (38,2 % и 41,1 % соответственно). Гипергликемия отмечалась у 10,6 % и 17,6 % новорожденных, при этом в 40 % случаев у детей 1-й и 2-й групп уровень глюкозы при рождении превышал 30 ммоль/л.

При анализе неонатальной смертности детей, рожденных в сроке 22-28 недель, в 73,4 % случаев неблагоприятный исход наступил в раннем неонатальном периоде (3 [1; 4] сутки), в 26,6 % наблюдений – в интервале между 8 и 31 сутками (10 [9; 16] сутки).

Диагнозы, с которыми дети направлялись на патолого-анатомическое вскрытие, представлены в таблице 3.

Неблагоприятный прогноз в плане исхода заболеваний неонатального периода чаще всего был связан с гипоксически-ишемическим нарушением ЦНС тяжелой степени, синдромом дыхательных расстройств у новорожденных, синдромом полиорганной недостаточности и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Практически каждый третий ребенок обеих групп перенес анемию тяжелой степени, врожденную пневмонию, сепсис. В 2 раза чаще у детей с летальным исходом в раннем неонатальном периоде причиной смерти явилась инфекция, специфичная для перинатального периода. Статистически значимых различий в структуре перинатальной и неонатальной смертности недоношенных детей не выявлено, за исключением синдрома новорожденного от матери с гестационным диабетом, который достоверно чаще регистрировался у детей, умерших в позднем неонатальном периоде.

Основной причиной летального исхода новорожденных обеих групп чаще являлась генерализованная внутриутробная инфекция (ВУИ), которая диагностировалась статистически значимо чаще у детей, умерших в позднем неонатальном периоде, что может быть связано с прогрессированием врожденной инфекции и/или присоединением госпитальных штаммов (табл. 4).

Таблица 2

Показатели общего анализа крови у недоношенных новорожденных в первые часы жизни (ME [Q1; Q3])
Table 2
Indicators of general blood test in premature newborns in the first hours of life (ME [Q1; Q3])

Параметры	Дети, умершие в раннем неонатальном	Дети, умершие в позднем неонатальном
	периоде (1-я группа, n = 47)	периоде (2-я группа, n = 17)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,2 [6,8; 12,6]	9,7 [7,3; 11,2]
Эритроциты, 10 ⁹ /л	3,5 [3,1; 4,1]	3,8 [2,8; 4,2]
Гемоглобин, г/л	151 [134; 165]	158 [128; 171]
НСТ, %	42,4 [37,8; 48,9]	46,5 [34,2; 49]
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	164 [124; 217]	148 [93; 180]
Эозинофилы, %	1 [0; 2]	0 [0; 1]
Нейтрофилы палочкоядерные, %	2 [1,5; 4]	2 [2; 4]
Нейтрофилы сегментоядерные, %	24 [15,5; 37,5]*	34 [26; 46]
Моноциты, %	7 [5,5; 10,0]*	10 [6; 13]
Лимфоциты, %	64 [50,5; 72,0]*	44 [33; 60,0]

Примечание: * p < 0,05 – статистически значимые различия между группами

Note: * p < 0.05 – statistically significant differences between groups

Состояния, обусловленные гематологическими нарушениями, в том числе связанные с формированием нетравматических внутрижелудочковых кровоизлияний, синдромом утечки воздуха, полиорганной недостаточностью, как непосредственные причины смерти в структуре заключительного патологоанатомического диагноза были включены в рубрику «осложнения основного заболевания». Респираторный дистресс-синдром (РДС) в структуре заключительного патологоанатомического диагноза у детей, умерших в позднем неонатальном периоде, выступал в качестве конкурирующего или сочетанного заболевания. Тем не менее, у детей, погибших до 7 суток, РДС статистически значимо чаще становился основной причиной смерти, вызывая развитие геморрагического синдрома на фоне гипоксии. Среди детей с генерализованной инфекцией, у новорожденных 2-й группы практически в 2 раза чаще не удавалось выявить возбудителя (у 10 из 17 (58,2 %) против 14 из 47 детей (29,7 %) в 1-й группе).

ВУИ уточненной этиологии составляла 21,2 % (10 из 47) и 35,2 % (6 из 17) в 1-й и 2-й группах. При этом этиологическим агентом внутриутробного инфицирования являлись бактерии рода *Staphylococcus spp.*, выделенные у каждого второго ребенка в обеих группах (5 из 10 и 3 из 6 случаев) и грамотрицательные микроорганизмы (*Achromobacter xylosoxidans*, *Escherichia coli*, *Cryptococcus laurentii*, грибы рода *Candida*) обнаруженные у 50 % новорожденных в каждой группе. Необходимо отметить, что у детей, умерших в раннем неонатальном периоде, в единичных случаях диагностирована: врожденная двухсторонняя пневмония, гипертрофическая кардиомиопатия, гемолитическая болезнь новорожденного (отечно-анемическая форма), полицитемия новорожденного.

При патоморфологическом исследовании всем детям была определена степень развития легких. Дети, умершие в раннем неонатальном периоде, достоверно чаще имели каналикулярную стадию

Таблица 3
Направление на патолого-анатомическое вскрытие
Table 3
Referral for pathological-anatomical autopsy

Показатели	Дети, умершие в раннем неонатальном периоде (1-я группа, n = 47)		Дети, умершие в позднем неонатальном периоде (2-я группа, n = 17)	
	асб.	%	асб.	%
	Синдром дыхательного расстройства у новорожденного (P22.0)	28	59,5	9
Инфекция, специфичная для перинатального периода (P39.9)	11	23,4	2	11,7
Сепсис (P36.9)	16	34,0	7	41,1
Врожденная пневмония (P23.9)	18	38,2	5	29,4
Анемия тяжелой степени (P61.2)	15	31,9	8	47,0
Пневмоторакс, возникший в перинатальном периоде (P25.1)	7	14,9	1	5,8
Синдром полиорганной недостаточности (R65)	25	53,1	8	47,0
Гипоксически-ишемическое нарушение ЦНС тяжелой степени (P91.6)	29	61,7	9	52,9
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (P60)	21	44,6	7	41,1
Синдром токсического шока (F48.3)	0	0	1	5,8
Синдром новорожденного от матери с гестационным диабетом (P70.0)	2	4,2	5	29,4*

Примечание: * $p < 0,05$ – статистически значимые различия между группами

Note: * $p < 0.05$ between groups of newborns

Таблица 4
Патолого-анатомический диагноз недоношенных детей
Table 4
Structure of neonatal mortality of premature infants

Параметры	Дети, умершие в раннем неонатальном периоде (1-я группа, n = 47)		Дети, умершие в позднем неонатальном периоде (2-я группа, n = 17)	
	асб.	%	асб.	%
	Генерализованная внутриутробная инфекция (P36-39)	27	57,4*	17
Врожденная двусторонняя пневмония, неуточненной этиологии (P23.9)	4	8,5	0	0
Синдром дыхательных расстройств (P22.0)	11	23,4*	0	0
Гипертрофическая кардиомиопатия (I42.1)	2	4,2	0	0
Гемолитическая болезнь новорожденного (P55.0)	2	4,2	0	0
Полицитемия новорожденного (P61.1)	1	2,1	0	0

Примечание: * $p < 0,05$ – статистически значимые различия между группами новорожденных

Note: * $p < 0.05$ between groups of newborns

развития, на которой еще недостаточно активно функционирует сурфактантная система, обеспечивающая адекватный газообмен в легких новорожденного (78,7 % против 41,1 %, $p < 0,05$).

Установлено, что размер и толщина плацент в 1-й и 2-й группах не отличались и составили у новорожденных, умерших в первую неделю жизни, $16,71 \pm 4,89$ см и $1,49 \pm 0,50$ см, в позднем неонатальном периоде – $16,62 \pm 3,65$ см и $1,45 \pm 0,57$ см, соответственно. Вес плацент во 2-й группе был статистически значимо ниже ($293,05 \pm 158,34$ г против $334,80 \pm 176,54$ г), чем в 1-й группе, что, по-видимому, обусловлено влиянием гипергликемии матери на развитие нарушений кровотока в плацентах, что явилось причиной задержки созревания ворсин и уменьшения массы плаценты.

При гистологическом исследовании плацент в этой группе женщин выявлена выраженная материнская сосудистая мальперфузия (MVM). Гематомы и тромбоз межворсинкового пространства в 4 и 1,5 раза чаще регистрировались у женщин 2-й группы – 28,57 % и 14,29 % против 6,97 % и 9,30 % в 1-й группе ($p < 0,05$), что является признаком нарушения кровотока в межворсинковом пространстве и может приводить к существенным нарушениям обменных процессов. Избыточное отложение фибриноида в межворсинковых пространствах регистрировалось с одинаковой частотой и составило 60,47 % и 57,14 %. Во 2-й группе отмечался хориоангиоз в 9,52 %.

Промежуточные зрелые ворсины чаще преобладали в 1-й группе (72 % против 28,57 %, $p < 0,05$), во 2-й группе в плацентах часто отмечались промежуточные незрелые ворсины (42,85 % против 23,25 % наблюдений, $p = 0,047$).

Согласно данным литературы, материнская сосудистая мальперфузия обычно связана с гипертензивными расстройствами, синдромом задержки роста плода (СЗРП) и отслойкой плаценты [13]. Она может также являться фактором риска спонтанных преждевременных родов и оказывать неблагоприятное влияние как на мать, так и на плод [14].

В части плацент исследуемых групп отмечались признаки плодовой сосудистой мальперфузии (FVM). Так, тромбоз сосудов створчатых ворсин был отмечен в 6,98 % и 4,76 % плацентах 1-й и 2-й групп. В одной плаценте 2-й группы (4,76 %) также регистрировался тромбоз сосудов пуповины. Полученные нами данные аналогичны результатам V.G. Kulkarni et al. [15], где авторы сообщают, что

FVM плода чаще встречалась в плацентах от беременностей с внутриутробной гибелью плода по сравнению со случаями ранней неонатальной смертности или плацентами от доношенных живорожденных.

При оценке воспалительных изменений в плаценте хронический базальный децидуит в группах регистрировался с одинаковой частотой (46,51 % и 52,38 %), что может быть связано с риском преждевременных родов [16]. Тем не менее, острый хориоамнионит несколько чаще отмечался во 2-й группе (52,38 % по сравнению с 30,23 %). В то же время, если интервиллузит встречался в группах с одинаковой частотой (23,26 % и 23,81 %), то воспалительные изменения в строме ворсин отмечались только в 1-й группе – в 11,63 %.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска неблагоприятного исхода беременности является осложненное течение периода гестации: истмико-цервикальная недостаточность, угроза прерывания беременности, хроническая плацентарная недостаточность, нарушение маточно-плацентарного кровотока, тяжелая преэклампсия.

2. Лабораторными маркерами, вне зависимости от срока неблагоприятного исхода у недоношенных новорожденных, являются гипопротеинемия и гипоальбунемия. Снижение уровня нейтрофилов и моноцитов на фоне относительного лейкоцитоза имеет место у детей, умерших в раннем неонатальном периоде.

3. Летальный исход в раннем неонатальном периоде обусловлен развитием синдрома дыхательных расстройств, на фоне морфологической незрелости легочной ткани (каналикулярная стадия развития).

4. Причиной неблагоприятного исхода в позднем неонатальном периоде у новорожденных является генерализованная внутриутробная инфекция, развитию которой способствует наличие инфекционного фактора у матери и длительная госпитализация в стационаре.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Ipatova KM, Levina IS, Voitenkova OV. Risk factors for the birth of premature babies and the structure of the pathology over the neonatal period depending on the gestational age. *Russian Pediatric Journal*. 2023; 26(Sup. 4): 40-41. Russian (Ипатова К.М., Левина И.С., Войтенкова О.В. Факторы риска рождения недоношенных детей и структура патологии неонатального периода в зависимости от гестационного возраста // Российский педиатрический журнал. 2023. Т. 26, Прил. 4. С. 40-41.)
2. Oza S, Lawn JE, Hogan DR, Mathers C, Cousens SN. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000-2013. *Bull World Health Organ*. 2015; 93(1): 19-28. DOI: 10.2471/BLT.14.139790
3. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016; 388(10063): 3027-3035. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8

4. Bushty`rev VA. Strategiya snizheniya neonatal`noj zaboлеваemosti i smertnosti nedonoshenny`x novorozhdenny`x detej: avtoreferat dis. ... dokt. med. nauk. SPb., 2017. 45 s. Russian (Буштырев В.А. Стратегия снижения неонатальной заболеваемости и смертности недоношенных новорожденных детей: автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2017. 45 с.)
5. Dolgikh EV, Bashmakova NV, Malgina GB, Davydenko NB. Analysis of infant mortality in the regions of the Ural Federal District by the results of 2022 *HEALTHCARE MANAGEMENT: News. Views. Education.* 2023; 9(3):75-84. Russian (Долгих Е.В., Башмакова Н.В., Мальгина Г.Б., Давыденко Н.Б. Анализ младенческой смертности в Уральском федеральном округе по итогам 2022 г. //ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2023. Т. 9, № 3. С. 75-84.) DOI: [10.33029/2411-8621-2023-9-3-75-84](https://doi.org/10.33029/2411-8621-2023-9-3-75-84)
6. Mustafin TA, Karpova AL, Mostovoy AV, Kolesnikov AN. Clinical and laboratory indicators of lethal outcome in premature newborns with body weight less than 1500 grams. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2021; 9(3): 9-15. Russian (Мустафин Т.А., Карпова А.Л., Мостовой А.В., Колесников А.Н. Клинико-лабораторные индикаторы летального исхода у недоношенных новорожденных с массой тела менее 1500 г //Неонатология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9, № 3. С. 9-15.) DOI: [10.33029/2308-2402-2021-9-3-9-15](https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-3-9-15)
7. Perepelicz SA. Etiological and pathogenetic perinatal factors for the development of intrauterine infections in newborns (review). *General Reanimatology.* 2018; 14(3): 54-67. Russian (Перепелица С.А. Этиологические и патогенетические факторы развития внутриутробных инфекций у новорожденных (обзор) //Общая реаниматология. 2018. Т. 14, № 3. С. 54-67.) DOI: [10.15360/1813-9779-2018-3-54-67](https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-3-54-67)
8. Lawn J, Shibuya K, Stein C. No cry at birth: global estimates of intrapartum stillbirths and intrapartum-related neonatal deaths. *Bull World Health Organ.* 2005; 83(6): 409-417. DOI: [10.1590/S0042-96862005000600008](https://doi.org/10.1590/S0042-96862005000600008)
9. Al-Macki N, Miller SP, Hall N, Shevell M. The spectrum of abnormal neurologic outcomes subsequent to term intrapartum asphyxia. *Pediatr Neurol.* 2009; 41(6): 399-405. DOI: [10.1016/j.pediatrneurol.2009.06.001](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2009.06.001)
10. Kirilochev OK, Kitiashvili IZ, Tarasova ZG. Perinatal diseases as the leading cause of death. *Lechashij vrach.* 2019; (9): 46. Russian (Кирилочев О.К., Китиашвили И.З., Тарасова З.Г. Перинатальные заболевания как ведущая причина летальных исходов у детей //Лечащий врач. 2019. № 9. С.46.)
11. Ustyantseva LS, Chistyakova GN, Remizova II, Zakharova SYu, Shamova KP, Bychkova SV. Features of innate and adaptive immunity of premature infants with hypoxic-ischemic damage to the central nervous system. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2017; 62(3): 59-65. (Устьянцева Л.С., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Захарова С.Ю., Шамова К.П., Бычкова С.В. Особенности врожденного и адаптивного иммунитета недоношенных детей с гипоксическим-ишемическим поражением центральной нервной системы //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. Т. 62, № 3. С. 59-65.) DOI: [10.21508/1027-4065-2017-62-3-59-65](https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-3-59-65)
12. Furman EG, Nikolenko AV, Kulizhnikov GV. Clinical and laboratory predictors of unfavorable outcome in extreme premature infants. *Doctor.Ru.* 2020; 19(10): 10-15. Russian (Фурман Е.Г., Николенко А.В., Кулижников Г.В. Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятного исхода у глубоко недоношенных детей //Доктор.Ру. 2020. Т. 19, № 10. С. 10-15.) DOI: [10.31550/1727-2378-2020-19-10-10-15](https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-10-10-15)
13. Visser L, van Buggenum H, van der Voorn JP, Heestermans LAPH, Hollander KWP, Wouters MGAJ, et al. Maternal vascular malperfusion in spontaneous preterm birth placentas related to clinical outcome of subsequent pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021; 34(17): 2759-2764. DOI: [10.1080/14767058.2019.1670811](https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1670811)
14. Janssen LE, de Boer MA, van Amesfoort JE, van der Voorn PJ, Oudijk MA, de Groot CJM. Spontaneous preterm birth with placental maternal vascular malperfusion is associated with cardiovascular risk in the fifth decade of life. *J Reprod Immunol.* 2023; 158: 103951. DOI: [10.1016/j.jri.2023.103951](https://doi.org/10.1016/j.jri.2023.103951)
15. Kulkarni VG, Sunilkumar KB, Nagaraj TS, Uddin Z, Ahmed I, Hwang K, et al. Maternal and fetal vascular lesions of malperfusion in the placentas associated with fetal and neonatal death: results of a prospective observational study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021; 225(6): 660.e1-660.e12. DOI: [10.1016/j.ajog.2021.06.001](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.06.001)
16. Suresh SC, Freedman AA, Hirsch E, Ernst LM. A comprehensive analysis of the association between placental pathology and recurrent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2022; 227(6): 887.e1-887.e15. DOI: [10.1016/j.ajog.2022.06.030](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.06.030)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

КАДОЧНИКОВА Полина Андреевна

620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России

E-mail: polinakadochnikova@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

ЧИСТЯКОВА Гузель Нуховна, доктор мед. наук, профессор, руководитель научного отдела микробиологии, иммунологии, патоморфологии и цитодиагностики, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: chistyakovagn@niiommm.ru

РЕМИЗОВА Ирина Ивановна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории иммунологии и клинической микробиологии, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: Remizovall@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

CHISTYAKOVA Guzel Nukhovna, doctor of medical sciences, professor, head of the scientific department of microbiology, immunology, pathomorphology and cytodiagnosics, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ekaterinburg, Russia. E-mail: chistyakovagn@niiommm.ru

REMIZOVA Irina Ivanovna, candidate of biological sciences, senior researcher at the laboratory of immunology and clinical microbiology, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ekaterinburg, Russia. E-mail: Remizovall@yandex.ru

КАДОЧНИКОВА Полина Андреевна, очный аспирант, врач-неонатолог 2-го блока отделения реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: polinakadochnikova@gmail.com	KADOCHNIKOVA Polina Andreevna, full-time postgraduate student, neonatologist, block 2 of the intensive care unit, Ural Research Institute for Maternal and Infant Health, Yekaterinburg, Russia. E-mail: polinakadochnikova@gmail.com
АБАКАРОВА Диана Арсеновна, мл. науч. сотрудник, врач-неонатолог 2 блока отделения реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: dianka.abakarova@yandex.ru	ABAKAROVA Diana Arsenovna, junior researcher, neonatologist, block 2 of the resuscitation and intensive care unit, Ural Research Institute for Maternal and Infant Health, Yekaterinburg, Russia. E-mail: dianka.abakarova@yandex.ru
ГРИШКИНА Анастасия Александровна, канд. мед. наук, зав. отделением патоморфологии и цитодиагностики, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: xumukyc.ru@mail.ru	GRISHKINA Anastasia Aleksandrovna, candidate of medical sciences, head of the department of pathomorphology and cytodiagnosics, Ural Research Institute for Maternal and Infant Health, Yekaterinburg, Russia. E-mail: xumukyc.ru@mail.ru