

КЛИНИЧЕСКИЕ, БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛИ ПЛОДА

CLINICAL, BIOCHEMICAL AND MORPHOLOGICAL PREDICTORS OF INTRAPARTUM FETAL DEATH

■ **Иванова Оксана Юрьевна**
Доктор медицинских наук

■ **Ivanova Oksana Yurievna**
Doctor of Medical Sciences

■ **Рубцова Алина Сергеевна**

■ **Rubtsova Alina Sergeevna**

■ **Коростелева Елена Сергеевна**
Кандидат медицинских наук

■ **Korosteleva Elena Sergeevna**
Candidate of Medical Sciences

■ **Курский государственный медицинский
университет**

■ **Kursk State Medical University**

E-mail: ivanovaoyu@kursksmu.net

Резюме

Аntenatalная гибель плода занимает важное место в структуре мертворождаемости. Большинство причин смерти плода остаются невыясненными. Цель исследования: анализ акушерско-гинекологических, гравидарных, соматических факторов риска, а также морфологической структуры плаценты при беременности, осложнившейся антенатальной гибелью плода. Проведен ретроспективный анализ 136 историй болезни пациенток, беременность которых завершилась антенатальной гибелью плода с дальнейшим выделением факторов риска мертворождения и анализом морфологической структуры плаценты.

Ключевые слова: антенатальная гибель плода, плацентарная недостаточность, факторы риска, морфология плаценты.

Intrapartum fetal death ranks highly among the causes leading to the structure of stillbirth. Most of the causes of fetal death remain unexplained. The aim of the study was to analyze obstetric-gynecological, gravidar, somatic risk factors, as well as the morphological structure of the placenta during pregnancy complicated by intrapartum fetal death. A retrospective analysis of 136 case histories of patients whose pregnancy ended in antenatal fetal death was carried out, with further identification of risk factors for stillbirth and analysis of the morphological structure of the placenta.

Key words: intrapartum fetal death, placental insufficiency, risk factors placental morphology.

Библиографическая ссылка на статью

Иванова О.Ю., Рубцова А.С., Коростелева Е.С. Клинические, биохимические и морфологические предикторы антенатальной гибели плода // Innova. - 2023. - Т. 9 № 2. - С.33-41.

References to the article

Ivanova O.Yu., Rubtsova A.S., Korosteleva E.S. Clinical, biochemical and morphological predictors of antenatal fetal death // Innova. - 2023. - T. 9 No. 2. - P.33-41.

Частота антенатальной гибели плода составляет около 2,6 миллиона смертей в год [7], при этом 42% случаев мертворождаемости остаются невыясненными [6]. По литературным данным, чаще всего внутриутробная гибель плода происходит на сроках 22-24 недели, 28-29,6 недели как следствие патологии плацентарного древа [2, 9]. Патоморфологические изменения плаценты

связывают не только с внешними воздействиями и бактериально-вирусной этиологией, но и с патологической незрелостью плаценты, нарушением процессов инвазии, плацентации, что приводит к ишемическим, некротическим изменениям стромы, дисциркуляторным нарушениям маточно-плацентарного кровообращения [10].

В научных публикациях отдельное

внимание уделяется ранжированию и выделению основных факторов риска мертворождаемости. Общеизвестными являются: избыточная масса тела беременной ($ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$), возраст беременных старше 35 лет, курение, экстрагенитальные заболевания (сахарный диабет, артериальная гипертензия, пиелонефрит) [1]. Важную роль играют инфекции, перенесенные во время беременности (новая коронавирусная инфекция, TORCH-инфекции, туберкулез, сифилис, ангина и др.) [8, 13]. Однако достоверных прогностических маркеров, которые бы помогли дать точный ответ о вероятности развития антенатальной гибели плода, на данный момент не существует, поэтому анализ случаев мертворождаемости с изучением особенностей соматического и гинекологического статусов, течения беременности и анализом морфологического исследования последов остается по-прежнему актуальным.

Цель исследования: анализ акушерско-гинекологических, гравидарных, соматических факторов риска, а также морфологической структуры плаценты риска при беременности, осложнившейся антенатальной гибелью плода.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 136 историй болезни пациенток, беременность, которых завершилась антенатальной гибелью плода в период 2021-2022 гг., проходивших лечение в акушерско-гинекологических стационарах Курской области, в сроки гестации 22-28 недель ($n=29$), 29-33 недели ($n=43$), 34-36 недель ($n=27$), 37-42 недели ($n=37$). После получения добровольного информированного согласия проведен ретроспективный анализ данных семейного, акушерско-гинекологического и соматического анамнеза путем изучения индивидуальных карт (форма 111/у), обменной карты беременной (форма 113/у-20), медицинских карт стационарного больного (форма 003/у), историй родов (форма 096/у), результатов первого пренатального скрининга (11-13,6 недели) с оценкой функциональной активности трофобласта (β -ХГЧ и РАРР-А) [4, 14]. В соответствии с шкалой перинатального риска (протокол MARS, v 3.0) осуществлялась балльная оценка степени перинатального риска, согласно которой пациентки, набравшие до 15 баллов, расценивались как относящиеся к низкой степени, от 15 до 24 баллов – к средней, и выше 25 баллов – к высокой степени перинатального риска [11].

Критерием невключения в исследование была многоплодная беременность,

беременность, развившаяся вследствие процедуры экстракорпорального оплодотворения, и беременность, завершившаяся рождением плодов с врожденными пороками развития.

В послеродовом периоде проводилось морфологическое исследование плаценты с проведением макро- и микроскопического анализа. Производилась вырезка 6 кусочков плацентарной ткани из краевой, парацентральной и центральной зон, также отбиралась часть пуповины с фиксацией в 10% растворе формалина и последующей окраской гематоксилином, и эозином [10]. При световой микроскопии оценивалось строение плацентарного дерева, типы ворсин, степень их дифференцировки, выраженность компенсаторно-приспособительных реакций, состояние сосудистого русла, базальной и хориальной пластинок, наличие или отсутствие воспалительных и дистрофических изменений в плаценте. Плодовые оболочки оценивались по наличию воспалительной реакции и дистрофических изменений; в пуповине проводилась оценка состояния Вартонова студня, наличие воспалительных изменений, тромбоза сосудов. У мертворожденного плода оценивались рост, вес, оценивалось заключение патоморфологического вскрытия.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы Microsoft Excel, STATISTICA 6.1 (Statsoft Inc., Tulsa, США). Регрессионный статистический анализ проводился с использованием коэффициента Спирмена для учета возможной нелинейности взаимосвязи в программе SPSS Statistics. Статистически значимыми были результаты при $p \leq 0,05$. Значение при $p \leq 0,01$ оценивалось как наличие тесной связи между двумя переменными.

Результаты и обсуждение. Возрастной диапазон пациенток был от 16 до 44 лет (29 ± 13). Большую часть (86,1%) составляли женщины от 20 до 40 лет. В позднем репродуктивном возрасте (старше 35 лет) находились 8,82% (12), в раннем репродуктивном возрасте (до 20 лет) – 5,15% (7) обследованных.

Анализ социального статуса показал, что в городе проживали 72 пациентки (52,94%), жительницами сельской местности были 64 пациентки (47,06%). Количество работающих составило 29,41% (40), в браке состояли 69 женщин (50,73%).

Изучение аддитивных наклонов показало, что курение встречалось у 12 (8,82%) обследованных, с признаками алкогольной

интоксикации поступила 1 пациентка (0,73%).

Анализ структуры соматической патологии показал, что к моменту постановки на учет нарушения жирового обмена (НЖО) выявлены у каждой пятой пациентки – 19,12% (26), в 19,85% (27) отмечались заболевания

сердечно-сосудистой системы, заболевания мочевыделительной системы встречались в 11,03% наблюдений (15). В меньшей степени выявлялись анемия, заболевания ЖКТ. Структура соматической патологии представлена в таблице 1.

Таблица 1.
Структура соматической патологии

Система	Структура соматической патологии	Частота встречаемости
Заболевания сердечно-сосудистой и кровеносной систем	Пролапс митрального клапана	2,21% (3)
	Артериальная гипертензия	17,65% (24)
	Варикозное расширение вен н/к	8,82% (12)
	Анемия	5,88% (8)
Нарушения обменных процессов	Избыточная масса тела ИМТ >25	25,74% (35)
	НЖО 1 ст.	19,12% (26)
	НЖО 2 ст.	2,21% (3)
	НЖО 3 ст.	0,73% (1)
Заболевания мочевыделительной системы	Пиелонефрит	11,03% (15)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	Гастрит	4,41% (6)
	Панкреатит	0,73% (1)
	Гепатит	0,73% (1)
Заболевания щитовидной железы	Гипотиреоз	0,73% (1)
Заболевания дыхательной системы	Бронхиальная астма	0,73% (1)
Заболевания эндокринной системы	СД 2 типа	2,94% (4)
	СД 1 типа	1,47% (2)
Новообразования	Липома	0,73% (1)
	Фиброаденома	2,21% (3)
Патологии рефракции глаза	Миопия легкой степени	0,73% (1)
	Миопия средней степени	3,68% (5)

Патологии твердых тканей зубов	Миопия тяжелой степени	0,73% (1)
	Кариес	0,73% (1)
Заболевания ЦНС	Рассеянный склероз	0,73% (1)

Исследование акушерско-гинекологического анамнеза показало, что средний возраст менархе составил $13 \pm 0,7$ года, длительность кровотечений – $4,8 \pm 1$ день (3-7), длительность менструального цикла в среднем $27,7 \pm 1$ день (20-30).

Данные, полученные при изучении паритета беременности и родов, показали, что первобеременными, первородящими были 44 женщины (32,35%); 18 (13,24%) женщин – повторнобеременными первородящими, 100 (73,53%) женщин – повторнобеременными повторнородящими. Прерывания беременности по типу самопроизвольного раннего выкидыша были у 14,71% (20) обследованных, инструментальное прерывание беременности в анамнезе – у 30 (22,06%) пациенток, причем количество аборт в описываемой когорте в 1,5 раза превышало количество родов.

Воспалительные заболевания репродуктивной системы были выявлены у каждой 10-й пациентки – 10,30% (14).

Беременность на фоне вагинита развивалась у 8,82% (12) пациенток. Указания на хронический эндометрит отмечены у 1,47% (2), пациенток, на сексуально-трансмиссивные инфекции (сифилис, вирус папилломы человека) – у 8 пациенток (5,88%). Признаки бессимптомной бактериурии (рост *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* в концентрации выше 10^5) отмечены у 5,15% (7) пациенток. Прегравидарная подготовка проводилась всего у 2,94% (4) пациенток.

Анализ индивидуальных карт показал, что первый пренатальный скрининг проводился лишь у 25% (34) беременных. Высокие риски ЗРП, преждевременных родов и преэклампсии отмечены у 20 (14,71%) пациенток. Значения β -ХГЧ и РАРР-А, не превышающие 0,8 МоМ, отмечены в 7,5% наблюдений, превышающие 1,5 МоМ – в 9,7% наблюдений. В 17% значения β -ХГЧ и РАРР-А были ниже 0,4 МоМ. Диапазон значений показателей биохимической функции хориона представлен на рис. 1, 2.

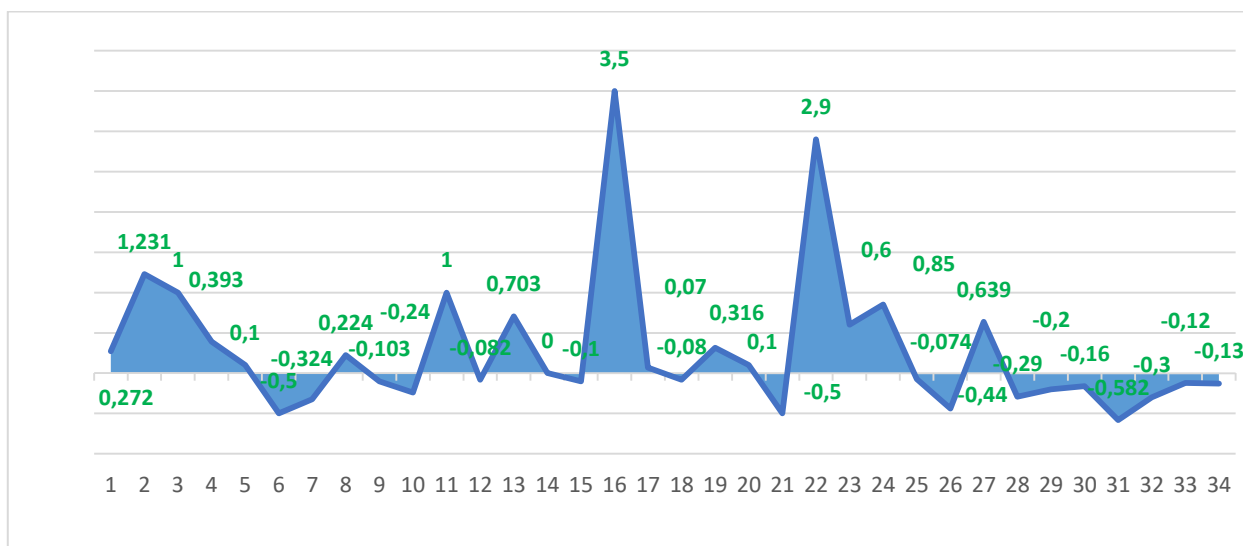


Рисунок 1. Значения уровня β -ХГЧ (МоМ), полученные при первом пренатальном скрининге

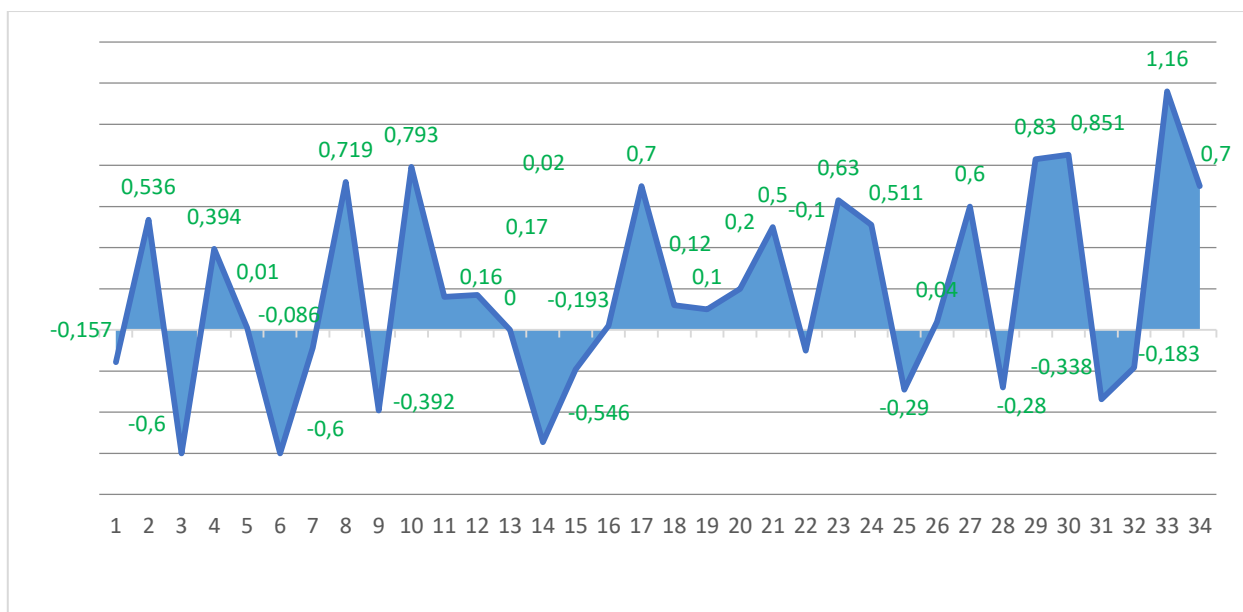


Рисунок 2. Значения уровня PAPPA-A (MoM), полученные при первом пренатальном скрининге

Анализ особенностей течения беременности показал, что в первом триместре эхографические признаки внутриутробного инфицирования (ВУИ) были выявлены в 11,03% (15) наблюдений, явления анемия легкой степени тире в 5,88% (8), истмико-цервикальной недостаточности в 3,68% (5), угрозы прерывания беременности в 8,82% (12).

Течение второго триместра характеризовалось ультразвуковыми признаками ВУИ (35 женщин (25,74%)), представленными явлениями многоводия 11,76% (16), маловодия 5,88% (8), наличием в околоплодных водах гиперэхогенной крупнодисперсной взвеси 6,62% (9), явлениями изолированной гидроцефалии 3,68% (5), гидроперикарда плода (2,21% (3)). Признаки гестационного сахарного диабета (ГСД) были у 15 (11,03%) пациенток. Гестационная АГ отмечалась у 8 (5,88%) женщин, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) у 4 (2,94%) пациенток, анемия легкой степени у 11,03% (15), средней степени тире у 2,94% (4), тяжелой степени у 0,73% (1) пациенток. ОРВИ перенесли 18,38% (25) пациенток, в том числе COVID-19 – 16,91% (23) обследованных. Следует отметить, что основной процент беременных – 12,51% (17) болели ОРВИ с повышением температуры тела до 38° в динамике второй половины беременности.

В третьем триместре явления умеренной преэклампсии были выявлены у 22 пациенток (16,18%), тяжелой преэклампсии – у 7 пациенток

(5,15%). Острые нарушения плацентарного кровообращения, проявившиеся ПОНРП, были отмечены у 25 пациенток (18,38%). Признаки ранней формы задержки роста плода (ЗРП) по данным УЗИ были диагностированы у 0,73% (1), поздней формы ЗРП – у 18,38% (25). Явления многоводия были выявлены у 9,56% (13) пациенток, маловодие – у 10,29% (14), отеки беременных у 30 (22,06%) пациенток. Признаки анемии легкой степени отмечены у 7 (5,15%), средней степени у 3,68% (5), тяжелой степени у 3,68% (5) пациенток.

Оценка степени выраженности перинатального риска показала, что 27,21% (37) пациенток, беременность которых завершилась антенатальной гибелью плода, относились к группе высокого риска. Внутриутробная гибель плода у таких пациенток произошла на сроках 22-28 недель и 29-33,6 недели. Низкая степень перинатального риска выявлена у 20 пациенток (14,71%) с антенатальной гибелью плода, произошедшей на доношенном сроке.

Оперативное родоразрешение путем операции кесарева сечения было проведено у 42 (30,88%) обследованных. Показаниями для оперативного родоразрешения были признаки ПОНРП (18,38% (25)), аномалии расположения плода (5,15% (7)), наличие рубца на матке (7,35% (10)).

Морфологическая структура плаценты на сроке 22-28 недель характеризовалась признаками первичной плацентарной недостаточности в 90% препаратов (рис. 3).



Рисунок 3. Морфологические характеристики плаценты, завершившейся антенатальной гибелью плода на сроке беременности 22-28 недель

Сосудистые поражения плаценты (инфаркты ворсин, нарушения плацентации, увеличение незрелого трофобласта, гипоплазия ворсин, нарушения целостности плаценты, обструктивные поражения пуповины) были отмечены в 50% препаратов, острые воспалительно-иммунные нарушения (хориоамнионит, интервиллузит, виллузит, децидуит) в 40% препаратов.

На сроке 29-33,6 недели компенсаторные механизмы, соответствующие сроку гестации, выявлены в 40% препаратов, сосудистые поражения плаценты – в 55%, острые воспалительно-иммунные процессы в 40%, хронические воспалительно-иммунные процессы в 10% (рис. 4).

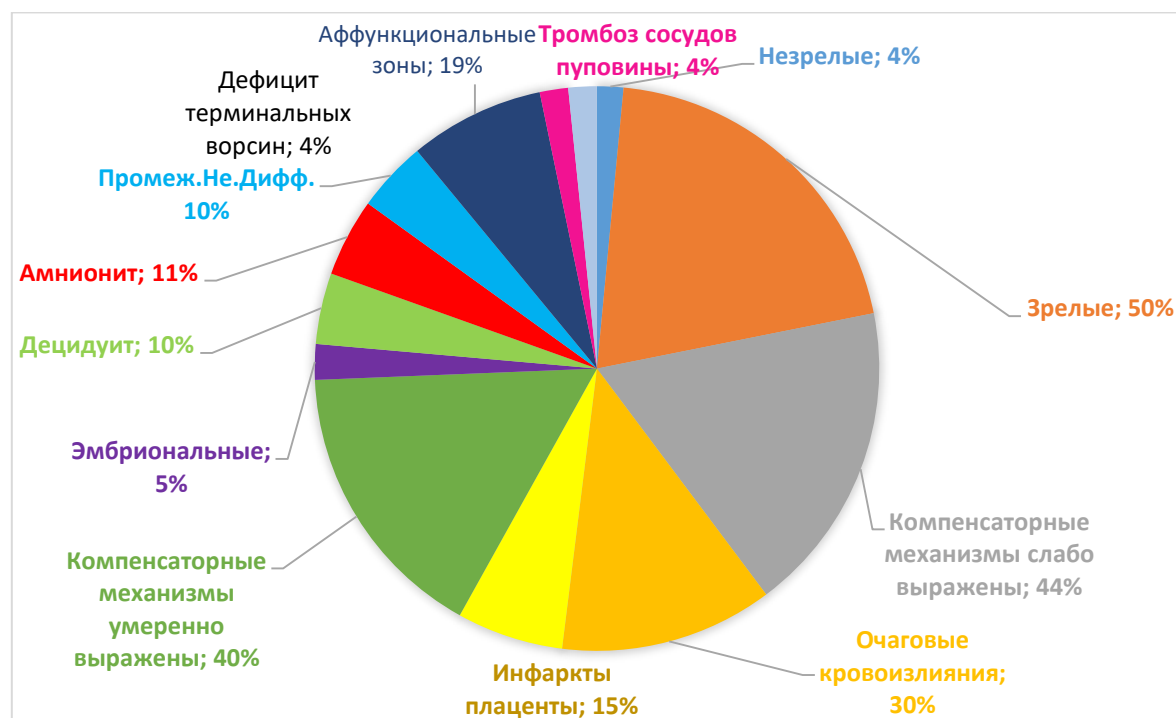


Рисунок 4. Морфологические характеристики плаценты, завершившейся антенатальной гибелью

плода на сроке беременности 29-33,6 недели

На сроке 34-37 недель компенсаторные механизмы, соответствующие сроку гестации, выявлены в 56% препаратов, сосудистые поражения плаценты – в 30% препаратов,

острые воспалительно-иммунные процессы в 11% препаратов, хронические воспалительно-иммунные процессы в 10% (рис. 5).

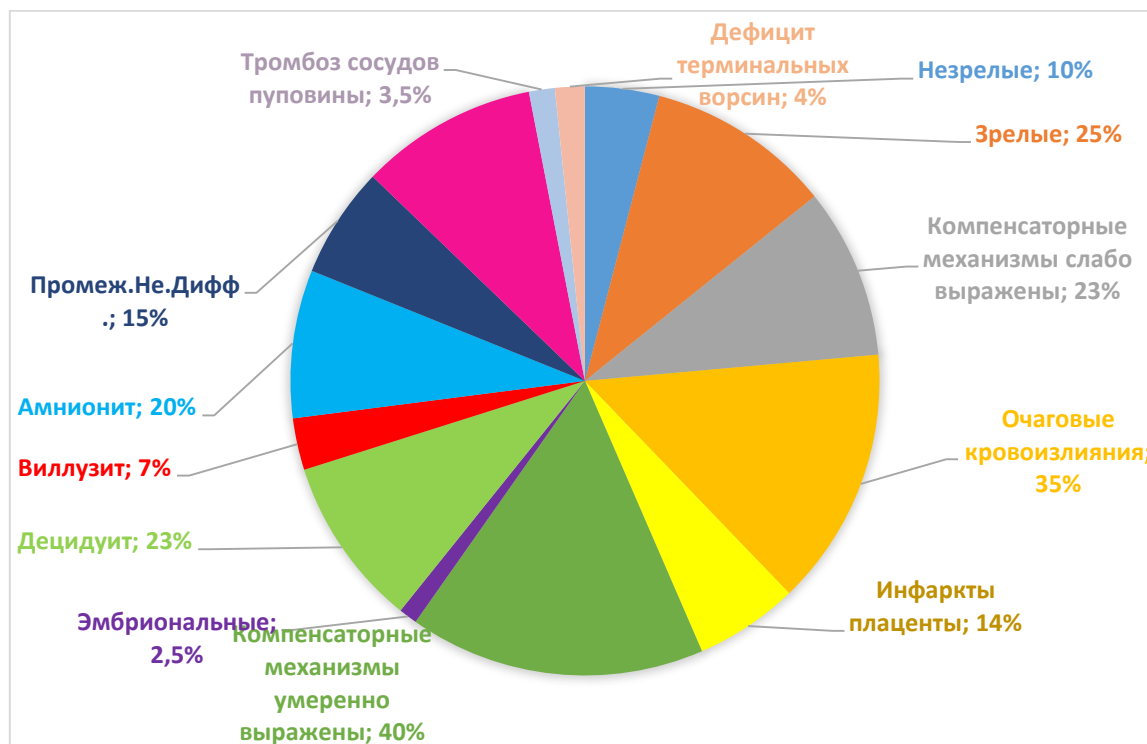


Рисунок 5. Морфологические характеристики плаценты, завершившейся антенатальной гибелью плода на сроке беременности 34-36,6 недели

На сроке 37-42 недели умеренно выраженные компенсаторные механизмы плаценты были отмечены в 70% препаратов, сосудистые поражения в 30% препаратов, острые воспалительно-иммунные процессы в 5% препаратов, хронические воспалительно-иммунные процессы в 3% (рис. 6).

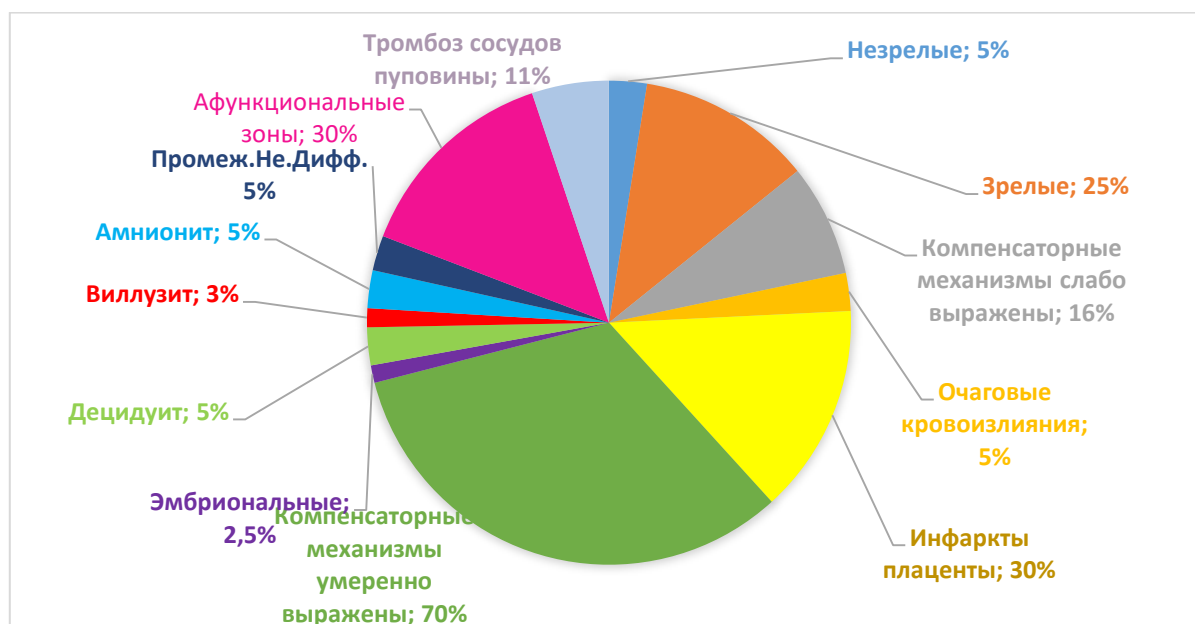


Рисунок 6. Морфологические характеристики плаценты, завершившейся антенатальной гибелью плода на сроке беременности 37-42 недели.

Составление матрицы множественных корреляций Спирмена выявило присутствие корреляционных взаимосвязей высокой силы между патологическими структурными изменениями плаценты и наличием нарушений жирового и углеводного обменов; сексуально-трансмиссивными инфекциями; хроническим эндометритом; репродуктивными потерями в анамнезе и поздним возрастом деторождения ($p < 0,05$). Так, нарушения жирового обмена находятся в тесной взаимосвязи с формированием функциональной недостаточности трофобласта ($r=0,68$), множественных афункциональных зон ($r=0,4$), инфарктов плаценты ($r=0,65$), незрелостью ворсинчатого древа ($r=0,48$). У пациенток, страдающих хронической артериальной гипертензией, статистически чаще отмечается наличие в плаценте множественных афункциональных зон ($r=0,53$); поздний возраст деторождения достоверно чаще коррелирует с наличием острых воспалительных изменений в плаценте ($r=0,6$).

У обследованных, имеющих репродуктивные потери, чаще отмечается недостаточность компенсаторных реакций плацентарного древа ($r=0,72$); наличие хронического эндометрита в анамнезе демонстрирует высокую корреляционную зависимость с незрелостью ворсинчатого древа ($r=0,7$) и развитием плацентита. Гестационный СД достоверно чаще влияет на формирование тромбоза сосудов пуповины ($r=0,77$) и развитие хориоамнионита ($r=0,6$). Сексуально-трансмиссивные инфекции способствуют формированию тромбоза сосудов пуповины ($r=0,96$), участков афункциональных зон ($r=0,65$), развитию интервиллзита ($r=0,48$), серозно-гнойного амнионита ($r=0,78$).

Выводы. Полученные нами данные показали, что в основе патогенеза антенатальной гибели плода лежит тяжелая, длительно протекающая хроническая плацентарная недостаточность, возникшая на фоне метаболических нарушений, хронических интоксикаций, отсутствия прегравидарной подготовки, а также своевременной диагностики и лечения ВУИ и плацентарных нарушений. Срок гибели плода был напрямую связан с выраженностью функциональных и морфологических изменений маточно-плацентарного комплекса и степенью перинатального риска.

Профилактические мероприятия по предупреждению последующих антенатальных потерь должны быть направлены на тщательный анализ каждого случая внутриутробной гибели плода, детальный сбор соматического и акушерского анамнеза, коррекцию нарушений липидного и углеводного обмена, проведение прегравидарной подготовки и полный охват беременных скрининговыми исследованиями с динамической оценкой степени перинатального риска.

Литература.

1. Amark H, Westgren M, Sirotkina M, Hulthén Varli I, Persson M, Papadogiannakis N. Maternal obesity and stillbirth at term; placental pathology-A case control study. PLoS One. 2021 Apr 30; 16(4):e0250983. doi: 10.1371/journal.pone.0250983. PMID: 33930082; PMCID: PMC8087010.
2. Brackett EE, Hall ES, DeFranco EA, Rossi RM. Factors Associated with Occurrence of Stillbirth before 32 Weeks of Gestation in a Contemporary Cohort. Am J Perinatol. 2022 Jan; 39(1):84-91. doi: 10.12
3. EA Oliver, MM Finneran, KM Rood, M Ma'ayeh, V Berghella, RM Silver. Fetal Autopsy Rates in the United States: Analysis of National Vital Statistics. Obstet Gynecol. 2022 Nov 1;140(5):869-873. doi: 10.1097/AOG.0000000000004965.
4. Gibbins KJ, Pinar H, Reddy UM, Saade GR, Goldenberg RL, Dudley DJ, Drews-Botsch C, Freedman AA, Daniels LM, Parker CB, Thorsten V, Bukowski R, Silver RM. Findings in Stillbirths Associated with Placental Disease. Am J Perinatol. 2020 Jun;37(7):708-715. doi: 10.1055/s-0039-1688472. Epub 2019 May 14. PMID: 31087311; PMCID: PMC6854286.
5. Gregory ECW, Valenzuela CP, Hoyert DL. Fetal mortality: United States, 2020. National Vital Statistics Reports; vol 71 no 4. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2022. DOI: <https://dx.doi.org/10.15620/cdc:118420>
6. Korteweg F. J., Gordijn S. J., Timmer A., et al. Fetal death: classification and diagnostic work-up // Placenta. – 2008. – Vol. 29. – P.71-80.
7. Page JM, Blue NR, Silver RM. Fetal Growth and Stillbirth. Obstet Gynecol Clin North Am. 2021 Jun;48 (2):297-310. doi: 10.1016/j.ogc.2021.03.001. PMID: 33972067
8. Schwartz DA, Avvad-Portari E, Babál P, Baldewijns M, Blomberg M, Bouachba A, Camacho J, Collardeau-Frachon S, Colson A,

Dehaene I, Ferreres JC, Fitzgerald B, Garrido-Pontnou M, Gergis H, Hargitai B, Helguera-Repetto AC, Holmström S, Irls CL, Leijonhfvud Å, Libbrecht S, Marton T, McEntagart N, Molina JT, Morotti R, Nadal A, Navarro A, Nelander M, Oviedo A, Otani ARO, Papadogiannakis N, Petersen AC, Roberts DJ, Saad AG, Sand A, Schoenmakers S, Sehn JK, Simpson PR, Thomas K, Valdespino-Vázquez MY, van der Meeren LE, Van Dorpe J, Verdijk RM, Watkins JC, Zaigham M. Placental Tissue Destruction and Insufficiency From COVID-19 Causes Stillbirth and Neonatal Death From Hypoxic-Ischemic Injury. *Arch Pathol Lab Med.* 2022 Jun 1; 146(6):660-676. doi: 10.5858/arpa.2022-0029-SA. PMID: 35142798.

9. Xiong Y, Xia HX, Wang YS, Lin XL, Zhu TT, Zhao Y, Li XT. [High risk factors analysis of stillbirth]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2017 Dec 25; 52(12):811-817. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2017.12.004. PMID: 29325264.

10. Милованов А. П. Патология системы мать – плацента – плод: Руководство для врачей. – М., 1999. – 448 с. 055/s-0040-1714421. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32736406.

11. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 3.0 / [Коллектив

авторов]. – М. Редакция журнала StatusPraesens, 2023. – 104 с.

12. Приказ Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 N 1687н (ред. от 13.10.2021) "О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи" (Зарегистрировано в Минюсте России 15.03.2012 N 23490)

13. Иванова О.Ю. Современные подходы к прогнозированию, диагностике и профилактике синдрома потери плода / О. Ю. Иванова, Н. А. Пономарева, А. В. Иванов, Е. С. Коростелева// Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Казань: Издательство Курского государственного медицинского университета, 2020. –Библиогр.: С. 80-123.

14. Федеральная служба государственной статистики. Естественное движение населения Российской Федерации (статистический бюллетень) за 2010–2016 годы. <http://www.gks.ru>.

15. Федеральное государственное статистическое наблюдение Российской Федерации (Росстат). (2022). Перинатальная смертность по субъектам Российской Федерации за 2022 год. –М: Росстат. Источник: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>