

Е. П. Белозерцева, Т. Е. Белокриницкая, С. А. Иозефсон, М. Д. Салимова, Е. А. Фёдорова

КОНФАУДИНГ-ФАКТОРЫ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛИ ПЛОДА*Читинская государственная медицинская академия, 672090, ул. Горького, 39а,
тел. 8-(3022)-32-00-85, e-mail: pochta@medacadem.chita.ru, г. Чита***Резюме**

Проведён ретроспективный анализ историй родов 64 с антенатальной гибелью плода в Забайкальском краевом перинатальном центре г. Читы. Методом логистической регрессии выявлены наиболее значимые факторы риска антенатальной гибели плода: хламидиоз, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, маловодие (ОР=12,0), курение во время беременности (ОР=9,6), уреаплазменная инфекция (ОР=6,4), патология пуповины (ОР=3,2), синдром задержки роста плода (ОР=3,0), хронический пиелонефрит с обострением при беременности (ОР=2,7).

Ключевые слова: беременность, антенатальная гибель плода, конфаундинг-факторы.

E. P. Belozertceva, T. E. Belokrinitskaya, S. A. Iozefson, M. D. Salimova, E. A. Fedorova

CONFOUNDING FACTORS OF THE ANTEPARTUM FETAL DEATH*Chita State Medical Academy, Chita***Summary**

A retrospective analysis of 64 labor histories with antepartum fetal death in the Transbaikalian Regional Perinatal Center was conducted. The significant risk factors of antepartum fetal death were: Chlamydial infection, placental abruption, oligohydramnios (OR=12,0), smoking during pregnancy (OR=9,6), Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum sexually transmitted infections (OR=6,4), umbilical pathology (OR=3,2), fetal growth restriction (OR=3,0), recurrence of a chronic pyelonephritis during pregnancy (OR=2,7).

Key words: pregnancy, antepartum fetal death, confounding-factors.

Проблема антенатальной гибели плода (АГП) остаётся актуальной проблемой в современном практическом акушерстве [4]. В течение последнего полувека в экономически развитых странах произошло 10-кратное снижение уровней АГП на доношенном сроке. Однако уровень АГП в сроки 22–37 недель беременности остаётся высоким, при этом около половины мертворождений регистрируется до 28 недели гестации [9].

За последние 20 лет в Российской Федерации произошло 4-кратное снижение уровня интранатальных потерь, при этом уровень антенатальных потерь снизился только в 1,5 раза [2, 3].

Причинами антенатальных потерь, по данным В. А. Тумановой (2009), являются: в 43 % – антенатальная гипоксия на фоне плацентарной недостаточности, 20 % – внутриутробная инфекция, 17 % – диабетическая фетопатия, 15 % – многоплодная беременность, 5 % – врождённые пороки развития. По срокам гестации АГП происходит в сроки 22–37 недель – в 60,3 %, при доношенной беременности – 34,8 %, при беременности более 40 нед. – 4,9 %.

Цель исследования – выявить конфаундинг-факторы антенатальной гибели плода в сроки беременности от 22 до 37 недель.

Материалы и методы

Проведён ретроспективный анализ 115 историй родов в Забайкальском краевом перинатальном центре (главный врач З. Х. Томашова) за период 2012–2013 гг., отобранных сплошным методом. Первую (основную) группу составили 64 беременные женщины с антенатальной гибелью плода на 22–37 неделях гестации,

во вторую (сравнения) группу вошли 51 беременная женщина с физиологическим течением беременности. Пациентки, включённые в исследование, были сопоставимы по возрасту и паритету.

При статистической обработке результатов использовали метод описательной статистики с определением среднего арифметического, дисперсии и вычисления 95 % доверительного интервала. Достоверность различий между двумя средними показателями оценивали по критерию Стьюдента (t). Для проверки статистических гипотез о различиях абсолютных и относительных частот, долей и отношений в двух независимых выборках использовался критерий хи-квадрат (χ^2) (при необходимости применялась поправка Йетса). Значения считали статистически достоверными при $p \leq 0,05$, при величине $\chi^2 > 3,84$. В обеих клинических группах ретроспективно определялась частота встречаемости изучаемых явлений. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень значимости в данном исследовании принимался равным 0,05. Относительный риск воздействия оценивали по отношению рисков (ОР). Отношение рисков, равное единице, означало, что риск отсутствует. При $ОР > 1$ имеется повышенный риск, а $ОР < 1$ указывало на пониженный риск. Доверительные интервалы (ДИ), приводимые в работе, строились для доверительной вероятности $p = 95 \%$.

Результаты и обсуждение

Антенатальная гибель плода произошла на сроках гестации 22–27 недель у 19 беременных (29,7%); на

сроках 28–35 недель – у 26 беременных (40,6%) и на сроке более 35 недель – у 19 беременных (29,7%) (рисунк).

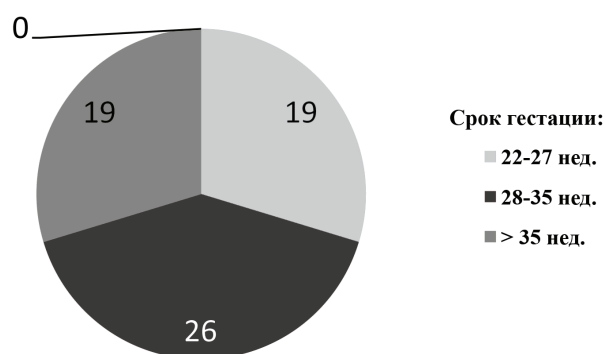


Рис. Распределение беременных с антенатальной гибелью плода по срокам гестации

Средний возраст включенных в исследование беременных был сопоставим и составил $27,4 \pm 4,1$ лет в основной группе, $25,5 \pm 4,8$ лет – в группе сравнения ($p > 0,05$).

По данным R. C. Fretts, et al. (2005), при возрасте матери старше 35 лет возрастает риск мертворождения, что обусловлено более высокой частотой экстрагенитальной патологии, генетических аномалий у плода и осложнений беременности в этом возрасте [7].

Профессиональный состав в группах был практически идентичен: основную часть составили служащие – 40,6% (26/64) и 47% (24/51, $p\chi^2 > 0,05$); рабочие – 35,9% (23/64) и 33,3% (17/51, $p\chi^2 > 0,05$); домохозяйки – 12,5% (8/64) и 11,7% (6/51, $p\chi^2 > 0,05$), студентки – 3,1% (2/64) и 3,9% (2/51, $p\chi^2 > 0,05$).

При сопоставлении паритета выявлено, что в основной группе преобладали первобеременные пациентки – 56,2% (36/64), в контроле их было 43,1% (22/51).

Не состояли в браке более трети беременных основной группы (31,2%, 20/64), в то время как в группе сравнения брак был зарегистрирован у 80,3% (41/51, $p\chi^2 < 0,05$) женщин. На низкий социальный статус беременных с АГП указывают ряд исследователей [6, 7, 11].

Известно, что курение в 1,5–2 раза увеличивает риск АГП в сравнении с некурящими [6]. Никотиновая зависимость приводит к возрастанию уровня карбоксигемоглобина у плода и резистентности сосудов плацентарного комплекса, приводящих к внутриутробной гипоксии, синдрому задержки развития плода (СЗРП) и преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты (ПОНРП) [9]. В нашем исследовании курили во время беременности 18,7% (12/64) женщин с антенатальной гибелью плода, что в 9,6 раза превышает показатель в контрольной группе – 2% (1/51; $p\chi^2 < 0,001$; OR=9,6) (таблица).

По результатам УЗИ в I триместре, признаки отслойки хориона и локальный гипертонус миометрия регистрировался у 25% (16/64) беременных с антенатальной гибелью плода (в группе сравнения – 0%, $p\chi^2 = 0,000$).

В структуре причин АГП материнские заболевания составляют 10% [1, 2, 4]. Экстрагенитальные заболевания матери приводят к значительному возрастанию

риска гибели плода. К ним относятся артериальная гипертензия и другая сердечно-сосудистая патология, заболевания почек, инфекционное поражение органов и тканей [1, 4, 7].

Таблица

Факторы риска антенатальной гибели плода

Клинико-анамнестические данные	1-я группа (АГП) (n=64)		2-я группа (физиологическая беременность) (n=51)		ОР	95 % ДИ
	абс.	%	абс.	%		
Курение во время беременности	12	18,7	1	2	9,6*	0,68–11,6
Хронический пиелонефрит	18	28	5	9,8	2,7*	0,36–5,37
Уремико-плазменная инфекция	16	25	2	3,9	6,4*	1,17–8,90
Хламидиоз	8	12,5	–	–		
Маловодие	15	23,4	1	2	12,0*	1,33–12,16
СЗРП	19	29,7	5	9,8	3,0*	0,53–5,50
ПОНРП	12	18,7	–	–		
Патология пуповины	8	12,5	2	3,9	3,2*	-0,94–7,24
Воспалительные изменения в послеродовых микст-инфекция у плода	49	76,5	11	21,5	3,6*	1,98–4,91
Среднее количество факторов риска у одной женщины	2,7±0,11		0,5±0,02**			

Примечание. * – значимая сила связи между воздействием фактора и исходом беременности для плода; ** – различия статистически достоверны ($p < 0,001$).

Анализ экстрагенитальной патологии у беременных основной группы с антенатальной гибелью плода показал высокий удельный вес патологии почек – хронический пиелонефрит встречался у 18 пациенток (28%), в контроле – у 5 (9,8%) ($p\chi^2 < 0,05$; OR=2,7), причём в половине случаев отмечалось обострение процесса.

Инфекции составляют до 10–20% в структуре причин АГП [2, 4]. Антенатальная гибель плода на фоне воздействия инфекционного агента может быть обусловлена несколькими механизмами. Во-первых, материнская инфекция может протекать в тяжёлой форме с развитием лихорадки, респираторного дистресс-синдрома, что приводит к смерти плода. При этом отсутствует проникновение инфекционного агента трансплацентарно к плоду. Во-вторых, инфекционный агент может инфицировать плаценту без проникновения к плоду с развитием плацентарной недостаточности (ПН). Частота ПН у беременных с вирусной и/или бактериальной инфекцией достигает 50–60% [8]. В-третьих, может происходить проникновение инфекции через плаценту и плодовые оболочки с формированием пороков развития органов и тканей при инфицировании с 12 по 28 недель беременности или воспалительных реакций в жизненно важных органах после 28 недель гестации. При инфицировании беременных внутриутробная инфекция развивается в 6–53% [8, 9].

Анализ наличия инфекций, передаваемых половым путём, показал что уреамикоплазменная инфекция была в 2,7 раза чаще ассоциирована с АГП и составила в основной группе 25 % (16/64) женщин (в контроле – 3,9 %, 2/51; $\chi^2 < 0,05$; $OR = 6,4$). Хламидиоз выявлен только у пациенток с антенатальными потерями – 12,5 % (8/64) (в группе сравнения – 0 %, $\chi^2 = 0,000$).

Маловодие в 12,0 раз повышало риск АГП и отмечено у 23,4 % (15/64) беременных основной группы, в группе сравнения – у 2 % (1/51; $\chi^2 < 0,05$; $OR = 12,0$).

Важным акушерским фактором риска АГП является СЗРП [11]. По данным U.M. Reddy, et al. (2010) в 41 % мертворождений определялся СЗРП. Установлено, что чем более выражена задержка роста, тем выше риск АГП [11].

В наших исследованиях СЗРП различной степени тяжести в 3 раза повышал риск АГП и зарегистрирован у 19 беременных (29,7 %) основной группы и у 5 (9,8 %; $\chi^2 < 0,001$; $OR = 3,0$) в группе сравнения.

Среди патогенетически верифицированных причин тяжелой асфиксии лидирующее место занимает отслойка плаценты [4, 10]. По нашим данным, антенатальная гибель плода произошла на фоне ПОНРП у 12 беременных (18,7 %).

По данным J.H. Collins (2002) патология пуповины составляет 3,4–15 % в структуре причин АГП. При обвитии, сдавлении, выпадении и истинных узлах пуповины происходит её компрессия, что приводит к острому нарушению плодово-плацентарного кровотока вплоть до внутриутробной смерти плода.

В исследуемой когорте пациенток патология пуповины в 3,2 раза увеличивала риск АГП и зарегистрирована при рождении у 12,5 % (8/64) беременных основной группы, в контроле – 3,9 % (2/51; $\chi^2 < 0,05$; $OR = 3,2$).

В основе патогенеза внутриутробной гибели плода лежит антенатальная асфиксия, которая является клиническим проявлением декомпенсированной плацентарной недостаточности. Плацентарная недостаточность остаётся важнейшей проблемой современной

перинатологии. Её частота колеблется от 4 до 45 %, перинатальная заболеваемость при ПН достигает 70 %, а смертность – 3–17,7 % [10].

В проведенных нами исследованиях, по результатам аутопсии плодов, основной причиной антенатальной гибели являлась внутриутробная гипоксия – 93,7 % (60/64). ВАР плода обнаружены у 35,9 % (23/64), сепсис – у 9,4 % (6/64) наблюдений. По данным гистологического исследования последов, у женщин основной группы в 3,6 раза чаще регистрировались воспалительные изменения в плаценте (76,5 %, 49/64 против 21,5 %, 11/51 – в группе сравнения; $\chi^2 < 0,001$; $OR = 3,6$). Следует особо отметить, что при микробиологическом исследовании у 26,5 % (17/64) умерших плодов была выявлена микст-инфекция (преимущественно вирусно-бактериальная).

Таким образом, в среднем на одну пациентку с АГП пришлось $2,7 \pm 0,11$ факторов риска, что в 5,4 раза больше, чем у женщин с благополучными перинатальными исходами – $0,5 \pm 0,02$ ($p < 0,001$).

В заключение отметим, что этиология антенатальной гибели плода многофакторна. Триггерные факторы могут длительно не иметь клинических проявлений и впервые диагностироваться только при развитии осложнений беременности или при патоморфологическом исследовании плода и его внезародышевых образований. В этом аспекте особое значение должно отводиться прекоцепционной подготовке к беременности и антенатальной охране плода. Женщины с АГП в анамнезе должны находиться в фокусе внимания не только акушеров-гинекологов, но и врачей других специальностей (генетиков, гематологов, терапевтов, эндокринологов и т. п.) [4, 11].

Конфаундерами антенатальной гибели плода в порядке значимости силы между воздействием фактора и исходом беременности для плода являются: хламидиоз, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, маловодие, курение во время беременности, уреамикоплазменная инфекция, патология пуповины, синдром задержки роста плода.

Литература

1. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Попова Ю.Ю. Этиология и патогенез антенатальной гибели плода // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 31–40.
2. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Белоцерковцева Л.Д., Игнатко И.В. Физиология и патология плода. – М.: Медицина, 2004. – 356 с.
3. Суханова Л.П., Кузнецова Т.В. Перинатальные проблемы воспроизводства населения России // Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». – 2010. – № 4 (16).
4. Туманова В.А., Барина И.В. Проблема антенатальных потерь // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 5 – С. 39–45.
5. Flanady V., et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis // Lancet. – 2011. – Apr. 16; 377 (9774): 1331–40.
6. Fretts R.C. Etiology and prevention of stillbirth // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005, Dec; 193 (6): 1923–35. Review.
7. Collins J.H. Umbilical cord accidents: human studies // Semin Perinatol. – 2002. – № 26. – P. 79–82.
8. Goldenberg R.L., Thompson C. The infectious origins of stillbirth // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – № 189 (3). – P. 867–73.
9. Goldenberg R.L., McClure E.M., Belizan J.M. Commentary: reducing the worlds stillbirths // BMC Pregnancy Childbirth. – 2009. – № 1.
10. Silver R.M. Fetal death // Obstet. Gynecol. – 2007. – № 109 (1). – P. 153–167.
11. Reddy U.M., et al. Prepregnancy risk factors for antepartum stillbirth in the United States // Obstet. Gynecol. – 2010. – № 116 (5). – P. 1119–1126.

Literature

1. Flanady V., et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis // *Lancet*. – 2011. – Apr. 16; 377 (9774). – P. 1331-1340.
2. Fretts R. C. Etiology and prevention of stillbirth // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – № 193 (6). – P. 1923-1935.
3. Collins J. H. Umbilical cord accidents: human studies. *Semin Perinatol.* – 2002. – № 26. – P. 79-82.
4. Goldenberg R. L., Thompson C. The infectious origins of stillbirth // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – № 189 (3). – P. 867-73.
5. Goldenberg R. L., McClure E. M., Belizan J. M. Commentary: reducing the worlds stillbirths // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2009. – № 7.
6. Silver R. M. Fetal death // *Obstet. Gynecol.* – Jan. 2007. – P. 153-167.
7. Reddy U. M., et al. Prepregnancy risk factors for antepartum stillbirth in the United States // *Obstet. Gynecol.* – 2010. – № 116 (5). – P. 1119-1126.
8. Strizhakov A. N., Ignatko I. V., Popov Y. Y. Etiology and pathogenesis of fetal death // *Questions of Gynecology, obstetrics and Perinatology.* – 2012. – Vol. 11, № 3. – P. 31-40.
9. Sukhanova L. P., Kuznetsova T. Perinatal problems of reproduction of the population of Russia // *Electronic scientific journal «Social aspects of health».* – 2010. – № 4 (16).
10. Tumanov, V. A., Barinova I. V. Problem antenatal loss // *Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist.* – 2009. – № 5. – P. 39-45.
11. Strizhakov A. N., Davydov A. I., et al. Fetal Physiology and pathology. – M.: Medicine, 2004. – P. 356.

Координаты для связи с авторами: Белозерцева Евгения Петровна – канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ЧГМА, тел. +7-924-388-60-06, e-mail: belev.chita@mail.ru; Белокриницкая Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ЧГМА, тел. +7-914-469-32-25, e-mail: tanbell24@mail.ru; Иоозефсон Сергей Абрамович – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ЧГМА, e-mail: iozefsons@mail.ru; Салимова Мадинабону Долимжон-кизи – студентка педиатрического факультета ЧГМА, e-mail: belev.chita@mail.ru; Фёдорова Евгения Андреевна – студентка педиатрического факультета ЧГМА, e-mail: belev.chita@mail.ru.



УДК 916.921.5:616.151.5

Д. А. Тарбаева, Т. Е. Белокриницкая, Н. Н. Страмбовская, С. Д. Дагбаева

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ТЯЖЕЛОГО ОСЛОЖНЕННОГО ГРИППА А (H1N1) У БЕРЕМЕННЫХ

Читинская государственная медицинская академия,
672090, ул. Горького, 39а, тел. 8-(3022)-32-00-85, e-mail: pochta@medacadem.chita.ru, г. Чита

Резюме

Полиморфизмы генов F2:20210 G>A, F5:1691 G>A, F7:10976 G>A, F13:103 G>T, FGB:455 G>A, ITGA2:807 C>T, ITGB3:1565 T>C, PAI-1:6755G>4G изучены у 205 женщин, перенесших грипп А (H1N1) pdm09 во время беременности (основная группа), и 75 беременных, не заболевших в этот период ОРВИ (группа сравнения). 85 пациенток перенесли тяжелый осложненный грипп, 83 – средней степени тяжести, 37 – легкой степени. Гетерозиготное носительство мутантного аллеля F2 обнаружено только среди заболевших гриппом беременных (1,5%). Более того, генотип F2:20210 GA не выявлен ни в одном случае при легкой форме гриппа, а зарегистрирован только у пациенток со среднетяжелым и тяжелым течением гриппа. Частота встречаемости гетерозиготного генотипа F7:0976GA у пациенток с тяжелым течением гриппа была в 2,1 раза выше, чем при среднетяжелом (25,9 % против 12,1 %, p<0,05), и в 3,2 раза больше, чем при легком течении заболевания (25,9 % против 8,11 %, p< 0,05). Мутантный генотип PAI-14G/4G чаще обнаруживался при тяжелом течении гриппа 38,8 % против 20,5 % (p< 0,05) при среднетяжелом и 18,9 % (p< 0,05) при легком. Сделано заключение, что генотипы F2:20210 GA, F7:0976 GA, PAI-1:675 4G/4G могут быть молекулярными предикторами тяжелого осложненного течения гриппа А (H1N1) pdm09 у беременных.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, гемостаз, грипп А (H1N1) pdm09, беременность.