

УДК 618.36:614.1

ПОРАЖЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ В ГЕНЕЗЕ МЕРТВорождения (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Туманова У.Н., Щеголев А.И.

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения РФ, Москва, e-mail: ashegolev@oparina4.ru

Приведен анализ данных литературы о частоте выявления поражений плаценты при мертворождении. Чаще всего при внутриутробной гибели плода в плаценте определяются признаки воспаления, тромбоз или ретроплацентарная гематома вследствие отслойки плаценты. Существенную долю среди причин гибели плода занимают аномалии развития и поражения пуповины. К относительно редким поражениям плаценты, сочетающимся с мертворождением, относятся массивные отложения периворсинкового фибрина, диффузная незрелость терминальных ворсин, отек незрелых промежуточных ворсин. Отмечена существующая неопределенность среди патологоанатомов в отношении термина плацентарная недостаточность и критериев инфаркта плаценты как состояния, обусловившего гибель плода. Важным моментом при мертворождении является ответ на вопрос, патология плаценты явилась причиной гибели плода или только способствовала ее развитию. Непременным залогом такого анализа служит полноценное морфологическое изучение всех компонентов последа (плацентарного диска, пуповины, плодных оболочек), включающее макроскопическое, гистологическое, иммуногистохимическое, а в ряде случаев и молекулярно-генетическое исследование.

Ключевые слова: плацента, отслойка плаценты, хориоамнионит, внутриутробная гибель плода, мертворожденный, причина смерти

PLACENTAL LESIONS AS THE CAUSE OF STILLBIRTH (REVIEW)

Tumanova U.N., Shchegolev A.I.

Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, e-mail: ashegolev@oparina4.ru

The analysis of literature data on the frequency of detection of placental lesions at stillbirth. Most often, when fetal death in the placenta are determined by the signs of inflammation, thrombosis or retroplacental hematoma as a result of placental abruption. A significant proportion of the causes of the fetal death are abnormalities of development and lesions of the umbilical cord. Relatively rare lesions of the placenta, which combined with stillbirth, include the massive deposits of fibrin around villus, diffuse immaturity of the terminal villi, edema of the immature intermediate villi. Noting the uncertainty among pathologists regarding the term – placental insufficiency and criteria of infarction of the placenta as a condition contributing to the death of the fetus. The important aspect at stillbirth is the answer to the question: placental pathology was the cause of death of the fetus or only contributed to death. The key to accurate analysis is complete morphological study of all components of the placenta (placental disc, umbilical cord, fetal membranes), which includes macroscopic, histological, immunohistochemical and molecular genetic testing in some cases.

Keywords: placenta, abruptio placentae, chorioamnionitis, intrauterine fetal death, stillbirth, cause of death

Внутриутробная гибель плода и мертворождение являются самыми грозными осложнениями беременности, составляя 2,65 миллионов случаев в год во всем мире [10]. К сожалению риск рецидива при последующих беременностях увеличивается до десяти раз в зависимости от причины мертворождения [20]. В этой связи необходима точная оценка причины гибели плода, развитие которой может быть обусловлено не только патологией самого плода, но и заболеваниями матери и поражениями плаценты. Частота выявления повреждений плаценты в случаях мертворождения варьирует от 11,2% до 64,8% [4, 17, 19].

Целью данной работы явился анализ данных литературы о частоте и роли поражений плаценты в генезе мертворождения.

Все поражения плаценты, сочетающиеся с мертворождением, по мнению Н. Ринаг с соавт. [17], целесообразно подразделять на пять групп. Две группы составляют пора-

жения, которые выявляются уже в родильном зале: первая – это макроскопически определяемые изменения плацентарного диска, пуповины и плодных оболочек, вторая – осложнения многоплодной плацентации (беременности). Три другие группы повреждений можно выявить при микроскопическом и / или других специальных (микробиологических, молекулярно-генетических) методах исследования: аномалии развития ворсинкового дерева, инфекционные поражения и нарушения материнско-плацентарно-плодного кровообращения.

Чаще всего при внутриутробной гибели плода в плаценте определяются признаки воспаления, тромбоз или ретроплацентарная гематома вследствие отслойки плаценты. Частота данных нарушений не превышает, как правило, 30% от общего числа выявляемых изменений. Всего же в литературе фигурирует более 30 различных «плацентарных причин», что отражает выраженную

гетерогенность повреждений плаценты, сочетающихся с мертворождением [18].

В этой связи следует уточнить, что ряд нарушений плаценты, в частности, преждевременная отслойка плаценты и выраженные врожденные аномалии развития, расцениваются в качестве первоначальной причины смерти [21]. Другие же классифицируются как состояния, способствовавшие гибели плода. Так, наличие гестационного сахарного диабета характеризуется четырехкратным увеличением риска мертворождения, однако он рассматривается как заболевание, связанное с гибелью плода [14].

Одной из наиболее частых причин гибели плода и соответственно мертворождения считается преждевременная отслойка плаценты. По данным литературы, посвященной анализу ее сочетания с мертворождением, частота отслойки плаценты варьировала от 6,9% до 14,4% изученных наблюдений [12]. В Российской Федерации, согласно данным Росстата, преждевременная отслойка плаценты фигурировала в 11,8% свидетельствах о перинатальной смерти при мертворождении [5]. Важным моментом, указывающим на необходимость совершенствования ее диагностики и последующей акушерской тактики, является то, что отслойка плаценты чаще отмечалась в случаях интранатальной гибели плода по сравнению с антенатальной [6].

Действительно, развитие отслойки плаценты с нарушением более половины ее поверхности закономерно приводит к гибели плода от острой гипоксии. Высокая смертность в результате отслойки плаценты обусловлена частым сочетанием с преждевременными родами: в 55% случаев перинатальной смертности в результате отслойки речь шла о преждевременных родах [8].

В результате сравнительного анализа исходов одноплодных и многоплодных беременностей было показано, что отслойка плаценты встречалась в 2 раза чаще при двойне (12,2 на 1000 родившихся) по сравнению с одним плодом (5,9 на 1000). При этом гипертоническая болезнь и гестационная гипертензия являлись факторами риска развития отслойки плаценты при одноплодной беременности, а не при двойне.

Морфологическим проявлением состоявшейся отслойки плаценты считается наличие ретроплацентарной гематомы, то есть свертков крови между плацентой и мышечным слоем матки. Однако использование термина ретроплацентарная гематома в некоторых случаях может привести к путанице в отношении произошедшей отслойки плаценты.

В развитых странах большинство случаев мертворождения связано с инфекцией

недоношенного плода. Так, в случаях мертворождения до 28 недель беременности инфекционные поражения выявлялись в 19% наблюдений, а при срочных родах – лишь в 2%. В качестве патогенных агентов, выявляемых при мертворождении, чаще всего фигурируют парвовирус, цитомегаловирус, листериоз, сифилис. В ряде развивающихся стран преобладает малярия.

Наличие воспалительных заболеваний половых путей и восходящее инфицирование закономерно может осложниться развитием хориоамнионита и преждевременных родов [22]. Действительно, хорошо известной причиной гибели плода является внутриутробная инфекция. Вместе с тем диагностика такой внутриутробной инфекции происходит преимущественно ретроспективно путем микроскопического изучения препаратов плаценты, плодных оболочек и пуповины. Именно в этих случаях речь идет о хориоамнионите, диагностированном при гистологическом изучении плаценты. В этой связи залогом точной диагностики служит тщательное макроскопическое исследование последа, полноценное и правильное взятие его образцов и последующее гистологическое, а в ряде случаев иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследование препаратов [1]. Проведение такого комплексного морфологического исследования является, на наш взгляд, основанием для отнесения его к исследованиям четвертой категории сложности.

Чаще всего развитие хориоамнионита обусловлено восходящей бактериальной инфекцией из нижних отделов мочеполовых путей, протекающей в основном бессимптомно и вызывающей так называемый воспалительный ответ со стороны матери [11]. Материнский хориоамнионит определяется нейтрофилами, поступающими в хориоамнион из венул децидуальной оболочки и в хориальную пластинку из межворсинкового пространства. Фетальный воспалительный ответ (или ответ плода) обусловлен нейтрофилами, проникающими в хориальную пластинку и Вартонов студень через стенки крупных хориальных и пуповинных сосудов, и соответственно диагностируется на основании выявления васкулита сосудов пуповины, хориального васкулита или фунгизита. При этом отсутствие воспалительной реакции плода при наличии признаков хориоамнионита в случае необъяснимого мертворождения может свидетельствовать, по мнению [9] о неспособности плода сформировать иммунный ответ.

Одно из наиболее объемных исследований роли хориоамнионита при мертворождении было проведено в Австралии, где

мертвоорожденным считается плод, родившийся без признаков жизни в 20 и более недель гестации или массой 400 г и более при неизвестном сроке гестации [13]. Гистологически установленный хориоамнионит отмечался в 158 (36,9%) из 428 случаев мертворождения. Заслуживает внимания тот факт, что наиболее часто хориоамнионит диагностировался в наблюдениях мертворождения на наиболее ранних сроках гестации (в 22–23 недели) и при срочных родах (на 41 неделе).

Необходимо также добавить, что внутриутробная гибель плода нередко сочетается с хроническим гистиоцитарным интервиллузитом. Последний является своеобразным идиопатическим воспалительным поражением плаценты и характеризуется мономорфной гистиоцитарной инфильтрацией межворсинкового пространства при отсутствии признаков виллита [2]. Точная этиология, к сожалению, не установлена, но предполагается аутоиммунная природа. Риск развития рецидива при последующих беременностях достигает 80%. Верификация поражения возможна лишь при микроскопическом, включая иммуногистохимическое, исследовании плаценты.

Имеющиеся в литературе данные о частоте хориоамнионита при мертворождении характеризуются очень большим разбросом (от 10% до 95%) и связаны главным образом со сроком гестации, при котором погибший плод трактуется как мертворожденный. В Российской Федерации в настоящее время мертворождением, согласно приказу Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 № 1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи», считается момент отделения плода от организма матери посредством родов при сроке беременности 22 недели и более при массе тела новорожденного 500 грамм и более (или менее 500 грамм при многоплодных родах) или в случае, если масса тела ребенка при рождении неизвестна, при длине тела новорожденного 25 см и более при отсутствии у новорожденного признаков живорождения. До 2012 года мертворождение оформлялось при сроке беременности 28 недель и более (при массе тела 1000 г и более).

В соответствии с вышеуказанными критериями рождения в 2015 году в целом по Российской Федерации, согласно данным Росстата, записи о хориоамнионите отмечались в 307 (2,7%) наблюдениях от всех случаев мертворождения. В 2010 году указания на хориоамнионит имелись лишь в 113 случаях мертворождения, что составило 1,4% от общего количества мертворожденных.

Говоря о хориоамнионите, следует уточнить, что он может быть причиной целого ряда других поражений, как плаценты, так и плода. Известно, что течение хориоамнионита может осложниться, в частности, тромбозом и последующим некрозом капилляров ворсин и сосудов пуповины (так называемым вторичным васкулитом), преждевременной отслойкой плаценты и ретроплацентарной гематомой, развитием и разрывом субкапсулярной гематомы печени. У плода же могут развиваться врожденные инфекционные заболевания, включая пневмонию и сепсис.

Однако, согласно имеющимся нормативным документам о правилах заполнения врачебного свидетельства о перинатальной смерти, включая случаи мертворождения, хориоамнионит, равно как и все другие поражения плаценты, могут трактоваться лишь в качестве состояния, способствовавшего или обусловившего наступление гибели, а не как первоначальная причина смерти. Именно поэтому в случаях мертворождения от врожденного сепсиса и врожденной пневмонии среди поражений плаценты преобладали воспалительные изменения. При врожденном сепсисе они были указаны в 35,7% свидетельств о перинатальной смерти, а при врожденной пневмонии – в 47,5%, в то время как среди всех мертворожденных они составляли лишь 2,5% ($p < 0,05$) [3, 7].

В литературе в качестве еще одной причины гибели плода фигурирует так называемая плацентарная недостаточность. К сожалению, данная патология имеет различные трактования среди врачей разных специальностей. Согласно МКБ-10, плацентарная недостаточность относится к рубрике R02.2 «Поражения плода и новорожденного, обусловленные неуточненными и другими морфологическими и функциональными аномалиями плаценты», где также упоминается дисфункция и инфаркт плаценты. Однако в литературе отсутствуют однозначные указания, какой инфаркт плаценты свидетельствует о ее недостаточности. В частности, одни авторы указывают, что недостаточность плаценты обусловлена инфарктом, занимающим около 25% ее объема, другие говорят о поражении более 30% паренхимы.

Более того, в литературе имеются указания на то, что плацентарная недостаточность характеризуется неадекватным ремоделированием или патологией спиральных артерий, приводящих к маточной-плацентарной сосудистой недостаточности. К проявлениям последней относят острый инфаркт и / или обызвествление плаценты (площадью более 20% органа), а также гематому с тромбозом межворсинкового простран-

ства. Поражение более 20% ворсинчатого дерева, сопровождающееся нарушениями маточно-плацентарного кровотока, тоже говорит о плацентарной недостаточности.

Не смотря на то, что инфаркты плаценты отмечаются и при рождении здоровых новорожденных, поражение плаценты на всю толщу или с поражением более половины ее площади может рассматриваться в качестве причины мертворождения [17]. Примечательно, что в ряде исследований именно плацентарная недостаточность явилась наиболее частой (примерно в половине наблюдений) причиной мертворождения [18]. При этом выраженность инфарктов в плаценте была больше на 35% при сроке гестации 24–31 неделя [18], гибель же плодов в результате нарушений маточно-плацентарного кровообращения чаще всего регистрировалась на сроке 24–28 недель гестации [15].

К относительно редким поражениям плаценты, сочетающимся с мертворождением, относятся массивные отложения пептидорсинкового фибрина, диффузная незрелость терминальных ворсин, отек незрелых промежуточных ворсин. Центральные расположенные и обширные, включающие более 25% объема плаценты, отложения пептидорсинкового фибрина ассоциируются, как правило, с задержкой роста плода и нередко с мертворождением.

Несомненно, существенную долю среди причин внутриутробной гибели плода занимают аномалии развития и поражения пуповины. Именно поражениям пуповины считаются причиной четверти поздних осложнений беременности [16].

Одной из аномалий плацентации является оболочечное прикрепление пуповины, встречающееся в 0,5–1,5% от всех плацент при одноплодной беременности и до 9% – при многоплодной. При этом в 1% наблюдений оболочечное прикрепление пуповины сочетается с мертворождением [17]. Разрыв же сосудов пуповины при оболочечном ее прикреплении приводит в 60–70% случаев к перинатальной смерти [17].

Основная доля осложнений со стороны пуповины обусловлена нарушениями кровотока в ее сосудах, развивающимися вследствие патологии самой пуповины, в частности, из-за истинных узлов, стриктур, гипертрофичности, аномалий прикрепления, что должно быть темой отдельного анализа.

Таким образом, поражения плаценты, несомненно, лежат в основе нарушений функционирования системы мать-плацента-плод, способствующих, а в ряде случаев являющихся причиной антенатальной и интранатальной гибели плода и соответ-

ственно мертворождения. Выяснение причин развития поражений плаценты и соответствующих звеньев танатогенеза следует проводить на основании клинко-морфологических сопоставлений конкретных наблюдений мертворождения. Наиболее важным моментом является ответ на вопрос, патология плаценты явилась причиной гибели плода или только способствовала ее развитию. Непременным залогом такого исследования служит полноценное морфологическое изучение всех компонентов последа (плацентарного диска, пуповины, плодных оболочек), включающее макроскопическое, гистологическое, иммуногистохимическое, а в ряде случаев и молекулярно-генетическое исследование.

Список литературы

1. Низяева Н.В., Волкова Ю.С., Муллабаева С.М. и др. Методические основы изучения ткани плаценты и оптимизация режимов подготовки материала // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – № 8. – С. 10–18.
2. Щеголев А.И. Современная морфологическая классификация повреждений плаценты // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 4. – С. 16–23.
3. Щеголев А.И., Мишнёв О.Д., Туманова У.Н., Шувалова М.П. Неонатальный сепсис как причина перинатальной смертности в Российской Федерации // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2016. – № 5 (часть 4). – С. 589–594.
4. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Фролова О.Г. Региональные особенности мертворождаемости в Российской Федерации. Актуальные вопросы судебно-медицинской экспертизы и экспертной практики в региональных бюро судебно-медицинской экспертизы на современном этапе. – Рязань, 2013. – С. 163–169.
5. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П. Преждевременная отслойка плаценты в генезе мертворождения // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2016. – № 7 (часть 4). – С. 575–579.
6. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П., Фролова О.Г. Гипоксия как причина мертворождаемости в Российской Федерации // *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*. 2014. – № 3. – С. 96–98.
7. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П., Фролова О.Г. Врожденная пневмония как причина перинатальной смертности в Российской Федерации // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. – 2016. – № 2. – С. 61–66.
8. Ananth C.V., Getahun D., Peltier M.R. et al. Placental abruption in term and preterm gestations: evidence for heterogeneity in clinical pathways // *Obstet. Gynecol.* – 2006. V.107. – P. 785–792.
9. Blackwell S., Romero R., Chaoworapongsa T. et al. Maternal and fetal inflammatory responses in unexplained fetal death // *J. Matern. Fetal. Med.* – 2003. – V.14. – P.151–157.
10. Cousens S., Blencowe H., Stanton C. et al. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2009 with trends since 1995: a systematic analysis // *Lancet*. – 2011. – V.377. – P. 1319–1330.
11. Goldenberg R.L., Hauth J.C., Andrews W.W. Mechanisms of disease: intrauterine infection and preterm delivery // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – V.342. – P. 1500–1507.
12. Incerpi M.H., Miller D.A., Samadi R. et al. Stillbirth evaluation: what tests are needed? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1998. – V.178. – P. 1121–1125.
13. Lahra M.M., Gordon A., Jeffery H.E. Chorioamnionitis and fetal response in stillbirth // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – V.196. – P.229.e1–229.e4.

14. Macintosh M.C., Fleming K.M., Bailey J.A. et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study // *Br. Med. J.* – 2006. – V.333. – P. 177.
15. Man J., Hutchinson J.C., Heazell A.E. et al. Stillbirth and intrauterine fetal death: role of routine histopathological placental findings to determine cause of death // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* – 2016. – V.48. – P. 579–584
16. Pasztor N., Kereszturi A., Kozinszky Z. et al. Identification of causes of stillbirth through autopsy and placental examination reports // *Fet. Pediatr. Pathology.* – 2014. – V.33 – P.49–54.
17. Pinar H., Carpenter M. Placenta and umbilical cord abnormalities seen with stillbirth // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2010. – V. 53. – P. 656–672.
18. Pinar H., Goldenberg R.L., Koch M.A. et al. Placental Findings in Singleton Stillbirths // *Obstet. Gynecol.* – 2014. – V.123. – P. 325–336.
19. Ptacek I., Sebire N.J., Man J. et al. Systematic review of placental pathology reported in Association with stillbirth // *Placenta.* – 2014. – V.35. – P. 552–562
20. Reddy U.M. Prediction and prevention of recurrent stillbirth // *Obstet. Gynecol.* – 2007. – V.110. – P. 1151–1164.
21. Silver R.M., Varner M.W., Reddy U. et al. Work-up of stillbirth: a review of the evidence // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – V.196. – P. 433–444.
22. Spinillo A., Iacobone A.D., Calvino I.G. et al. The role of the placenta in fetoneonatal infections // *Early Hum. Dev.* – 2014. – V.90/ P. S7–S9.