

Д. М. Щурко <https://orcid.org/0000-0002-0005-5306>

М. І. Щурко <https://orcid.org/0000-0002-4384-3206>

В. В. Малиук <https://orcid.org/0000-0002-2828-8857>

ПРОГНОСТИЧНІ КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ АНТЕНАТАЛЬНОЇ ЗАГИБЕЛІ ПЛОДА З ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ РОЗВИТКУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.3-06:618.333-007

Д. М. Щурко, М. І. Щурко, В. В. Малиук

ПРОГНОСТИЧНІ КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ АНТЕНАТАЛЬНОЇ ЗАГИБЕЛІ ПЛОДА З ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ РОЗВИТКУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Мета дослідження полягала у вивченні епідеміологічних особливостей частоти вроджених вад розвитку у плода й можливості профілактики антенатальної загибелі у вагітних південного регіону України. Ретроспективно було вивчено анамнестичні дані 120 вагітних, які народили дітей із вродженими вадами розвитку. За **результатами** дослідження з'ясовано, що до найбільш вагомих факторів антенатальної загибелі плода належать екстрагенітальна (захворювання серцево-судинної та венозної систем) і акушерська патологія (загроза переривання вагітності в ранні терміни). Оцінка функціонального стану фето-плацентарного комплексу свідчила про порушення гемодинаміки в системі плацентарно-плодового кровообігу. Зроблено **висновки**, що фактори ризику антенатальної загибелі плода за вроджених вад розвитку багатofакторні й залежать від регіону, нозологічної форми вроджених вад розвитку плода, материнських і плодових факторів.

Ключові слова: антенатальна загибель плода, фактори ризику, вроджені вади розвитку, плацентарна дисфункція.

UDC 618.3-06:618.333-007

D. M. Shchurko, M. I. Shchurko, V. V. Malyuk

PROGNOSTIC CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL RISK FACTORS OF ANTENATAL DEATH OF A FETUS WITH CONGENITAL MALFORMATIONS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Among the causes of perinatal losses, stillbirth, including those associated with congenital malformations of the fetus, remains an urgent medical and social poorly-studied problem. It is congenital defects of fetal development that occupy the main place in the structure of antenatal fetal death, which determines the importance of a comprehensive study and understanding of the mechanisms that cause fetal death.

Research goal. To study the epidemiological features of the frequency of congenital malformations in the fetus and prevention of antenatal death in pregnant women of the Southern region of Ukraine.

Research methods. A retrospective study was conducted based on the birth histories of 120 pregnant women who gave birth to children with congenital malformations. The control group consisted of 30 pregnant women who gave birth to healthy children. The anamnestic data of pregnant women, features of the course of pregnancy, features of the environment, results of instrumental methods for assessing the state of the fetus were studied. Determination of risk factors for antenatal fetal death was carried out using regression analysis.

Research results and discussion. According to research findings, it was found that extragenital (diseases of the cardiovascular and venous systems) and obstetric pathology (threat of early termination of pregnancy) are among the most important factors of antenatal fetal death. Assessment of the functional state of the feto-placental complex indicated hemodynamic disturbances in the placental-fetal blood flow system.

Conclusions. The risk factors of antenatal fetal death in congenital malformations are multifactorial and depend on the region, nosological form of congenital malformations, maternal and fetal factors. Proper pre-pregnancy training can help improve the demographic situation in Ukraine as a whole.

Key words: antenatal fetal death, risk factors, congenital malformations, placental dysfunction.

Вступ. Депопуляція, яка спостерігається нині в Україні, визначає актуальність проблеми зниження перинатальної смертності. Рівень і структура перинатальних втрат є одними з основних демографічних показників і визначають рівень акушерської та неонатальної допомоги в Україні [1].

Незважаючи на значний прогрес, досягнутий в антенатальній охороні плода, мертвородження залишається важливою, актуальною в соціальному плані та мало вивченою проблемою в акушерстві. Удосконалення перинатальної служби протягом останніх десятиліть привело до зниження ранньої неонатальної смертності,

однак антенатальні втрати залишаються достатньо високими і становлять до 52,6 % перинатальних втрат [2].

Офіційно у світі щорічно фіксується понад 3,2 млн випадків мертвородження, серед яких на частку антенатальної загибелі плода (АЗП) припадає 50 % [3]. У теперішніх умовах демографічної кризи в Україні основним завданням медичної служби України є збереження кожної вагітності та народження здорових дітей. АЗП сягає в нашій країні 7,54 %, вносить суттєвий вклад у структуру перинатальної смертності та не має тенденції до зниження [4, 5, 6]. Саме це спонукає до вивчення чинників АЗП та пошуку прогностичних і профілактичних заходів.

У 25–50 % випадків етіологія АЗП залишається нез'ясованою внаслідок недостатнього об'єму досліджень [7].

© Д. М. Щурко, М. І. Щурко, В. В. Малиук, 2023

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Етіологія АЗП надзвичайно різноманітна й не завжди може бути встановлена навіть на сучасному технологічному етапі розвитку медицини. Нерідко мають місце поєднання декількох етіологічних факторів, не мають клінічних проявів і вперше діагностуються тільки під час вагітності або післямортально [5].

У структурі антенатальних причин мертвонародження основне місце займають вроджені вади розвитку (ВВР) плода, і їх частка щорічно збільшується [1, 8]. ВВР плода – велика і гетерогенна група вродженої патології, має сотні нозологічних форм, різноманітних як за етіологією, фенотипічними проявами, так і за прогнозом для життя. Саме ця група захворювань поки що мало піддається лікуванню і своєчасній діагностиці, а тому займає велику питому вагу в структурі антенатальних і постнатальних втрат [9].

Частота і структура АЗП з ВВР мають значні відмінності залежно від рівня економічного розвитку країни, національності, віку вагітних, статі плода й інших показників [9, 10].

В Україні ВВР плода також займають важливе місце у структурі АЗП, що обумовлює важливість всебічного дослідження цієї патології та розуміння можливих механізмів, які спричиняють загибель плода.

Мета дослідження. Вивчити епідеміологічні особливості частоти вроджених вад розвитку у плода й можливості профілактики АЗП у вагітних південного регіону України.

Методи дослідження. Ретроспективне дослідження було проведено за даними 120 історій пологів (ОГ), які народили дітей із ВВР плода в період 2012–2022 років в Одеському обласному перинатальному центрі. У 24 вагітних із цієї групи діагностовано АЗП. У решті 96 вагітних із ВВР плода діагностовано сумнівний стан плода. Контрольну групу (КГ) становили 30 вагітних, які народили здорових дітей. За цей час в пологовому будинку народилося 29 926 немовлят, з них у 4 189 (14,0 %) новонароджених виявлені ВВР плода. Усі вагітні були віком 18–40 років. Термін вагітності в обох групах – від 36 до 40 тижнів. У всіх вагітних основної та контрольної групи взята згода на обробку персональних даних. Дослідження схвалено Комісією з питань біоетики ОНМедУ (протокол № 34 від 08.02.2013) та виконано відповідно до вимог Гельсінської декларації.

Вивчали анамнестичні дані (екстрагенітальні захворювання) вагітних, особливості перебігу вагітності, особливості навколишнього середовища; проводили аналіз результатів інструментальних методів оцінки стану внутрішньоутробного плода (ультразвукового дослідження, кардіотокографії, доплерометрії та біофізичного профілю плода). Інші фактори ризику (вік вагітної, професія, шкідливі звички, професійні шкідливості) були визначені й опубліковані раніше [12].

Програма Sofastatistics 1.5.4 [11] використовувалася для статистичної обробки отриманих результатів. Визначення факторів ризику АЗП (екстрагенітальна патологія, ускладнення вагітності, патологія екстраембріональних структур, функціональний стан фето-плацентарного комплексу) проводили за допомогою розрахунку відношення шансів у когортному дослідженні.

Якщо показник відношення шансів (ВШ) дорівнював 1, то це означало, що ризик відсутній. Якщо ВШ перевищувало 1, то це означало, що ризик підвищений,

а ВШ менше за 1 вказувало на знижений ризик. Довірча ймовірність становила $p = 95\%$ довірчого інтервалу.

Результати дослідження та їх обговорення. Епідеміологічний аналіз (проводився на початку воєнних дій) ВВР показав регіональні особливості в південному регіоні України. Так, серед трьох областей, які входять до його складу (Одеська, Миколаївська і Херсонська області), за частотою ВВР лідерське місце займає Херсонська область. Випадки ВВР частіше спостерігалися в містах і селищах, що розташовані на узбережжях Чорного й Азовського морів, річок Південний Буг, Дніпро та Дністер. ВВР переважали у міських жителів порівняно із сільськими.

Проблема в загальному вигляді полягає в тому, що постійно зростаючий рівень забруднення довкілля призводить до незворотних процесів у природі, впливає на біоценози та здоров'я людей, що суттєво впливає на екологічну й економічну безпеку країни. Останнім часом усе більше проблем виникає через пряму залежність між рівнем захворюваності та якістю довкілля. Серед чинників, які створюють загрозу для здоров'я, – низька якість питної води, забруднена вода водоєм, викиди шкідливих речовин і техногенні аварії [13].

Аналіз частоти нозологічних структур ВВР показав, що перше місце в усіх областях займають ВВР серцево-судинної системи (ССС), при цьому найвищі показники спостерігаються в Одеській області (38,3 %). На другому місці ВВР – сечовидної системи (23,9 %) , питома вага яких в усіх областях майже на одному рівні. На третьому місці – ВВР кістко-м'язової системи (9,5 %) (рис. 1). Таким чином, у південному регіоні існують епідеміологічні регіональні особливості ВВР для кожної області.

Порівняльний аналіз загальносоматичного стану в групах показав, що до факторів ризику АЗП належить і екстрагенітальна патологія, яка спостерігалася у 38,9 % вагітних із ВВР плода, на відміну від групи контролю, де цей показник становив 24 %, $p < 0,05$. Провідне місце у факторах ризику займали захворювання венозної (ВШ = 3,22; 95 % ДІ 0,28–25,5; $p < 0,05$) і серцево-судинної систем (ВШ = 1,21; 95 % ДІ 0,97–2,73; $p < 0,05$) (табл. 1). За частотою інших екстрагенітальних захворювань достовірної різниці в групах не відмічалось.

Аналіз ускладнень вагітності показав, що найбільша ймовірність ризику АЗП спостерігається в разі передчасних пологів до терміну 37 тижнів (ВШ = 5,88; 95 % ДІ 1,62–16,4, $p < 0,05$) і вагітності, що супроводжується загрозою переривання в ранні терміни (ВШ = 3,7; 95 % ДІ 1,72–9,04; $p < 0,05$). За всіма іншими ускладненнями вагітності (ранній токсикоз, гострі респіраторні вірусні захворювання в ранні терміни вагітності, передчасний розрив навколоплідних оболонок) різниця в групах також була достовірною, але за ймовірністю АЗП їх вплив був значно меншим (табл. 2).

Серед факторів ризику АЗП у вагітних із ВВР плода важливе місце займає патологія екстраембріональних структур. У 64,2 % вагітних спостерігалось порушення функції плодових оболонок у вигляді багатоводдя (31,7 %) і маловоддя (32,5 %). У $41 \pm 2,44\%$ ($p < 0,05$) вагітних із ВВР плода діагностовано плацентарну дисфункцію (ПД).

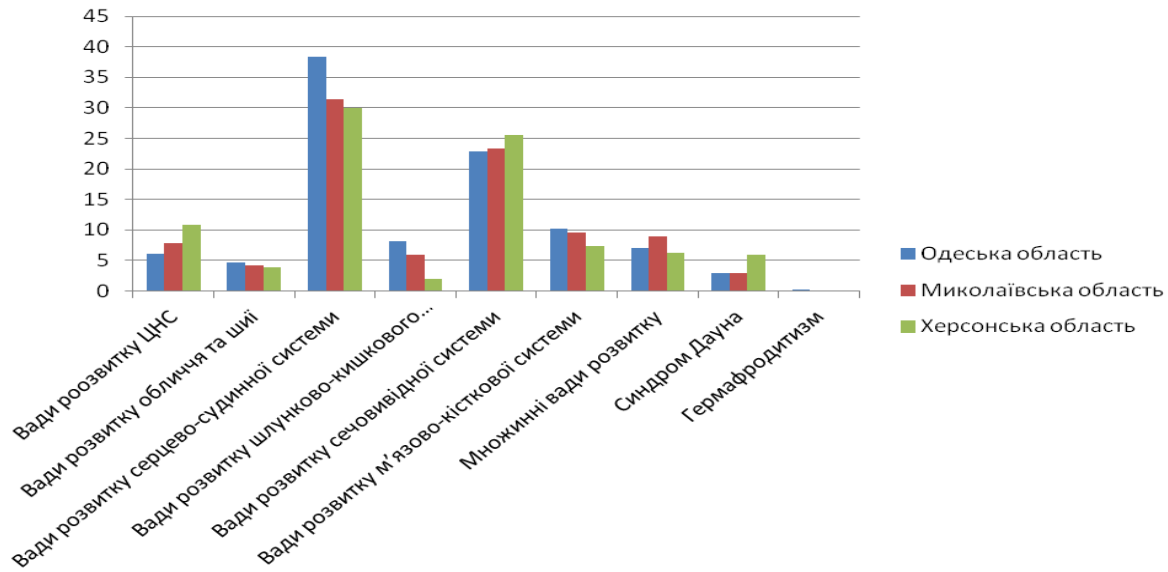


Рис. 1. Структура ВВР плода в південному регіоні (%)

Таблиця 1

Характеристика екстрагенітальної патології у вагітних із ВВР плода та в групі порівняння

Екстрагенітальна патологія	ОГ n = 120		КГ n = 30		ВШ	95 % ДІ
	абс.	%	абс.	%		
Захворювання CCC	35	29,2	7	23,3	1,21*	0,97–2,73
Захворювання нирок	6	5,0	2	6,67	0,73	0,11–14,7
Хвороби шлунково-кишково-печінкового комплексу	4	3,3	6	20	0,13	0,03–0,29
Обмінно-ендокринні захворювання	10	8,33	4	13,3	0,59	0,26–1,29
Хронічні захворювання респіраторної системи	2	1,7	3	10	0,15	0,03–0,85
Хвороби крові	27	22,5	8	26,7	0,79	0,5–1,24
Захворювання венозної системи	12	10,0	1	3,33	3,22*	0,28–25,5

Примітка: * – достовірна різниця, p < 0,05.

Таблиця 2

Особливості перебігу вагітності в жінок із ВВР плода та в групі порівняння

Ускладнення вагітності	ОГ n = 120		КГ n = 30		ВШ	95 % ДІ
	абс.	%	абс.	%		
Загроза переривання в ранні терміни вагітності	35	29,16 ± 4,76	3	10,0 ± 0,81	3,7*	1,72–9,04
Ранній токсикоз	17	14,2 ± 3,75	2	6,67 ± 0,5	2,34*	0,71–7,85
ГРЗ в ранні терміни вагітності	14	11,67 ± 3,46	3	10,0 ± 0,81	1,19*	0,48–2,95
Пологи до терміну 37 тижнів вагітності	31	25,8 ± 4,62*	2	6,67 ± 0,5	5,88*	1,62–16,4
Передчасний розрив навколоплідних оболонок	17	14,2 ± 3,75*	2	6,67 ± 0,5	2,34*	0,71–7,85
Плацентарна дисфункція	49	41 ± 2,44*	2	6,67 ± 0,5	6,21 ± 0,77*	1,38–27,99
Багатоводдя	38	31,7 ± 2,84*	2	6,67 ± 0,5	6,49 ± 0,76*	1,47–28,65
Маловоддя	39	32,5 ± 4,87*	1	3,33 ± 0,11	13,96*	1,83–106,29

Примітка: * – достовірна різниця, p < 0,05.

Аналіз стану фето-плацентарного комплексу у вагітних із ВВР плода показав, що основні порушення кровоплину спостерігаються у плацентарно-плодовому комплексі. За даними кардіотокографії (КТГ), з'ясовано, що до факторів ризику належать патологічні варіанти базальної частоти (частота тахікардії – 46 ± 3,4 %, брадикардії – 34,8 ± 2,8 %), низька варіабельність серцевого ритму (сальсаторний тип – 27,4 ± 2,6 %, ундулюючий,

німий тип – 66,8 ± 3,5 %), ареагивний нестресовий тест (частота – 61,7 ± 4,38 %). Під час оцінювання складових біофізичного профілю плода (БПП) найбільш значущими прогностичними показниками стану плода виявилися відсутність реакції ЧСС плода на фізіологічні природні подразники (рух плода та скорочення матки): ареагивний нестресовий тест – 61,7 ± 4,38 % (ВШ = 14,48; 95 % ДІ 4,16–50,45; p < 0,05) та зменшення

Характеристика біофізичного профілю плода в жінок з ВВР плода та в групі порівняння

Ознаки БПП	ОГ n = 120		КГ n = 30		ВШ	95 % ДІ
	абс.	%	абс.	%		
Зменшення / відсутність рухів тіла плода	15	12,5 ± 3,5	1	3,3 ± 0,11	4,14*	0,53–32,69
Зниження тонуусу тіла плода	19	15,8 ± 3,9	1	3,3 ± 0,11	5,45*	0,7–42,5
Ареактивний нестресовий тест	74	61,7 ± 4,38	3	10,0 ± 0,81	14,48*	4,16–50,45
Зменшення / відсутність дихальних рухів	30	25,0 ± 4,5*	2	6,67 ± 0,5	4,67*	1,05–20,76
Маловоддя	39	32,5 ± 4,87*	1	3,33 ± 0,11	13,96*	1,83–106,29

Примітка: * – достовірна різниця, $p < 0,05$.

об'єму амніотичної рідини – $32,5 \pm 4,87$ % (ВШ = 13,96; 95 % ДІ 1,83–106,29; $p < 0,05$). Достовірна різниця виявлена також і в показниках загального тонуусу плода, дихальних рухів і рухів тіла плода (табл. 3).

Таким чином, антенатальна оцінка стану фето-плацентарного комплексу, за даними КТГ та БПП у вагітних із ВВР плода, відображає наявність порушень у системі матково-плацентарно-плодового кровообігу і свідчить про плацентарну дисфункцію та про ризик дистресу або антенатальної загибелі плода, що й спостерігалось у $41 \pm 2,44$ % ($p < 0,05$) жінок з основної групи.

За аналізом даних доплерометричного дослідження плодово-плацентарного кровообігу також достовірно частіше спостерігалися ознаки плацентарної дисфункції у вагітних з основної групи. Так, порушення кровообігу в артеріях пуповини, а саме високі показники індексу резистентності виявлені в $63,3 \pm 2,54$ % з ОГ і в $10,0 \pm 0,81$ % з КГ (ВШ = 15,55; 95 % ДІ 3,44–70,18; $p < 0,01$), підвищення систоло-діастолічного співвідношення – у $77,6 \pm 2,34$ % з ОГ і у $10,0 \pm 0,81$ % з КГ (ВШ = 31,0; 95 % ДІ 6,76–142,09; $p < 0,05$). Показник пульсаційного індексу в середньо-мозковій артерії був знижений у $40,81 \pm 1,43$ % та $6,67$ % відповідно до груп (ВШ = 13,57; 95 % ДІ 1,76–104,73; $p < 0,05$). Значні порушення кровообігу спостерігалися в разі ВВР плода з множинними ураженнями, ВВР серцево-судинної системи та ВВР легень.

Тобто порушення кровообігу безпосередньо в плацентарно-плодовому та плодовому комплексах не тільки підтверджує наявність плацентарної дисфункції, що супроводжує вагітність із ВВР плода, але й є прогностично важливим фактором ризику АЗП.

Поєднання ВВР плода із ПД ($41 \pm 2,44$ %), з одного боку, є певною мірою, закономірним процесом, але, з іншого боку, ПД спостерігається не в кожній вагітній з ВВР плода. Однак, за даними цього епідеміологічного дослідження, саме розвиток ПД обумовлює най-

більший ризик АЗП, а показники доплерометричного дослідження плацентарно-плодового кровообігу свідчать про ступінь важкості порушень і зниження компенсаторних можливостей у внутрішньоутробного плода, стан якого вже є сумнівним через ВВР. А порушення кровообігу в середньо-мозковій артерії у внутрішньоутробного плода є вже ознакою можливої децентралізації кровообігу та набряку мозку плода. Нульовий і реверсний кровоплин в артерії пуповини є прямою ознакою дистресу плода.

Висновки

1. Аналіз факторів ризику АЗП при ВВР плода показав його багатофакторність і залежність від регіону, материнських і плодових факторів і нозологічної форми ВВР плода.

2. До найбільш вагомим імовірних чинників, що можуть спричинити АЗП з ВВР, належать певна екстрагенітальна (захворювання серцево-судинної та венозної систем) та акушерська патологія (загроза переривання вагітності в ранні терміни та плацентарна дисфункція), які ускладнюють перебіг вагітності та прогноз пологів.

3. Дослідження гемодинаміки в системі плацентарно-плодового та плодового кровообігу, визначення біофізичного профілю внутрішньоутробного плода є надійним механізмом оцінки його стану, а ознаки порушення кровообігу є важливим прогностичним фактором ризику АЗП.

4. Результати дослідження підкреслюють важливість впровадження та постійного використання в практичній діяльності сучасних технологій спостереження за станом внутрішньоутробного плода.

5. Прогнозування та профілактика антенатальної загибелі плода з вродженими вадами розвитку є пріоритетним завданням у процесі прегравідарної підготовки жінок і ведення вагітності та може сприяти покращенню демографічної ситуації в Україні загалом.

ЛІТЕРАТУРА

- Znamenska T. K., Vorobiova O. V., Dubinina T. Y. (2017). Strategic directions of the reconstruction of the health protection system of newborn and children in Ukraine. *Noenatologia, chirurgia ta perinatalna medicina*. 2017; 7(4(26): 5–12 (in Ukrainian). URL: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.1>.
- Lechan V. M., Ginsburg V. G. (2012). Perinatal mortality in Ukraine: achievements and problems. *Ukraina. Zdorovia nacii*. 2012; 1: 15–25 (in Ukrainian). URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn_2012_1_4.
- National approaches to the implementation of the system of regionalization of perinatal care in Ukraine: practical guidelines. under the editorship R. O. Moiseyenko. *Ministry of Health of Ukraine*. 2012; 111 (in Ukrainian). URL: <https://dpspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/21115>.

4. Derzhavna sluzhby statystyky Ukrainy [State Statistics Service of Ukraine] [Internet]. [cited 2017 Oct 3]. Available from: <http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/> (in Ukrainian).
5. Omelchenko E. M., Polka O. O., Linchak O. V. et al. (2021). Congenital malformations among live births and their contribution to childhood disability. *Gigiena naselenich misc.* 71; 193–200 (in Ukrainian). URL: <https://doi.org/10.32402/hygiene2021.71.193>.
6. Chomenko V. A., Bezuglaya I. A., Mogilevkina I. A. (2012). Antenatal death of the fetus: what are the differences between such pregnancies? *Tavricheskiy medico-biologicheskiiy vesnik.* 2012; 15(2): 201–203 (in Russian). URL: <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/44597/53-Khomenko.pdf?sequence=1>.
7. Chaiworapongza T, Romero R, Kusanivich O.P. [et al.]. Unexplained fetal death is associated concentrations of anti-angiogenic factors in amniotic fluid. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23(8): 794–805. (in English). URL: <https://doi.org/10.3109/14767050903443467>.
8. Lawn J. E., Blencowe H, Waiswa P. et al. Stillbirths: rates, risk factors and acceleration towards 2030. *The Lancet.* 2016; 387: 587–603 (in English). URL: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00837-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00837-5).
9. Marushko R. V., Dudina O. O. (2020). Modern aspects of perinatal mortality in Ukraine. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics.* 2020; 2(82): 76–85 (in Ukrainian). URL: <https://doi.org/10.15574/PP.2020.82.76>.
10. Dobrovolska L. M., Lichchiv V. K., Taranovska J. J. Congenital malformations. *Velyka ukrainska encyklopedia.* 2023. (in Ukrainian). URL: <https://vue.gov.ua/Вроджені вади розвитку>.
11. Програма Sofastatistics 1.5.4. URL: <https://sourceforge.net/projects/sofastatistics>.
12. Shchurko D. M. (2022). Features of the clinical course of pregnancy and childbirth as risk factors of antenatal fetal death in pregnant women with defects of fetal development. *Actualni pytannia pediatrii, acusherstva ta ginecologii.* 2022; 2: 48–52 (in Ukrainian). URL: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2022.2.13450>.
13. Matus S. A., Levina G. M., Karpuk T. S. et al. Analytical report. "Basic study of the state and directions of development environmental policy of Ukraine and prospects for strengthening participation of civil society organizations in the development and implementation of policies, environmentally friendly" (period: 2018 – January 2019). 2019: 117 (in Ukrainian). URL: https://www.irf.ua/wp-content/uploads/2019/12/baseline-research_report_publishing-dec-2019.pdf.

Надійшла до редакції 15.08.2023

Прийнята до друку 26.12.2023

Електронна адреса для листування opida@ukr.net