

Bursacovschi Natalia, Petrov V., Ețco C.
DECESUL INTRAUTERIN AL FĂTULUI LA TERMEN: FACTORII DE INFLUENȚĂ
IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

INTRAUTERIN DEATH OF MATURE FETUS: FACTORS THAT CAN INFLUENCE IT

Key words: stillbirth, mature fetus, risk factor

Background. *Reduction of stillbirth at term requires mostly unexpensive interventions. To do so, it is crucial to understand the underlying causes and factors. The aim of this study was identify the factors that directly or indirectly influence stillbirth at term.*

Material and Methods. *It was carried out a retrospective case-control study during 2013-2015 in IM&C on a sample of 140 cases (56 stillbirths and 92 livebirths at term).*

Main results. *Perinatal mortality rate in IM&C remains at a stable high level ranging from 22.1 % to 18.5 % in 2013 to 2015. Stillbirth rate in IM&C decreased from 3.8 in 2013 to 2.9 % in 2015, parallel decreased in the number of births at term. For the risk factor, advanced maternal age ≥ 35 years, odds ratio was equal to 3.50, 95% confidential interval 1.22 to 10.09.*

Conclusions. *1. Maternal age ≥ 35 years is a statistically significant risk factor for intrauterine death of mature fetus. 2. Several risk factors mentioned in the literature, found no statistical confirmation in the current research, however, demonstrated tendencies and directions that should draw the attention of the physicians and scientific researchers.*

РЕЗЮМЕ

ВНУТРИУТРОБНАЯ ГИБЕЛЬ ЗРЕЛОГО ПЛОДА: ВЛИЯЮЩИЕ ФАКТОРЫ

Ключевые слова: мертворождение, зрелый плод, фактор риска.

Введение. *Снижение мертворождения в срок требует в большинстве случаев не затратных мер. Чтобы выполнить это, крайне важно понимать те причины и факторы, которые способствуют рождению мертвого плода.*

Целью данного исследования стало выявление факторов, которые напрямую или косвенно могут влиять на мертворождение в срок.

Материал и методы. *Проведено ретроспективное исследование по типу случай-контроль в ЦМР за период 2013-2015 год с общим объемом выборки 148 случаев (56 родов мертвым плодом и 92 родов живым плодом в срок).*

Результаты и обсуждение. *Показатель перинатальной смертности в ЦМР остается стабильно высоким и варьирует от 22,1% в 2013 году до 18,5 % в 2015. Мертворождение в срок в ЦМР снизилось с 3,8 в 2013 году до 2,9% в 2015, параллельно снизилось и общее количество родов в срок. Для фактора риска, как возраст матери свыше 35 лет, соотношение шансов было равным 3,50 при доверительном интервале 95% 1,22-10,09.*

Выводы. *1. Возраст матери ≥ 35 лет является значительным статистически значимым фактором риска для мертворождения в срок. 2. Несколько факторов риска, отмеченных в литературе по специальности, не нашли статистического подтверждения в данном исследовании, однако их высокая встречаемость демонстрирует некоторые тенденции и направления, на которые должны обратить свой взор практикующие врачи и ученые.*

Introducere.

Anual, la nivel mondial au loc cel puțin 2,65 milioane de decese intrauterine a le fătului în al III-lea trimestru de sarcină, dintre care 98% în țările cu venit jos și mediu. Rata mortinatalității variază de la 2,0 la 1000 de născuți în Finlanda, până la 40 și mai multe decese în Nigeria și Pakistan[11]. În Republica Moldova (RM) rata mortinatalității a constituit 6,2 și 6,1

la 1000 de născuți vii și morți în anul 2014 și 2015, respectiv [2,3].

Robert M.Silver e de părerea că actualmente mortinatalitatea justifică aproape 50 % din numărul total al deceselor perinatale [12]. Acest indicator în RM a constituit 56,5 % pentru anul 2015 [3].

În pofida progresului semnificativ în domeniul compartimentului perinatal al obstetricii, mortinata-

litatea rămâne o problemă importantă. Modernizarea serviciului perinatal a condus la o reducere bruscă a mortalității neonatale precoce pe parcursul ultimelor câteva decenii, pe când ratele mortinatalității au atins un platou și au scăzut modest [2, 6, 13]. De exemplu, în RM rata mortalității neonatale precoce a scăzut de la 6,2 în 2009 până la 4,7 în 2015, pe când valorile mortinatalității rămân stabile, variind de la 6,1 la 7,1 la 1000 de născuți vii și morți pe parcursul ultimilor 5 ani [1,2,3].

Decesul intrauterin al fătului la termen justifică până 50% de cazuri de mortinatalitate [5]. De mai multe ori aceste decese se datorează unor cauze care pot fi prevenite [8, 10]. Reducerea mortinatalității la termen necesită intervenții în mare parte necostisitoare [5]. Pentru a face acest lucru, este crucial să înțelegem cauzele și factorii care sunt asociați cu nașterea unui copil mort [7].

Scopul acestei lucrări a fost evidențierea factorilor, care, în mod direct sau indirect, pot influența mortinatalitatea la termen.

Material și metode.

A fost efectuat un studiu retrospectiv de tip caz-control. Volumul eșantionului reprezentativ a inclus numărul total de nașteri cu feți mort-născuți la termen (scorul Apgar 0 la 1/5 minut de viață), ce au avut loc în IMSP Institutul Mamei și Copilului (IMȘIC) în perioada 2013-2015. Grupul de control l-au constituit nașteri cu feți vii în aceleași secții obstetricale. La termen a fost considerat fătul născut de la 37⁺⁰ săptămâna obstetricală. Lotul de studiu (L₁) a inclus 56 de cazuri de

mortinatalitate la termen, lotul de control (L₀)- 92 de nașteri cu feți vii. Pentru obținerea informației necesare a fost studiată documentația medicală: fișa bolnavului de staționar (formularul 001-1/e), studiul histopatologic al placentei și anexelor (formularul 014/e), datele necropsiei mort-născutului. Colectarea datelor s-a efectuat cu ajutorul unui chestionar special elaborat. Baza de date a fost creată prin intermediul programului Microsoft Access 2007-2010. Prelucrarea statistică s-a efectuat, folosind funcțiile și modulele MS Excel, Epi Info 7 și IBM SPSS Statistics 20.

Rezultate și discuții.

Incidența.

În Republica Moldova pe parcursul ultimilor 3 ani se atestă o reducere moderată a ratei mortalității perinatale - de la 11,7 în 2013 la 10,8 ‰ în 2015, și a mortinatalității - de la 7,1 în 2013 la 6,1 la 1000 de născuți vii și morți în 2015 [1,2,3]. Totodată, pe parcursul ultimilor 2 ani acești indicatori la nivel republican au atins un platou (6,2 și 6,1‰ în 2014 și 2015, respectiv), după care scade puțin[2,3].

Conform datelor prezentate de OMS, rata mortinatalității în RM este inferioară ratei generale pentru Europa de Est (15 ‰), dar este superioară celei pentru Europa de Nord (5‰), Europa de Sud (5‰) și Europa de Vest (4‰) [4].

În IMȘIC s-a observat o creștere bruscă a numărului de nașteri în 2014 (cu 699 de nașteri mai mult), cu stagnarea ulterioară a creșterii către anul 2015 (tab.1). De asemenea, se observă o reducere neesențială a nașterilor la termen în 2015.

Tabelul 1.

Numărul de nașteri în IMȘIC, aa. 2013-2015

| Indicator | Anul | | |
|-------------------------------------|------|------|------|
| | 2013 | 2014 | 2015 |
| Nr total de nașteri | 5791 | 6490 | 6493 |
| Nr total născuți | 5975 | 6749 | 6761 |
| Nr nașteri la termen $\geq 37^0s$. | 5123 | 5731 | 5665 |
| Născuți la termen | 5259 | 5946 | 5933 |
| Nr vii-născuți total | 5903 | 6687 | 6698 |
| Nr total mort-născuți | 72 | 62 | 63 |

Rata mortalității perinatale în cadrul IMȘIC rămâne stabil înaltă, variind de la 22,1‰ în 2013 la 18,5‰ în 2015 (tab. 2). Această rată înaltă se explică prin faptul că IMȘIC este o instituție medicală de nivelul III unde conform criteriilor bine definite se concentrează

majoritatea femeilor gravide ce prezintă factori de risc și complicații ale evoluției sarcinii, dar și acele gravide, a căror sarcina s-a complicat prin deces intrauterin al fătului (redirecționate la naștere de la instituțiile medicale de nivele I și II).

Tabelul 2.

Incidența mortalității perinatale și mortinatalității în IMȘIC

| Indicator | Anul | | | | | |
|----------------------------------|------|-------|------|------|------|------|
| | 2013 | | 2014 | | 2015 | |
| | Abs. | ‰ | Abs. | ‰ | Abs. | ‰ |
| Mortalitatea perinatală IMȘIC | 132 | 22,1 | 119 | 17,6 | 125 | 18,5 |
| Mortinatalitatea IMȘIC | 72 | 12,05 | 62 | 9,2 | 63 | 9,3 |
| Mortinatalitatea la termen IMȘIC | 20 | 3,8 | 19 | 3,2 | 17 | 2,9 |

Rata mortinatalității la termen a diminuat de la 3,8 în 2013 la 2,9‰ în 2015. Pentru comparație, cercetătorul Colin A., care a studiat decesele ante- și intranatale a le feților la termen într-o instituție medicală europeană de nivel III pe parcurs de 10 ani, a stabilit o rată a mortinatalității la termen de 1,8‰[9]. O treime din toate pierderile perioadei ante- și intranatale în IMȘiC a fost legată de decesul intrauterin al fătului la termen (30,6% și 27,0% în 2014 și 2015, respectiv). Majoritatea feților la termen au decedat în perioada antenatală (87,5%). În pofida faptului că mai mult de jumătate de feți au decedat la domiciliu, proporția deceselor, atestată în IMȘiC rămâne foarte înaltă - 41,1%.

Vârsta maternă înaintată (≥ 35 de ani) a fost raportată ca factor de risc semnificativ asociat cu mortalitatea în multe țări în curs de dezvoltare [7, 19]. Fretts și colab. au demonstrat că vârsta maternă peste 35 de ani este asociată cu riscul sporit al decesului fetal. Aceste constatări au fost confirmate în multiple studii, și asocierea dată persistă chiar după ajustarea

pentru co-variabile potențiale, precum probleme genetice, defecte înnăscute, probleme medicale și greutatea excesivă maternă[12]. Pentru mamele de 40 ani și mai mult în Peru, Gilbert și colab. a raportat un risc sporit de mortinatalitate cu RP (raportul probabilității) de 5,46 (95 % II 1,19-25,13)[7].

În cadrul studiului mortinatalității la termen în IMȘiC s-a observat că vârsta medie a femeilor care au născut un făt mort la termen a fost mai mare, decât a celor care au născut un făt viu ($29,02 \pm 0,83$ vs. $26,55 \pm 0,53$). Vârsta minimă în ambele loturi de studiu a fost 17 ani, pe când cea maximală - 44 de ani în lotul de bază și 39 de ani în lotul de control. Intervalul de vârstă în care a născut majoritatea femeilor, atât din lotul de studiu (complicate cu deces intrauterin al fătului la termen), cât și din grupul de control (nașteri cu feți vii), a fost de 25-29 ani. Totodată, proporția femeilor cu vârsta ≥ 35 de ani a fost de două ori mai mare în lotul de studiu, în comparație cu cel de control (fig.1).

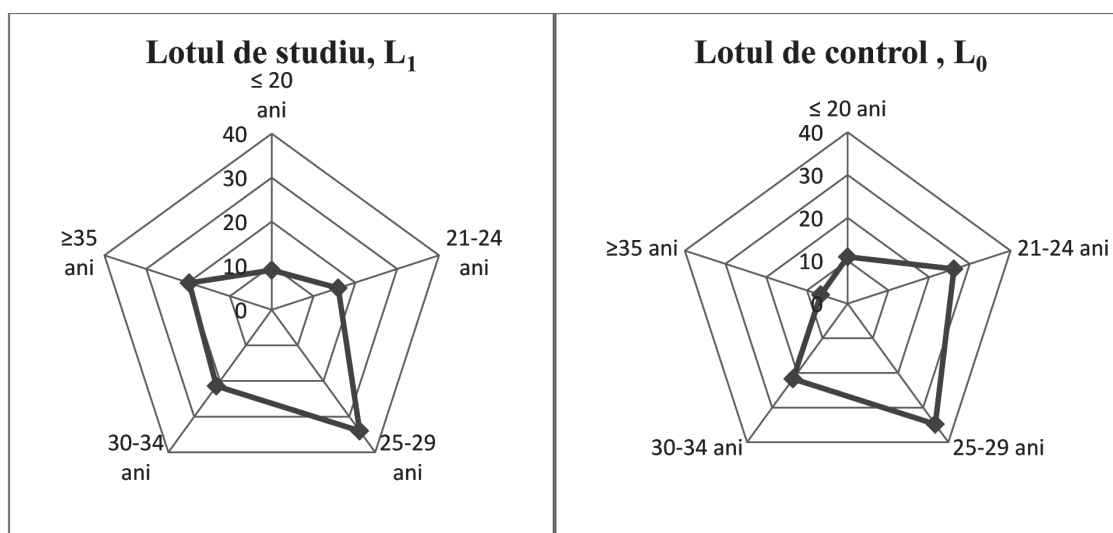


Fig. 1 Repartizarea pacienților din lotul de studiu (L_1) și de control (L_0) pe 5 grupe de vârstă

Cercetarea mortinatalității la termen în IMȘiC a stabilit că rata probabilității (RP) pentru factorul de risc vârsta maternă avansată a fost egal cu 3,50, II 95% 1,22-10,09. Rezultate asemănătoare s-au obținut în cadrul unui studiului populațional în Statele Unite, ce a comparat vârsta de 20-34 de ani față de 35-39 de ani și a evidențiat RP de 1,28 (95% II 1,24-1,32), și 1,72 (95% III 1,6-1,81) pentru vârsta maternă - 40 de ani [12].

Paritatea este un alt factor de risc frecvent relatat în studiile din țările în curs de dezvoltare. Conform datelor unei meta-analize a 3 studii, primiparitatea este asociată cu creșterea cu 42% a raportului probabilității de terminare a sarcinii sau nașterii cu decesul intrauterin al fătului[14]. Într-un studiu ce a cercetat 218 femei care au născut feți morți într-un spital din Africa de Sud, Ntuli și Malangu, la fel au identificat

primiparitatea ca factor de risc al mortinatalității ($P = 0,04$) [7]. În cadrul studiului actual s-a evidențiat că în lotul de mort-născuți a prevalat de asemenea femeile primipare (tab. 3). În lotul de control s-a atestat un procent mai mare de femei care au născut în mod repetat, însă diferența cu primiparele este nesemnificativă. În pofida faptului că raportul probabilității pentru acest factor de risc (primiparitatea) este egal cu 1,7, această constatare nu s-a confirmat statistic (II 95% 0,87-3,35, $p > 0,05$).

Unul dintre factorii de risc semnificativi ai mortinatalității este obezitatea. Mai multe studii indică riscul aproape dublu de moarte intrauterină a fătului la gravidele cu un indice de masă corporală (IMC) $> 30 \text{ kg/m}^2$ [19]. În cadrul eșantionului limitat de totalitatea cazurilor de deces în IMȘiC în anul 2013 s-a demonstrat că (IMC) $> 30 \text{ kg/m}^2$ este un factor de risc al

mortinatalității la termen (RP=4,7, II 95% 1,35-16,38 [15]. Pe un eșantion lărgit, ce a cuprins cazurile de deces pe parcurs de 3 ani, nu s-a demonstrat puterea statistică a acestui factor de risc (tab. 4). Mecanismele biologice care declanșează reacțiile adverse perinatale în prezența obezității nu sunt pe deplin elucidate, dar există mai multe ipoteze. Unul dintre mecanismele este dezvoltarea la această categorie de pacienți a dia-

betului zaharat și a hipertensiunii arteriale, dar nu toți autorii sunt de acord cu această ipoteză. Lisu Huang și colab. au descoperit că riscul de patologie vasculară placentară și destrucții ale vilozităților sunt semnificative în subgrupul de femei obeze fără diabet zaharat și hipertensiune arterială în sarcină la termene ≥ 37 săptămâni [16].

Tabelul 3.

Paritatea femeilor incluse în studiu

| Paritatea | Lotul de studiu | | | |
|------------------------|-------------------------------------|-----------|--|-----------|
| | Lotul de bază L ₁ (n=56) | | Lotul de control L ₀ (n=92) | |
| | Frecvența | Procent,% | Frecvența | Procent,% |
| Primipară | 30 | 53,6 | 38 | 41,3 |
| 2 ^a naștere | 17 | 30,4 | 39 | 42,4 |
| 3 ^a naștere | 5 | 8,9 | 9 | 9,8 |
| Multipară | 3 | 5,4 | 6 | 6,5 |
| Total | 55 | 98,2 | 92 | 100,0 |
| Lipsa inform. | 1 | 1,8 | 0 | 0 |
| Total | 56 | 100,0 | 92 | 100,0 |

Tabelul 4.

Factorii ce pot influența mortinatalitatea la termen

| Factorii | Lotul de bază (L ₁ , n=56) | | Lotul de control (L ₀ , n=92) | | Raportul Probabilității (OR) | Interval de Incredere (CI) |
|---------------------------------|---------------------------------------|------|--|------|------------------------------|----------------------------|
| | abs | % | abs | % | | |
| Mediul rural | 34 | 60,7 | 60 | 65,2 | 0,8 | 0,41-1,63 |
| Neîncadrarea în câmpul de muncă | 30 | 53,6 | 58 | 63,0 | 0,68 | 0,34-1,3 |
| Vârsta ≥ 35 ani | 11 | 19,6 | 6 | 6,5 | 3,4 | 1,22-10,09 |
| Primiparitatea | 30 | 53,6 | 38 | 41,3 | 1,7 | 0,87-3,35, |
| Istoric de avort medical | 6 | 10,7 | 19 | 20,7 | 0,46 | 0,17-1,23 |
| Istoric de avort spontan | 11 | 19,6 | 16 | 17,4 | 1,16 | 0,49-2,72 |
| Istoric de sarcina stagnată | 2 | 3,6 | 1 | 1,1 | 3,3 | 0,29-38,05 |
| Mortinatalitate în anamneză | 1 | 1,8 | 2 | 2,2 | 0,82 | 0,07-9,24 |
| Uter cicatriceal | 6 | 10,7 | 11 | 12,0 | 0,88 | 0,31-2,54 |
| IMC ≥ 30 kg/m ² | 16 | 28,6 | 26 | 28,3 | 1,35 | 0,63-2,88 |
| Dereglări hipertensive | 6 | 10,7 | 9 | 9,8 | 1,1 | 0,37-3,29 |
| Sex masculin al fătului | 34 | 60,7 | 50 | 54,3 | 1,3 | 0,66-2,55 |

Un studiu voluminos multinațional (INTERGROWTH-21st) a evidențiat următorii factori de risc semnificativi pentru decesul antenatal al fătului (după ajustare): statut socio-economic precar cu rata riscului (RR) 1,55 (95% II 1,16-2,09), statut celibatar cu RR 2,00 (1,41-2,84), vârsta maternă peste 40 de ani cu RR 2,23 (1,35-3,68), hipertensiunea esențială 3,98 (2,69-5,89) [17]. Christopher Lennox evidențiază ca factori de risc major pentru mortinatalitate: vârsta maternă (< 20 de ani și > 40 de ani), statut socio-economic precar, obezitate, fumatul, lipsa locului de muncă, abuz de alcool și/sau alte substanțe, reproducere asistată, istoric de mortinatalitate [18].

Conform părerii unor autori, sexul fetal masculin sporește riscul decesului intrauterin al fătului [20]. Cu toate acestea, într-un studiu retrospectiv mare din Zimbabwe, Feresu et al. nu a găsit diferențe semnifi-

cative statistice privind riscul mortinatalității între băieți și fetițe[21]. În IMșiC s-a observat ponderea mai mare a băieților în grupul de mort-născuți (60,7%). Pentru comparație, un studiu din Brazilia a prezentat 52.7% de băieți printre feții decedați în perioada antea și intranatală[20]. Acest factor de risc nu a avut veridicitate statistică în cadrul studiului în IMșiC, posibil din considerentul că sexul masculin a dominat și în lotul de control (tab.4).

Concluzii:

1. Vârsta maternă ≥ 35 de ani este un factor de risc statistic semnificativ al decesului intrauterin al fătului la termen.

2. Mai mulți factori de risc, menționați în literatura de specialitate, nu și-au găsit confirmare statistică în cercetarea actuală, însă ponderea înaltă a lor demon-

strează unele tendințe și direcțiile la care trebuie să atragă atenția medicii practicieni și cercetătorii științifici. Cercetarea va fi continuată și lărgirea volumului eșantionului de studiu poate aduce date noi privind factorii ce pot influența mortalitatea la termen.

Bibliografie:

1. Anuarul statistic al sistemului de sănătate din Moldova. Demografia. Chișinău, 2014, 118 p.
2. Anuarul statistic al sistemului de sănătate din Moldova. Ocrotirea sănătății populației în Republica Moldova. Chișinău, 2014. 43 p.
3. Indicatori preliminari în format prescurtat privind sănătatea populației și activitatea instituțiilor medico-sanitare pe anii 2014-2015. http://www.ms.gov.md/sites/default/files/indicatori_preliminari_in_format_prescurtat_privind_sanatatea_populatiei_si_activitatea_ims_2014-2015.pdf Vizitat 31.05.16
4. Neonatal and Perinatal Mortality. Country, Regional and Global Estimates. World Health Organization 2006. ISBN 92 4 156320 6
5. Stratulat P., Curteanu A., Carauș T., Petrov V., Gardosi J. The experience of the implementation of perinatal audit in Moldova. *BJOG* 2014; 121 (Suppl. 4): 167–171.
6. Кулавский Е.В., Кулавский В.А. Современные проблемы снижения антенатальных потерь. *Медицинский вестник Башкортостана*, выпуск N4, том 1, 2011, стр. 142-147.
7. Aminu M., Unkels R., Mdegela M., Utz B., Adaji S. Causes of and factors associated with stillbirth in low- and middle-income countries: a systematic literature review. *BJOG* 2014; 121 (Suppl. 4): 141–153.
8. Anjali Choudhary1, Vineeta Gupta. Epidemiology of Intrauterine Fetal Deaths: A Study In Tertiary Referral Centre In Uttarakhnad. *IOSR Journals (IOSR Journal of Dental and Medical Sciences)*, 2014; Volume 13, Issue 3, Ver. II, p. 3-6
9. Colin A. Walsh et al. Etiology of stillbirth at term: a 10-year cohort study. În: *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, Volume 21, Issue 7, 2008, p. 493-501
10. Hussein Lesio Kidanto. Stillbirth in developing countries. Abstractbook of The 2014 International Conference on Stillbirth, SIDS and Baby Survival. Amsterdam, 18-21 September 2014., p. 61. <http://www.babysurvival2014.nl/wp-content/uploads/2014/09/Abstractboek-congres-babysurvival.pdf> (vizitat 17.11.14)
11. Jay E Lawn, Hannah Blencowe, Robert Pattison, Simon Cousens, Rajesh Kumar, Ibinabo Ibiebele, Jason Gardosi, Louise T Day, Cynthia Stanton. Stillbirth: Where? When? Why? How to make the data count? *The Lancet*. Stillbirths, April 2011, p. 49-64
12. Robert M. Silver. Fetal Death. *Obstetrics & Gynecology*, Vol. 109, No. 1, January 2007, p. 153-167.
13. Sarah Meaney, Connoly C., O'Mahony M., O'Donoghue. Congenital Anomalies in a cohort of stillborn infants; A review from 1996-2010 in the Cork and Kerry region. Abstractbook of The 2014 International Conference on Stillbirth, SIDS and Baby Survival. Amsterdam, 18-21 September 2014., p. 137 <http://www.babysurvival2014.nl/wp-content/uploads/2014/09/Abstractboek-congres-babysurvival.pdf> (vizitat 27.11.14)
14. Vicki Flenady and co. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. Stillbirths. Aprilie, 2011, p. 25-34.
15. Бурсаковский Н., Петров В. Повышенный индекс массы тела как один из факторов риска мертворождения в срок. În: Тези научных работ. Конференция молодых ученых Украины «Перинатальная медицина» Киев, 2016
16. Lisu Huang, Jihong Liu, Liping Feng, Yan Chen, Jun Zhang, Weiye Wang. Maternal prepregnancy obesity is associated with higher risk of placental pathological lesions. În: *Placenta* 35 (2014) 563-569.
17. Jane Hirst et. al. Risk factors for antepartum stillbirth in the intergrowth-21st project population. Abstractbook of The 2014 International Conference on Stillbirth, SIDS and Baby Survival. Amsterdam, 18-21 September 2014., p. 68 <http://www.babysurvival2014.nl/wp-content/uploads/2014/09/Abstractboek-congres-babysurvival.pdf> (vizitat 12.12.14).]
18. Christopher Lennox. Stillbirths in Scotland: four decades of improvement. Abstractbook of The 2014 International Conference on Stillbirth, SIDS and Baby Survival. Amsterdam, 18-21 September 2014., p. 88 <http://www.babysurvival2014.nl/wp-content/uploads/2014/09/Abstractboek-congres-babysurvival.pdf> (vizitat 12.12.14).]
19. Gibbs Ronald S. et al. Danford's *Obstetrics and Gynecology*, 10th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p. 417-430
20. De Lima Trindade L, Amestoy SC, Picolo D, Falchetti G, Milbrath VM. Fatores de risco para morte fetal no munic ipio de Pato Branco (Brasil) (Risk factors for fetal death in the city of Pato Branco (Brazil)). *Invest Educ Enferm* 2011;29:451–8.
21. Feresu SA, Harlow SD, Welch K, Gillespie BW. Incidence of and socio-demographic risk factors for stillbirth, preterm birth and low birthweight among Zimbawean women. *Paediatr Perinat Ep* 2004;18:154–63.