

V. Pădure, I. Opalco, Ludmila Ețco, Șt. Gațcan, Ch.Grecu
**CARACTERISTICILE PERIOADEI PERINATALE ASOCIATĂ CU PROCESELE INFLAMATORII
ÎN CAZUL MORTINATALIȚĂȚII PRETERMEN**

IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

**CHARACTERISTICS OF PERINATAL PERIOD ASSOCIATED WITH INFLAMMATORY PROCESSES
IN CASE OF PREMATURE STILLBIRTH**

Keywords: stillbirth, intrauterine infection, polyhydramnios, chorioamnionitis

Maternal or fetal infections account for 50% of the causal structure of mortality in underdeveloped or developing countries, as opposed to highly developed countries where the same rate is 10-25%. Purpose of the study: evaluation of perinatal period peculiarities associated with inflammatory processes in preterm stillbirth.

Materials and methods: *to achieve the aim of the proposed study, we analyzed 237 patients who were born during 2015-2017 within the PMSI Institute of Mother and Child.*

Results: *complication of polyhydramnios pregnancy is associated with a 2-fold greater likelihood of complication with stillbirth, a similar trend with complicated pregnancy with intrauterine infection and an increase in chronic infections of the lower genital tract. The relative risk of intrauterine infection on the preterm stillbirth phenomenon increases proportionally with the term of gestation. Preterm pregnancy complicated with uterine death in the fetus is commonly preceded by corioamnionitis, and birth is complicated by partial retention of placenta or amniotic membranes.*

РЕЗЮМЕ

**ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА, СВЯЗАННОГО С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРОЦЕССАМИ
В СЛУЧАЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ МЕРТВОРОЖДАЕМОСТИ.**

Ключевые слова: мертворождаемость, внутриутробная инфекция, многоводие, хориоамнионит.

Инфекции матери или плода составляют 50% причинно-следственной структуры мертворождаемости в слаборазвитых или развивающихся странах, в отличие от высокоразвитых стран, где такой же показатель составляет 10-25%. Цель исследования: оценить перинатальные особенности, связанные с воспалительными процессами в преждевременной мертворождаемости.

Материалы и методы: *для достижения цели предлагаемого исследования было проанализировано 237 пациенток, родивших в течение 2015-2017 гг. В Институте Матери и Ребенка.*

Результаты: *Выявлена тесная связь между мертворождаемостью при недоношенной беременности с наличием многоводия, внутриутробной инфекцией и обострениями хронических инфекций мочевыводительной системы. Уровень относительного риска влияния внутриутробной инфекции на возникновение мертворождаемости при недоношенной беременности прямопропорционально сроку гестации.*

Cuvinte-cheie: mortinatalitate, infecție intrauterină, polihidramnios, corioamnionită.

Mortinatalitatea constituie aproximativ jumătate din mortalitatea perinatală. OMS a estimat 2,6 mln cazuri în 2009, 3 milioane cazuri de mortinatalitate în 2004, față de 3,3 milioane cazuri în 2000 și 4,1 milioane în 1995 [25]. În țările dezvoltate, unul din 200 de copii este născut mort.

Decesele fetale cauzate de infecții bacteriene au substrat matern ce ține de răspunsul inflamator placentar, dar nu a răspunsului inflamator fetal.

În țările dezvoltate, între 10% și 25% dintre cazurile de mortinatalitate sunt cauzate de o infecție,

în timp ce în țările în curs de dezvoltare, care au rate sporite de naștere a unui copil mort, aportul de infecție este cu mult mai mare. Infecțiile bacteriene ascendente, care se atestă atât înainte cât și după ruperea membranelor sunt provocate de microorganisme, precum ar fi *Escherichia coli*, streptococi grupa B, și *Ureaplasma urealyticum*, care sunt de obicei cea mai frecventă cauză infecțioasă a nașterii unui copil mort [17].

Etiologia depinde de circumstanțele clinice, de exemplu, în țările dezvoltate comparativ cu cele în curs de dezvoltare, decesul intrauterin în timpul sarcinii, cauzat de infecții bacteriene are loc mai frecvent

în perioada de gestație timpurie, iar cel provocat de infecții virale se produce mai frecvent în perioada de gestație tardivă [28].

Infecția poate provoca decesul intrauterin al fătului prin mai multe mecanisme inclusiv infecția directă, leziuni placentare și boli materne severe [33].

După datele statistice, în anii 2009-2015 în Republica Moldova rata mortalității este relativ constantă (2009 – 6,8‰, 2010 – 7,2‰, 2011 – 7,1‰, 2012 – 6,7‰, 2013 – 7,1‰, 2014 – 6,2‰, 2015 – 6,1‰, 2016 – 6,5‰), fără tendință de diminuare, cu predominarea mortalității antenatale (5,6‰) (fig.1) [1,2].

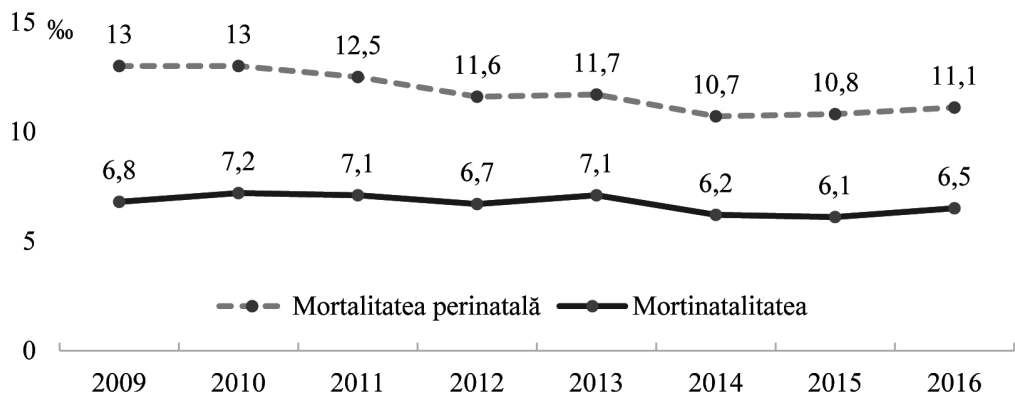


Fig. 1. Dinamica mortalității perinatale și mortinatalității în Republica Moldova (a. 2009-2016).

Agenții infecțioși detectați în țesuturile uterine și în lichidul amniotic în cazul sarcinilor soldate cu deces antenatal sunt: virusurile CMV, adenovirusuri, Enterovirusuri, rujeola, parvovirusul B19, VZV (mai puțin frecvent) și HSV; bacterii precum micoplasme și ureaplasme, bacterii anaerobe depistate în boala parodontală, incluzând *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* și *Actinobacillus actinomycetemcomitans* [16,19].

Dovezi emergente sugerează faptul că virusul (CMV) induce daune fetale ce ar putea rezulta din afectarea placentei, cu afectarea fetală ulterioară de complexul citokinic și / sau hipoxie indusă datorită vasculopatiei trombotice (inclusiv făt mort). Un astfel de prejudiciu poate fi dependent în mare măsură de momentul infecției virale, astfel că maturizarea trofoblastelor placentare modifică proteinele de pe

suprafața celulară, dintre care unele sunt receptori pentru infecții virale. CMV subminează dezvoltarea citotrofoblastului în compartimentele materne și fetale [24,32].

Infecțiile materne sau fetale reprezintă 50% din structura cauzală a mortinatalității în țările slab dezvoltate sau în curs de dezvoltare, spre deosebire de țările înalt dezvoltate unde această rată este de 10-25%. Cauzele neinfecțioase implicate în decesul antenatal includ anomalii congenitale, insuficiența placentară, abrupția placentară și asfixia.

Totuși, din mai multe considerente legătura între infecție și mortinatalitate, rămâne neclară. Cel mai principal este că infecția rar apare ca noțiune nosologică în anamneză sau examenul clinic al mamei și fătului. Evaluarea histologică a placentei, culturile microbiene placentare și fetale pot scăpa unele infecții

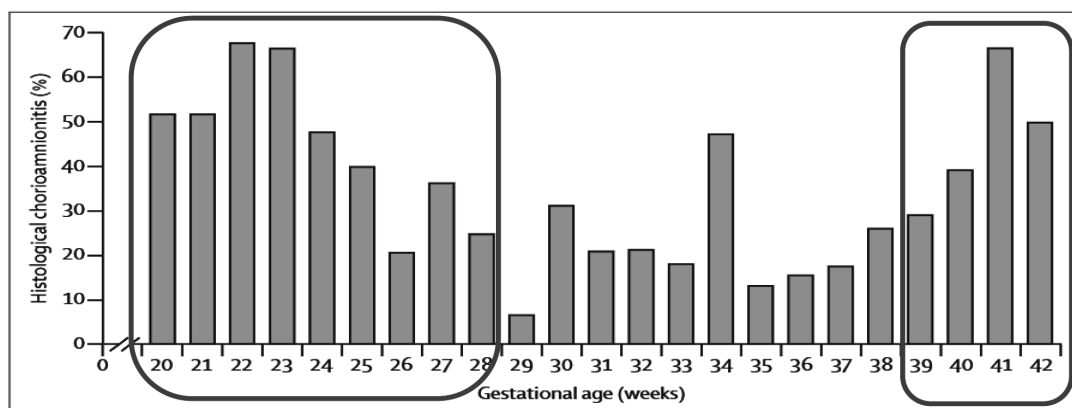


Fig. 2. Corioamniotită asociată decesului in-utero (dispersia conform termenului de gestație /Prof, Dr Robert L Goldenberg, Elizabeth M McClure. Infection-related stillbirths. The Lancet journal Volume 375, No. 9724, p1482-1490, 24 April 2010)

importante. Cu toate acestea, chiar în prezența semnelor de infectare, rămâne dificil de a stabili motivele precise ale mortalității. Mai mult, infecția poate iniția un lanț de evenimente care conduce la nașterea unui făt mort, iar implicarea sa în mortalitate nu poate fi direct apreciată (de exemplu, infecțiile ruzelei cauzează anomalii congenitale) [35].

Scopul studiului: evaluarea particularităților perioadei perinatale asociate cu procesele inflamatorii în mortalitatea pretermen.

Obiectivele studiului:

1. Evaluarea factorilor medicali infecțioși implicați în mortalitatea prematurilor cu stabilirea contingentului de risc.

2. Aprecierea complicațiilor perinatale raportate implicării factorilor medicali infecțioși în caz de mortalitate pretermen.

Material și metode

Pentru îndeplinirea scopului studiului propus au fost analizate 237 paciente care au născut pe parcursul anilor 2015-2017 în clinica IMSP Institutul Mamei și Copilu-

lui. Pacientele au fost eșalonate în 2 loturi (fig. 2):

- lotul I (de bază) – 86 cazuri mortalitate pretermen, dintre care 11 – la termenul 26-27 s.a.^{+6z} și 42 – la termenul 28-32 s.a.^{+6z}, 33 cazuri – cu termenul de gestație 33-36 s.a.^{+6z}.

- lotul II (de control) – analizate 151 cazuri de naștere cu nou-născuți vii dintre care 9 – la termenul 26-27 s.a.^{+6z} și 73 – la termenul 28-32 s.a.^{+6z}, 69 cazuri – cu termenul de gestație 33-36 s.a.^{+6z}.

Colectarea datelor s-a efectuat cu ajutorul chestionarului mortalității, elaborat special pentru studiul actual. Baza de date a fost creată prin intermediul programului Microsoft Excel 2016. Analiza datelor s-a realizat utilizând programul Microsoft EXCEL 2016, EpiInfo7, IBM SPSS Statistics 22 cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe.

Criteriile de excludere: sarcină gemelară, nașteri la termen, nașteri la termene mai mici de 26 săptămâni (din cauza lipsei cazurilor cu acest termen de gestație în lotul de control, fapt ce nu permitea analiza statistică comparativă).

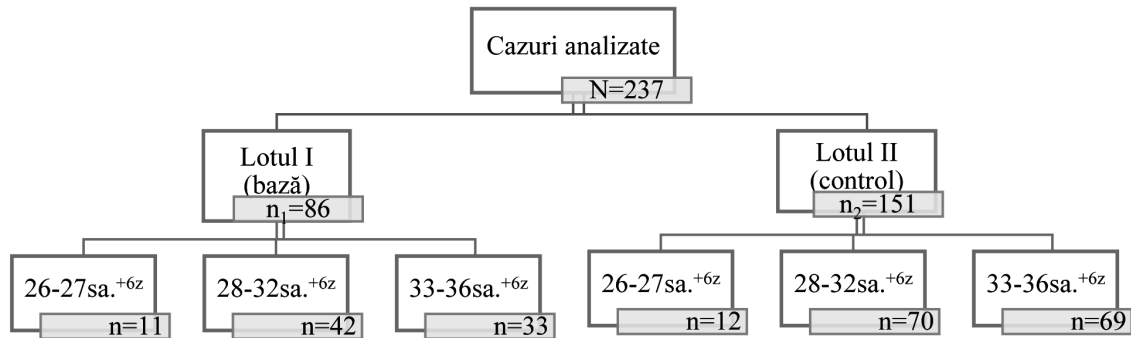


Fig. 3. Designul studiului

Cu scopul modelării studiului de apreciere a factorilor de risc ai mortalității și configurării caracte-

risticii de studiu au fost structurați factorii de risc cu substrat infecțios ai mortalității prematurilor.

Tabelul 1.

Divizarea loturilor analizate în funcție de intervalul termenului de gestație.

Criteriu	Lot I N=86		Lot II N=151		Semnificație	
	n ₁	P±ES (%)	n ₂	P±ES (%)	t	p
26-27sa. ^{+6z}	11	12,79±3,60	12	7,95±2,20	1,67	p>0,05
28-32sa. ^{+6z}	42	48,84±5,39	70	46,36±4,06	0,36	p>0,05
33-36sa. ^{+6z}	33	38,37±5,24	69	45,7±4,05	1,10	p>0,05

Prin prisma evaluării statistice a variabilității indicatorilor în loturile analizate, cu dispersia conform termenului de sarcină la momentul nașterii și transpunerea corespunzătoare analizei ANOVA, am demonstrat o uniformitate a loturilor, concluzionând în baza lipsei diferenței statistice $p > 0,05$ (fig.3).

Pentru determinarea ratei de influență a unor factori infecțioși anamnestici asupra fenomenului de mortalitate s-au luat în calcul frecvența infecțiilor specifice, a endometritei

post-partum în sarcina precedentă, a pielonefritei cronice, inflamațiilor cronice ale organelor genitale, prezența focarelor de infecții extragenitale (tab. 2).

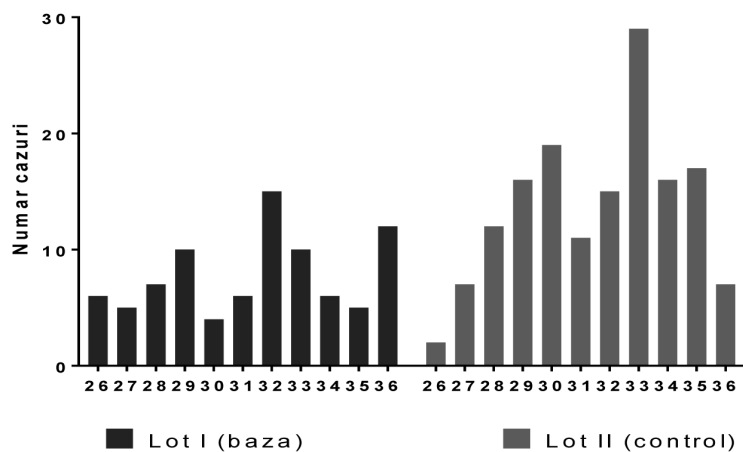


Fig. 4. Distribuția cazurilor conform termenului de gestație.

Tabelul 2.

Anamneza somatică complicată de procesele inflamator-infecțioase

Criteriu	Lot I N=86	Lot II N=151	RR	RR ₁	RR ₂	RR ₃	p
	n ₁	n ₂					
Endometrită	6	4	1,70 [0,90-2,87]	2,20	1,58	1,56	p>0,05
Pielonefrită cr.	15	19	1,26 [0,60-1,63]	1,48	1,27	1,26	p>0,05
Inflamații cronice ale organelor genitale	31	16	2,28 [1,43-2,98]	1,78	2,60	2,01	p<0,001
Focare de infecții cronice extragenitale	17	11	1,84 [1,14-3,27]	2,33	2,08	1,52	p<0,001
Leucociturie	13	19	1,14 [0,60-1,63]	1,05	1,31	0,94	p>0,05
Bacteriurie	9	15	0,98 [0,52-1,61]	1,48	0,95	0,83	p>0,05

RR – Riscul Relativ dintre loturile I și II

RR₁ – sublotul 26-27sa.^{+6z.}

RR₂ – sublotul 28-32sa.^{+6z.}

RR₃ – sublotul 33-36sa.^{+6z.}

Pielonefrita cronică fără acutizări în timpul sarcinii nu a fost asociată cu probabilitatea complicării sarcinii cu deces antenatal. (RR=1,26, p>0,05). Cel

mai mare risc asupra fenomenului de mortinatalitate a fost asociat cu inflamațiile cronice ale organelor genitale (RR=2,28, p<0,001) și focarele cronice de infecții extragenitale (OR=1,84, p<0,001). Diferență statistic veridică a ratei depistării antenatale a leucocituriei și bacteriuriei în ambele loturi de studiu nu a fost depistată, fapt ce indică lipsa corelării fenomenului mortinatalității cu acești factori în parte (tab. 3).

Tabelul 3.

Complicațiile inflamator-infecțioase ale sarcinii raportate la riscul de deces antenatal

Criteriu	Lot I N=86	Lot II N=151	RR	RR ₁	RR ₂	RR ₃	p
	n ₁	n ₂					
Polihidramnios	25	13	2,15 [1,30-2,91]	1,78	2,29	2,18	p<0,01
Oligoamnios	19	13	1,82 [1,26-2,82]	1,48	2,27	1,60	p<0,01
Infecție intrauterină	33	17	2,33 [1,61-3,30]	2,06	2,60	2,02	p<0,001
Acutizarea infecțiilor cronice ale tractului genitourinar inferior	39	19	2,56 [1,62-3,31]	1,62	2,73	2,75	p<0,001
Placentă patologică USG (edem, chist, calcinate)	23	11	2,18 [1,52-3,10]	2,06	2,13	2,19	p<0,001

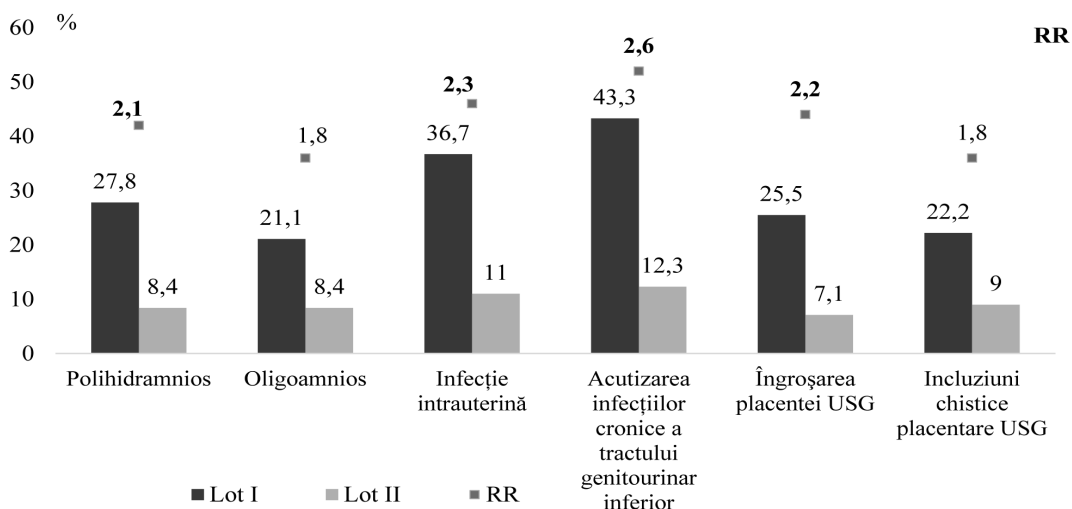


Fig. 5. Evoluția patologică a sarcinii, corelarea riscului relativ (RR).

Evaluarea substratului infecțios al evoluției patologice a sarcinii atestă faptul că o sarcină complicată cu polihidramnios este asociată cu o probabilitate de 2 ori mai mare de a se complica cu mortinatalitate ($RR=2,15$, $CI:1,30-2,91$, $p<0,05$), tendință similară având și sarcina complicată cu infecție intrauterină ($RR=2,33$, $CI:1,61-3,30$, $p<0,001$) și acutizarea infecțiilor cronice ale tractului genitourinar inferior ($RR=2,56$, $CI:1,62-5,31$, $p<0,001$). Marcherii ecografice ai infecției intrauterine sunt de asemenea asoci-

ate cu o rată sporită a decesului prenatal ($RR=2,18$, $CI:1,51-3,19$, $p<0,001$) (tabelul 3).

Evaluând influența infecției intrauterine asupra fenomenului mortinatalității pretermen, am constatat că riscul adițional crește proporțional cu termenul de gestație ($RR_1=2,06$; $RR_2=2,60$; $RR_3=2,20$ ($p<0,001$)) (fig. 4).

În lotul de bază sarcina s-a complicat mai frecvent cu polihidramnios, comparativ cu lotul de control, diferențele putând fi corelate datorită indicelui de veridicitate semnificativ statistic ($p<0,01$).

Tabelul 4.

Evoluția și complicațiile nașterii în loturile de studiu

Criteriu	Mortinatalitate		NN.vii		Semnificația	
	N=86		N=151		RR	p
	n_1	P±ES (%)	n_2	P±ES (%)		
Corioamnionită	24	27,91±4,84	8	5,30±1,82	2,48	$p<0,001$
Hipertermie (>37,5C)	11	12,79±3,60	9	5,96±1,93	1,59	$p>0,05$
Hemoragii hipotone	8	9,30±3,13	5	3,31±1,46	1,77	$p>0,05$
Retenția placentei/ resturi placentare	17	19,77±4,29	7	4,64±1,71	2,19	$p<0,05$
Durata totală a nașterii	225,7±4,47	-	417,9±13,04	-	-	$p<0,001$

În urma evaluării caracterului evoluției nașterii precum și a dispersiei complicațiilor în travaliu în loturile de studiu am constatat că: sarcina prematură complicată cu deces in utero al fătului este precedată frecvent de corioamnionită ($RR=2,48$; $[CI:1,75-3,10]$, $p<0,001$), iar nașterea este complicată cu retenția parțială a placentei sau membranelor amniotice ($RR=2,19$; $[CI:1,43-2,81]$, $p<0,05$) (tabelul 4).

Concluzii:

- Complicarea sarcinii cu polihidramnios este asociată cu o probabilitate de 2 ori mai mare de a se complica cu mortinatalitate ($RR=2,15$, $CI:1,30-2,91$, $p<0,05$), tendință similară având și sarcina complicată cu infecție intrauterină ($RR=2,33$, $CI:1,61-3,30$, $p<0,001$) și acutizarea infecțiilor cronice ale tractului genitourinar inferior ($RR=2,56$, $CI:1,62-5,31$, $p<0,001$).

- Riscul relativ al influenței infecției intrauterine asupra fenomenului mortinatalității pretermen crește proporțional cu termenul de gestație ($RR_1=2,06$; $RR_2=2,60$; $RR_3=2,20$ ($p<0,001$)).

- Sarcina prematură complicată cu deces in utero al fătului este precedată frecvent de corioamnionită, ($RR=2,48$; $[CI:1,75-3,10]$, $p<0,001$), iar nașterea este complicată cu retenția parțială a placentei sau a membranelor amniotice ($RR=2,19$; $[CI:1,43-2,81]$, $p<0,05$).

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. Fuior-Bulhac L. Impactul masei fetale și al volumului lichidului amniotic asupra rezultatelor perinatale în cazul retardului de creștere intrauterină al fătului. *Buletin de perinatologie*, 2014, nr. 2, p.35-43.
4. Iliadi-Tulbure C. Retardul de dezvoltare intrauterină (RCIU) al fătului: aspecte contemporane de diagnostic și metoda optimă de finalizare a sarcinii. Teză de doctor în medicină. Chișinău, 2008. 128 p.
5. Ețco Ludmila. Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului la 25 de ani: istoria, activitatea științifică și perspectivele. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale*, 2(11)2007, p. 7-15.
6. Ețco Ludmila. Proiectul instituțional „Determinarea factorilor de risc major în morbiditatea și mortalitatea perinatală”: rezultate și evaluări. În: *Buletin de perinatologie* 2(42), 2009, p. 3-8.
7. Aminu M, Unkels R, Mdegela M, Utz B, Adaji S, van den Broek N. 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 Uttarakhand. *IOSR Journals (IOSR Journal of Dental and Medical Sciences)*, 2014; Volume 13, Issue 3, Ver. II, p. 3-6.
9. Chow SS, Craig ME, Jacques CF, et al. Correlates of placental infection with cytomegalovirus, parvovirus B19 or human herpes virus 7. *J Med Virol* 2006; 78: 747–56.
10. Elizabeth M. McClure. Infection and stillbirth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009 August ; 14(4): 182–189.
11. Gibbs Ronald S. et al. *Danford's Obstetrics and Gynecology*, 10th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p. 417-430.
12. Gibbs RS. The origins of stillbirth: infectious diseases. *Semin Perinatol* 2002; 26: 75–8.
13. Group B Streptococcus (GBS) Associated Stillbirths in a High Burden Setting (Stillborn). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02339077>.
14. Jason Gardosi. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ* 2013;346:f108 doi: 10.1136/bmj.f108 (Published 24 January 2013).
15. 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.
16. Maidji E, Genbacev O, Chang HT, Pereira L. Developmental regulation of human cytomegalovirus receptors in cytotrophoblasts correlates with distinct replication sites in the placenta. *J Virol* 2007; 81: 4701–12; 14: 151–7.
17. Management of stillbirth. *ACOG Practice Bulletin*. Number 102. *Obstet Gynecol.* 2009 Mar; 113(3):748-61. doi: 10.1097/AOG.0b013e31819e9ee2.
18. Mohsin M1, Bauman AE, Jalaludin B. The influence of antenatal and maternal factors on stillbirths and neonatal deaths in New South Wales, Australia. *Journal of Biosocial Science*. Volume 38, Issue 5 September 2006, pp. 643-657. DOI: 10.1017/S002193200502701X.
19. Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207:318–416.
20. Rawlinson WD, Hall B, Jones CA, et al. Viruses and other infections in stillbirth: what is the evidence and what should we be doing? *Pathology.* 2008; 40:149–60. [PubMed: 18203037].
21. RCOG. Green-top guideline no. 31: the investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Press; London: 2013.
22. ROBERT M. SILVER. Fetal Death. *Obstetrics & Gynecology*, Vol. 109, No. 1, January 2007, p. 153-167.
23. Sator A, Ramirez NC, Bartholomew D, Davis J, Nuovo GJ. Histologic correlates of viral and bacterial infection of the placenta associated with severe morbidity and mortality in the newborn. *Hum Pathol* 2004; 35: 536–45.
24. Stanton C, Lawn JE, Rahman H, Wilczynska-Ketende K, Hill K. Stillbirth rates: delivering estimates in 190 countries. *Lancet.* 2006; 367(9521):1487–94.
25. The Midlands and North of England Stillbirth Study (MiNESS). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02025530*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02025530?term=The+Midlands+and+North+of+England+Stillbirth+Study+%28MiNESS%29&rank=1>.
26. Korteweg FJ, Gordijn SJ, Timmer A, Holm JP, Ravise JM, Erwich JJHM. A placental cause of intra-uterine fetal death depends on the perinatal mortality classification system used. *Placenta* 2008; 29: 71–80
27. Unterscheider J, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(4):290.e16.
28. Unterscheider J., et al. Fetal growth restriction and the risk of perinatal mortality—case studies from the multicenter PORTO study *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014,14:63 <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/14/63>.
29. Vashevnik S, Walker S, Permezel M. Stillbirths and neonatal deaths in appropriate, small and large birthweight for gestational age fetuses. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007;47:302-6.