

Diagnostyka niegenetycznych przyczyn zgonu płodu

Robert M. Silver, MD

Chociaż czynniki genetyczne stanowią najczęstszą przyczynę obumarcia płodu, nie można pominąć znaczenia zakażeń, chorób matki czy też powikłań natury położniczej. Poniższy artykuł zawiera wskazówki dotyczące diagnostyki w przypadkach niegenetycznych czynników ryzyka mającej na celu zapewnienie urodzenia żywego dziecka.

Obumarcie płodu jest emocjonalnym szokiem dla ciężarnej. Z punktu widzenia rozwoju zarodek staje się płodem w okresie między 9,5 a 10 tygodniem ciąży. Najczęściej stosowana w Stanach Zjednoczonych definicja martwego porodu dotyczy jednak obumarcia płodu co najmniej 20-tygodniowego.

W ostatnich 15 latach częstość martwych porodów w Stanach Zjednoczonych nieznacznie się obniżyła i wynosiła w 2003 roku 6,2 na każde 1000 żywych urodzeń.¹ Jest to prawie jedna na 160 ciąż. Obniżenie liczby martwych urodzeń dotyczyło głównie obumarć po 28 tygodniu ciąży. Wiele tych przypadków ma podłoże genetyczne w postaci aneuploidii, zespołów chorobowych, wad rozwojowych oraz nieprawidłowości monogenowych (włączając w to dziedziczenie mendelowskie). Poniższy artykuł będący przeglądem czynników ryzyka obumarcia płodu z przyczyn niegenetycznych podkreśla znaczenie właściwego schematu postępowania w takich przypadkach.

Zakażenia

W krajach rozwiniętych zakażenia są przyczyną 10-25% martwych urodzeń.² Odsetek ten jest wyższy w kra-

jach rozwijających się. Zakażenie może prowadzić do obumarcia płodu w wyniku wielu mechanizmów, takich jak: bezpośrednie zakażenie płodu przebiegające z uszkodzeniem ważnego narządu wewnętrznego, deformacja płodu, zakażenie łożyska prowadzące do jego upośledzonej czynności, ostre uogólnione zakażenie matki wywołujące posocnicę oraz zakażenie prowadzące do przedwczesnego porodu ze śródporodowym obumarciem płodu. Jednoznaczne powiązanie zakażenia z obumarciem płodu może być trudne z uwagi na obecność niektórych drobnoustrojów w organizmach zdrowych kobiet, u których nie występuje to powikłanie ciąży. Zaleca się szczególną ostrożność w uznawaniu zakażenia jako przyczyny obumarcia wewnątrzmacicznego.

W zakres badań pomocnych w ustaleniu, czy zakażenie stanowiło przyczynę obumarcia wchodzi: autopsja płodu, badanie popłodu oraz posiewy pobrane z tkanek płodu. Zakażenie paciorkowcem z grupy B i wykazanie obecności tego drobnoustroju w posiewach pobranych z płuc i innych tkanek płodu oraz z łożyska stanowi przekonujący dowód, że prawdopodobne zakażenie było przyczyną obumarcia płodu. Z drugiej strony kolonizacja pochwy paciorkowcem z grupy B z jednoczesnym ujemnym wynikiem posiewów pobranych od płodu i brakiem zakażenia łożyska nie stanowią przekonujących dowodów. W takich przypadkach kolonizacja prawdopodobnie nie ma związku z obumarciem płodu.

Zakażenia bakteryjne

Wiele bakterii może mieć związek z obumarciem płodu (tab. 1).² Znaczną ich część wchodzi w skład flory pochwowej, która przez szyjkę macicy

przedostaje się do wyżej położonych części narządu rodowego. Bakterie te mogą zakażać doczesną i kosmówkę, przedostając się aż do płodu za pośrednictwem płynu owodniowego. Wśród nich są *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Streptococcus* z grupy B, *Mycoplasma hominus*, *Ureaplasma urealyticum* i *Bacteroides species*. W rzadkich przypadkach również *Listeria monocytogenes* może przedostać się do płodu drogą krwiopochodną. Niektóre z tych drobnoustrojów mogą spowodować klinicznie jawne zakażenie owodni przebiegające z gorączką, bólami brzucha oraz skurczami macicy. W przypadkach zakażeń względnie łagodnymi drobnoustrojami jak *Mycoplasma*, *Ureaplasma* czy *Listeria* objawy mogą być niejednoznaczne, co utrudnia rozpoznanie.

Zakażenia wirusowe

Najczęstsze zakażenie wirusowe płodu powoduje cytomegalowirus (cytomegalovirus, CMV). Zakażeniu płodu towarzyszy zazwyczaj wcześniejsze zakażenie matki występujące u blisko 1% ciężarnych w Stanach Zjednoczonych.³ Mimo częstych powikłań z powodu tego zakażenia u dotkniętych nim płodów obumarcia wewnątrzmaciczne są rzadkością. Jeśli zakażenie CMV ma być uznane za jedyną przyczynę obumarcia płodu, to z uwagi na powszechność występowania CMV oraz wysoki odsetek przeżycia zakażonych płodów konieczne jest histopatologiczne potwierdzenie obecności cytomegalowirusa u płodu i w łożysku (ryc. 1).

Za najczęstszą przyczynę strat ciąży uznawany jest parwowirus B₁₉. Wirus ten atakuje komórki progenitorowe erytrocytów oraz komórki mięśnia sercowego, wywołując niedokrwistość, powikłania sercowe i obrzęk (ryc. 2),

Dr Silver, professor and division chief of the Maternal-Fetal Medicine Division, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City.

a w ciężkich przypadkach obumarciu płodu. W badaniu przeprowadzonym w Szwecji stosowano metodę reakcji łańcuchowej polimerazy i potwierdzono obecność parwowirusa B₁₉ w przypadku 7,5% obumartych ciąż.⁴ Dla porównania liczba martwych porodów na skutek obecności parwowirusa B₁₉ była znacząco niższa (<1%) w przypadku badań, w których nie poszukiwano tego wirusa.² Wydaje się, że obecność parwowirusa stanowi przyczynę obumarć płodów w przypadkach wystąpienia zakażenia w pierwszych dwóch trymestrach ciąży. Gdy do zakażenia dochodzi w trakcie trzeciego trymestru ciąży, obumarciu płodu jest niezwykle rzadkie.

Sporadyczne obumarcie płodu może być wynikiem zakażenia wieloma innymi wirusami (tab. 1).² Wirusy Coxsackie A i B mogą wywoływać zakażenia łożyska, zapalenie mięśnia sercowego, obrzęk i śmierć płodu. Pozostałe wirusy to adenowirusy, echowirusy, enterowirusy, wirus ospy wietrznej, różyczki, odry, zapalenia przyusznic (świnka). Dzięki szczepieniom ochronnym można uniknąć zakażeń tymi wirusami i związanych z nimi porodów martwych płodów.

Ludzki wirus nabytego zespołu upośledzenia odporności (human immunodeficiency virus, HIV) może wewnątrzmacicznie zakazić płód, jednak rzadko powoduje jego obumarcie. Odwrotnie jest w przypadku wirusa opryszczki pospolitej (herpes simple virus, HSV), który rzadko zakaża płód, ale może prowadzić do śmierci płodu.

Inne zakażenia

Istnieje wiele typowych przyczyn zakaźnych obumarć płodu, takich jak: choroby powodowane przez krętki, pasożyty i inne drobnoustroje (tab. 1).²

Kiła wywołwana przez *Treponema pallidum* może spowodować śmierć płodu. Krętki mogą przechodzić przez łożysko w późniejszym okresie ciąży. Do obumarcia płodu może dojść na skutek albo bezpośredniego zakażenia płodu, albo zakażenia łożyska z powstaniem patologii naczyniowej wtórnej do zakażenia łożyska. Ryzyko śmierci płodu wywołanej kiłą rośnie

wraz z wiekiem ciążowym. *Treponema pallidum* nadal pozostaje przyczyną sporadycznych obumarć płodów w Stanach Zjednoczonych przy częstotliwości występowania kiły wrodzonej wynoszącej 10 / 100 000.⁵ Ryzyko zakażenia występuje zauważalnie częściej na obszarach endemicznych, takich jak delta Missisipi, ubogich obszarach miejskich oraz w rejonie granicznym między Stanami Zjednoczonymi a Meksykiem, jak również w krajach rozwijających się o wyższym wskaźniku częstości tej choroby. Inne krętki jak *Borrelia burgdorferi* odpowiedzialne za boreliozę (choroba z Lyme) w rzadkich przypadkach powodują wewnątrzmaciczne obumarcie płodu.

Toxoplasma gondii to pasożyt przenoszony w niedogotowanym mięsie lub w kocich odchodach. Po zarażeniu matki może pokonać barierę łożyskową, spowodować zarażenie płodu i jego obumarcie.

Zarażenie płodu występuje w blisko 40% przypadków i jest bardziej prawdopodobne w zaawansowanej ciąży⁶, jednakże jego następstwa są cięższe we wcześniejszych okresach ciąży. Szacuje się, że 5% wszystkich zakażeń płodu, do których dochodzi

TABELA 1

Zakaźne przyczyny zgonu wewnątrzmacicznego płodu

Bakterie

- *Streptococcus* z grupy B
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella*
- *Mycoplasma hominis*
- *Ureaplasma urealyticum*
- *Listeria monocytogenes*

Wirusy

- Parwowirus B₁₉
- Cytomegalowirus
- Wirusy Coxsackie A i B
- Echowirusy
- Enterowirusy
- Wirus ospy wietrznej
- Wirus odry
- Wirus świnki
- Wirus różyczki
- Wirus zespołu nabytego upośledzenia odporności (HIV)
- Wirus opryszczki pospolitej

Krętki

- *Treponema pallidum*
 - *Borrelia burgdorferi*
- Inne drobnoustroje
- *Toxoplasma gondii*

Wymienione powyżej przykładowe zakażenia zaliczane są do najczęściej występujących w krajach rozwiniętych. Lista nie jest wyczerpująca.

Zaadaptowano z Goldberg RL i wsp.²

RYCINA 1. Wybroczyny u noworodka z zakażeniem cytomegalowirusem. Dzięki uprzejmości Janice L. B. Byrne, MD



RYCINA 2. Obrzęk u noworodka zakażonego parwowirusem B₁₉.
Dzięki uprzejmości Janice L. B. Byrne, MD.



między 10 a 24 tygodniem powoduje poważniejsze powikłania łącznie ze zgonem wewnątrzmacicznym.⁶ Niemniej jednak w Stanach Zjednoczonych pierwotne zakażenie matki *Toxoplasma gondii* nie jest częste (około 1 na 1000) i wydaje się być rzadką przyczyną obumarcia płodu.² Częstość tego zakażenia jest zauważalnie większa w innych krajach.

Zakażenia uogólnione

Ciężkie matczyne zakażenia ogólnoustrojowe mogą również prowadzić do obumarcia płodu. Większość zakażeń ogólnoustrojowych jest dobrze znoszona przez płód. Jednak posocznica może prowadzić do niedokrwienia macicy oraz zmniejszenia perfuzji łożyska skutkujących obumarciem wewnątrzmacicznym płodu. Z drugiej strony uogólniona infekcja może czasem wywołać przedwczesną czynność skurczową macicy i poród. W szczególnych przypadkach niedojrzałość płodu może być przyczyną jego śródpłodowego obumarcia.

Choroby towarzyszące matki

Choroby matki są przyczyną około 10% wewnątrzmacicznych zgonów

płodów.⁷ W przeważającej części choroby te należy traktować bardziej jako czynniki ryzyka niż faktyczne przyczyny obumarcia płodu, ponieważ większość kobiet cierpiących na nie rodzi żywe noworodki. Niemniej jednak występują okoliczności, w których choroby matki w znacznym stopniu przyczyniają się do zgonu płodu.

Co więcej, opieka perinatalna może wyraźnie wpłynąć na wyniki okołoporodowe u kobiet cierpiących na choroby przewlekłe. W istocie w XX wieku częstość martwych porodów w przebiegu chorób matki, takich jak niewyrównana cukrzyca lub niestabilne nadciśnienie tętnicze znacznie się zmniejszyła w wyniku poprawy w zakresie opieki medycznej i położniczej.

Cukrzyca pozostaje czynnikiem ryzyka obumarcia płodu. U ciężarnych chorych na cukrzycę przed ciążą istnieje 2,5-4 razy większe ryzyko martwego porodu.^{8,9} Ryzyko obumarcia płodu jest podobne w 1 i 2 typie cukrzycy, ale w cukrzycy ciążowej nie przekracza ryzyka populacyjnego.⁹ W cukrzycy ciążowej istotne jest ustalenie, czy nie występuje niezdiagnozowana wcześniej cukrzyca typu 2. Mechanizm obumarcia płodu w cukrzycy nie jest jasny, częściowo z uwa-

gi na podwyższone ryzyko wad wrodzonych u płodu, a częściowo z powodu współistnienia nadciśnienia, chorób nerek i otyłości. Jednakże ryzyko istnieje mimo ścisłego nadzoru nad chorymi pacjentkami. Obumarcie płodu może być spowodowane hiperglikemią, nieprawidłowym wzrastaniem czy kwasica u płodu. Ryzyko śmierci płodu można jednak znacznie obniżyć dzięki wyrównaniu cukrzycy.¹⁰

Zespół antyfosfolipidowy (antiphospholipid syndrome, APS) definiuje się za pomocą jednej lub więcej charakterystycznych cech klinicznych, między innymi powikłań ciąży i potwierdzenia w badaniach laboratoryjnych podwyższonego stężenia przeciwciał antyfosfolipidowych.¹¹ Powikłanie ciąży definiuje się jako jedno obumarcie płodu z niewyjaśnionej przyczyny bądź też niewyjaśnione nawracające poronienia w pierwszym trymestrze lub też ciężką niewydolność łożyska.

Chociaż opisano wiele przeciwciał antyfosfolipidowych, to w diagnostyce tego zespołu oznacza się trzy z nich: antykoagulant toczenia, przeciwciała antykardiolipinowe i przeciwciała skierowane przeciwko β -2-glikoproteinie I. Antykoagulant toczenia oraz umiarkowane i wysokie wartości przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgG lub przeciwciał przeciw β -2-glikoproteinie I najsilniej korelują z klinicznym obrazem zespołu. Niskie stężenia tych przeciwciał, szczególnie w klasie IgM, stwierdza się powszechnie u osób zdrowych, co nie powinno być traktowane jako dowód na istnienie APS.

Śmierć płodu w przebiegu APS jest wynikiem zakrzepicy naczyń maciczo-łożyskowych prowadzącej do zawału łożyskowego i obumarcia płodu. Inne teorie wskazują na zapalenie miejsca łożyskowego i bezpośrednie uszkodzenie trofoblastu.

W przebiegu ciąż powikłanych APS istnieje ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności łożyska, takich jak stan przedrzucawkowy i wewnątrzmaciczne opóźnienie wzrostu płodu. Obserwacje te dowodzą zasadności stosowania w przebiegu ciąży z APS profilaktyki przeciwzakrzepowej

z użyciem heparyny niefrakcjonowanej lub drobnocząsteczkowej, co zmniejsza ryzyko straty ciąży.¹²

Z ryzykiem wewnątrzmacicznego obumarcia płodu wiąże się też wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych. Nadmiar kwasów żółciowych odkładany w skórze powoduje nasilony świąd. Podobne depozyty odkładają się w łożysku, co prowadzi do jego zapalenia, niedokrwienia i obumarcia płodu. Wewnątrzmaciczny zgon płodu może jednak zdarzyć się również mimo regularnej kontroli jego dobrostanu. Za obumarcie płodu mogą odpowiadać inne mechanizmy niż nieprawidłowe funkcjonowanie łożyska.

Wśród innych chorób zwiększających ryzyko obumarcia płodu wymienia się nadciśnienie tętnicze, choroby nerek, toczeń rumieniowaty układowy, choroby układu sercowo-naczyniowego, astmę czy choroby tarczycy. Zazwyczaj do wewnątrzmacicznego obumarcia płodu w przebiegu wymienionych stanów dochodzi w sytuacji braku nadzoru medycznego lub ciężkiej postaci choroby. Nie ma pewności, czy kobiety z łagodną lub subkliniczną postacią choroby, np. bezobjawową dysfunkcją tarczycy lub nieprawidłową tolerancją glukozy pozostają w grupie podwyższonego ryzyka zgonu płodu.

Powikłania natury położniczej

Przyczynami znacznej liczby martwych porodów są powikłania położnicze, takie jak krwotok płodowo-matczyny, wady pępowiny, odklejenie łożyska, zespół taśm owodniowych, ciąża wielopłodowa, wady macicy, niewydolność cieśniowo-szyjkowa, poród przedwczesny (prowadzący do śródporodowego obumarcia niedojrzałego płodu), przedwczesne pęknięcie błon płodowych, łożysko przodujące i stan przedrzucawkowy. Łącznie patologie te odpowiadają za blisko 20-45% martwych porodów.¹³⁻¹⁷ Dane te należy jednak traktować ostrożnie z uwagi na prawdopodobnie zbyt częste upatrywanie przyczyn obumarć w tych klasycznych powikłaniach położniczych. Na przykład typowe jest przypisywanie

śmierci płodu powikłaniom pępowinowym bez wystarczających dowodów na istnienie takiego związku.

Krwawienie płodowo-matczne

Krwawienie płodowo-matczne jest jedną z częstszych przyczyn obumarcia płodu odpowiadającą za 1,6-14% martwych porodów.¹⁸⁻²¹ Trudno jest dokładnie oszacować liczbę zgonów wewnątrzmacicznych będących skutkiem krwawienia płodowo-matczynego, ponieważ istnieje niewiele przeglądów systematycznych poświęconych temu zagadnieniu. Ponadto istnieją rozbieżne opinie w sprawie obfitości krwawienia, które pozwala uznać je za przyczynę śmierci płodu, a istotną kwestią jest umiejętność rozróżnienia fizjologicznego przecieku płodowo-matczynego występującego w prawidłowej ciąży od krwawienia patologicznego.

Nie zdefiniowano, przy jakim nasileniu krwawienia powinno się rozpoznać krwotok płodowo-matczyny odpowiedzialny za obumarcie płodu. Na przykład, na efekt kliniczny krwotoku istotnie wpływa jego charakter – ostry lub przewlekły.

Kolejną kwestią jest zaawansowanie ciąży w chwili obumarcia płodu (a w konsekwencji objętość krwi w krążeniu płodowo-łożyskowym). Objętość 30 ml stanowi wartość graniczną wskazującą na masywne i silne krwawienie. Sebring i wsp. odnotowali 50% odsetek śmiertelności płodów w wyniku utraty 20% lub więcej całkowitej objętości krwi.²² Inni badacze podają utratę 40%.²³ Rubod z zespołem przyjęli, że krwawienie o objętości 20 ml/kg masy ciała płodu pozwala uznać je za przyczynę zgonu płodu, uzasadnienie do indukcji porodu przedwczesnego, przyczynę przyjęcia noworodka na oddział intensywnej opieki neonatologicznej oraz niedokrwistości noworodka z koniecznością transfuzji.²¹

Barwienie rozmazu krwi metodą Kleihauera-Betkego w celu obliczenia odsetka komórek płodowych w krążeniu matki jest najczęściej wykonywanym testem oceniającym krwawienie płodowo-matczne. Obecnie w celu oceny krwawienia płodowo-matczynego

w wielu laboratoriach wykorzystuje się technikę cytometrii przepływowej. Metoda uważana jest za bardziej dokładną i tańszą niż wykonywany ręcznie test Kleihauera-Betkego^{24,25} i z czasem staje się szerzej dostępna. Jednak test Kleihauera-Betkego mimo niedoskonałości pozostaje badaniem godnym zaufania w przypadkach klinicznie znaczących krwawień płodowo-matczynych.

W warunkach idealnych ocena odsetka krwinek płodowych w krążeniu matki powinna być przeprowadzona przed porodem, ponieważ sam poród może spowodować przeciek płodowo-matczyny. Nie zawsze jednak się to udaje. Przyjmując, że jedynie masywne krwawienie płodowo-matczne może być przyczyną martwego porodu, prawdopodobnie wykonanie testu jest uzasadnione do 3 tygodni po porodzie.²² Owen i wsp. wykonali przedporodowe i poporodowe testy Kleihauera-Betkego w 66 przypadkach martwych porodów, uzyskując równie wiarygodne wyniki dla obydwu testów.²⁶

Nie ma złotego standardu pozwalającego przypisać obumarcie płodu krwotokowi płodowo-matczynemu. Zaleca się, aby wartość powyżej 20 ml/kg przyjmować za progową dla uznania krwawienia jako prawdopodobnej przyczyny zgonu wewnątrzmacicznego. W przypadku podejrzenia, że krwawienie płodowo-matczne było przyczyną obumarcia płodu, wynik badania anatomopatologicznego wykazujący niedokrwistość i niedotlenienie płodu powinien korelować z wynikiem testu Kleihauera-Betkego lub cytometrii przepływowej. Nieznaczących objętości krwawienia płodowego (np. <1% całkowitej objętości krwi płodu) nie można uznawać za przyczynę obumarcia.

Powikłania pępowinowe

Przyczyn wielu martwych porodów doszukuje się w powikłaniach pępowinowych, szczególnie gdy nie jest oczywista inna etiologia. Trudno jest ocenić rzeczywisty udział powikłań pępowinowych w obumarciach płodu z uwagi na brak jednoznacznie przy-

jętych definicji i kryteriów ich oceny. Wady sznura pępowinowego lub powikłania pępowinowe stwierdza się w 2-15% przypadków martwych porodów.^{14,17,27-29} W praktyce odsetek obumarć płodów przypisywany powikłaniom pępowinowym wydaje się być wyższy niż wykazywany w piśmiennictwie (obserwacja własna autora). Często jest to wynikiem braku oceny innych potencjalnych przyczyn martwego porodu.

Podstawowym mechanizmem patofizjologicznym wydaje się być zamknięcie sznura pępowinowego powodujące zatrzymanie dopływu krwi to płodu. Wśród pozostałych przyczyn wymienia się okresowo nawracające przerwania przepływu krwi do płodu, krwawienie ze sznura pępowinowego, wewnętrzne nieprawidłowości w budowie pępowiny oraz owinięcie pępowiną w przebiegu jednokosmówkowych ciąż bliźniaczych.³⁰ Należy zwrócić uwagę na fakt, że owinięcie pępowiny wokół szyi płodu stwierdza się w blisko 30% niepowikłanych ciąż.

Kohortowe badanie Careya i Rayburna, w którym przeanalizowano 14 000 porodów, wykazało pojedyncze owinięcia pętli pępowiny wokół szyi płodu w 23,6% porodów oraz wielokrotne owinięcia w 3,7% porodów.³¹ Badanie nie potwierdziło związku między owinięciem pępowiny a obumarciem płodu. Podobnie mimo obecności węzłów prawdziwych rodzą się żywe noworodki. Z tego powodu zarówno owinięcie pępowiny, jak i węzeł prawdziwy pępowiny nie stanowią wystarczająco pewnej przyczyny zgonu wewnątrzmacicznego. Powikłania pępowinowe mogą być uznane za przyczynę martwego porodu, jeśli 1) po uważnej i metodycznej diagnostyce wykluczono inne uznane przyczyny obumarcia, 2) istnieją dowody wskazujące na zamknięcie przepływu przez pępowinę (np. rozstrzeń kosmówki, zakrzepica w naczyniach płodowych, martwica kosmków, niedotlenienie udokumentowane w wyniku badania anatomopatologicznego płodu lub badania histopatologicznego łożyska i sznura pępowinowego. (ryc. 3).

RYCINA 3. Zakrzepica sznura pępowinowego. Dzięki uprzejmości Janice L. B. Byrne, MD.



Nieprawidłowości łożyska

Nieprawidłowościami łożyska mogą być przyczyną śmierci płodu są zespół taśm owodniowych oraz błoniasty przyczep pępowiny. Zespół taśm owodniowych jest sporadycznie występującym stanem, w którym w wyniku przerwania ciągłości błon płodowych dochodzi do uwięźnięcia partii ciała płodu między pasmami owodni. Następstwa są różne, od łagodnych do ciężkich, łącznie z amputacją części ciała, szczelinami lub przewężeniem ciała płodu, wytrzewieniem, deformacją płodu, jak również przyleganiem pasm owodni do deformacji. Stan ten występuje w około 0,89 przypadku na 1000 porodów i jest odpowiedzialny za kilka procent martwych porodów.²⁸

Błoniasty przyczep pępowiny dotyczy raczej wady pępowiny i naczyń niż łożyska. Może być przyczyną martwego porodu, jeśli naczynia te przodują. Przodowanie naczyń błoniastego przyczepu pępowiny oznacza lokalizację tych naczyń w okolicy ujścia wewnętrznego szyjki macicy. Patologia ta występuje w około 1 na 3500 porodów i może być przyczyną śródporodowej śmierci płodu na skutek przerwania ciągłości naczyń płodowych w czasie

porodu i/lub przerwania błon płodowych, co powoduje wykrwawienie płodu. Krew płodowa nie wnika do krążenia matki, a raczej wypływa przez pochwę. Badanie histopatologiczne łożyska i pępowiny może potwierdzić rozpoznanie. Jeżeli nie wykona się cięcia cesarskiego przed rozpoczęciem porodu, to szacunkowo w 60-80% przypadków dochodzi do śmierci płodu.

Trombofilie dziedziczne

Dziedziczne trombofilie są grupą chorób predysponujących do zakrzepicy. Charakteryzują się niedoborem lub nieprawidłowościami białek antykoagulacyjnych bądź wzrostem białek prokoagulacyjnych. Mechanizm obumarć nie jest jasny, jednak uważa się, że jest podobny jak w przypadku APS, zakrzepicy i zawałach w krążeniu maciczo-łożyskowym lub przerwania tego krążenia. Jak można się spodziewać, w przebiegu trombofilii zaburzających czynność łożyska, częściej zdarza się obumarcie płodu niż poronienie w I trymestrze ciąży.^{33,34}

Mutacja czynnika V Leiden jest najczęstszą dziedziczną trombofiliją występującą u blisko 5% pacjentów rasy białej, którą charakteryzuje oporność

TABELA 2

Zalecenia w diagnostyce niegenetycznych przyczyn martwego porodu

Podstawowe zalecenia diagnostyczne

- Autopsja płodu
- Badanie histopatologiczne łożyska
- Skrining w kierunku krwotoku płodowo-matczynego z wykorzystaniem testu Kleihauera-Betkego lub cytometrii przepływowej
- Badanie serologiczne w kierunku parwowirusy (IgG oraz IgM)
- Pośredni test Coombsa
- Skrining serologiczny w kierunku kiły
- Skrining toksykologiczny z moczu

Zalecenia w wybranych przypadkach

- Badanie w kierunku mutacji czynnika V Leiden
- Badanie w kierunku mutacji genu protrombiny G20210A
- Antykoagulant tocznia
- Przeciwciała antykardiolipinowe (IgG oraz IgM)
- Przeciwciała przeciwko β_2 -glikoproteinie I (IgG oraz IgM)
- Białko C, białko S oraz antytrombina III
- Sonohisterografia

Diagnostyka empiryczna

- Infekcje z grupy TORCH
- Hemoglobina glikowana
- TSH
- Posiew z popłodu

IgG – immunoglobulina G, IgM – immunoglobulina M, TORCH – toksoplazmoza, inne zakażenia, różyczka, cytomegalowirus, wirus opryszczki pospolitej. Zaadaptowano z Silver RM i wsp.³⁸

czynnika V na działanie przeciwa-krzepowe aktywowanego białka C. Mutacja typu G20210A w promotorze genu protrombiny jest nieco rzadsza i występuje u 2-3% pacjentów rasy białej. Obecność tej mutacji może prowadzić do nasilonej produkcji trombiny zwiększającej krzepliwość krwi.

Mniej częste są niedobory białek przeciwkrzepliwych, takich jak antytrombina III, białko C i białko S. Trombofilie te występują u mniej niż 1% ludzi. Niedobór zarówno antytrombiny, jak i białka C charakteryzuje się większym ryzykiem zakrzepicy niż mutacja czynnika V Leiden i mutacja genu protrombiny G20210A. W kilku badaniach opisano związek między martwymi porodami a innymi trombo-

filiami, jednak ta zależność budzi kontrowersje.

Należy pamiętać, że często trombofilie występują u osób bezobjawowych, poza tym zupełnie zdrowych oraz że u przeważającej liczby kobiet obciążonych chorobą obserwuje się prawidłowy przebieg ciąży.

W dwóch dużych prospektywnych kohortowych badaniach prowadzonych w grupie ciężarnych nie wykazano związku między mutacją czynnika V Leiden a martwymi urodzeniami czy innymi niepomysłnymi wynikami położniczymi.^{36,37} Dlatego też trombofilie należy traktować bardziej jako czynnik ryzyka niż przyczynę obumarcia płodu. Rozsądnym postępowaniem jest analiza danych dotyczących zgo-

nu płodu zanim trombofilia będzie uznana za przyczynę obumarcia płodu. Na przykład trombofilie mogą być uważane za przyczynę niepowodzenia położniczego w przypadkach zawałów i niewydolności łożyska po wykluczeniu innych przyczyn. Wiązanie trombofilii z obumarciem płodu o dużej masie ciała przy braku dowodów na niewydolność łożyska jest pozbawione logiki.

Inne przyczyny

Istnieją też inne stany chorobowe rzadko powodujące obumarcie płodu. Jednym z najlepiej opisanych jest konflikt serologiczny. Zastosowanie immunoglobuliny anty RhD oraz udoskonalenie metod wykrywania niedokrwistości płodu znacząco zminimalizowały, lecz nie wyeliminowały ryzyka martwego urodzenia w wyniku tej choroby. Inną rzadką, choć istotną przyczyną martwego porodu jest uraz matki, który zwykle jest następstwem wypadku komunikacyjnego lub aktu przemocy i występuje częściej u nastoletnich ciężarnych.

Analiza obumarcia płodu z przyczyn niegenetycznych

W przypadku poszukiwania przyczyny niegenetycznej najbardziej użytecznym badaniem jest autopsja.³⁸ Precyzuje rozpoznanie w przypadku zakażenia, niedokrwistości i niedotlenienia. Przy ustalaniu przyczyn martwego porodu równie pomocne jest badanie histopatologiczne łożyska i najlepiej jeśli jest ono wykonane przez patologa wyspecjalizowanego w anatomopatologii perinatalnej. Rodzice rzadko odmawiają zgody na przeprowadzenie badania łożyska w odróżnieniu od autopsji. Jeśli rodzina sprzeciwia się badaniu z pobudek religijnych bądź innych, należy rozważyć pośmiertne badanie za pomocą rezonansu magnetycznego. W każdym przypadku zaleca się test Kleihauera-Betkego lub cytometrię przepływową, pośredni test Coombsa na obecność alloimmunizacji i badanie serologiczne w kierunku parwowirusy. Należy również rozważyć badanie

Zagadnienia kluczowe

- Zakażenie jako przyczynę martwego porodu można potwierdzić podczas autopsji płodu, w badaniu łożyska lub posiewach pobranych z tkanek płodu.
- Dobra kontrola glikemii matki z cukrzycą wyraźnie zmniejsza ryzyko obumarcia płodu.
- Przedporodowa ocena ilości krwinek płodowych w krążeniu matki zmniejsza ryzyko zgonu w konsekwencji krwotoku płodowo-matczynego.

w kierunku kiły oraz badanie toksykologiczne.

Inne badania diagnostyczne nie muszą być wykonywane w każdym przypadku (tab. 2).³⁸ Należy je jednak wykonać, jeśli dane wskazują na konkretne rozpoznanie. Na przykład badanie w kierunku APS i dziedzicznych trombofilii zaleca się jedynie w przypadkach istnienia dowodów na upośledzenie czynności łożyska (np. zawał i zakrzepica w łożysku).

Podobnie skriningu w kierunku chorób z grupy TORCH (*Toxoplasmosis, other infections, rubella, CMV, Herpes simplex virus*) zaleca się wyłącznie w przypadku klinicznego podejrzenia tych chorób lub danych skłaniających do autopsji w tym kierunku. Ocena jamy macicy zaleca się w przypadku przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, porodu przedwczesnego, nagłego odklejenia łożyska lub niewydolności szyjki macicy. Obecnie u kobiet bez objawów nie zaleca się skriningu w kierunku cukrzycy i chorób tarczycy.

Obumarcie płodu będące częstszym powikłaniem położniczym niesie ze sobą największe obciążenie emocjonalne. Wśród głównych przyczyn niegenetycznych wymienia się zakażenia matki i płodu, powikłania położnicze, takie jak odklejenie łożyska lub krwotok płodowo-matczyny oraz choroby matki. Najważniejszymi elementami diagnostyki niegenetycznych przyczyn martwego porodu pozostają autopsja perinatalna i badanie histopatologiczne łożyska.

Contemporary OB/GYN, Vol. 54, No. 12, December 2009, p. 35. Evaluation of fetal death from nongenetic causes.

PIŚMIENICTWO

- MacDorman MF, Munson ML, Kirmeyer S. Fetal and perinatal mortality, United States, 2004. *Natl Vital Stat Rep.* 2007;56(3):1-19.
- Goldenberg RL, Thompson C. The infectious origins of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(3):861-873.
- Hassan J, Connell J. Translational mini-review series on infectious disease: congenital cytomegalovirus infection: 50 years on. *Clin Exp Immunol.* 2007;149(2):205-210.
- Skjöldebrand-Sparre L, Tolfvenstam T, Papadogiannakis N, Wahren B, Broliden K, Nyman M. Parvovirus B19 infection: association with third-trimester intrauterine fetal death. *BJOG.* 2000;107(4):476-480.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Congenital syphilis—United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53(31):716-719.
- Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2008;47(4):554-566.
- Simpson LL. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death. *Semin Perinatol.* 2002;26(1):42-50.
- Cundy T, Gamble G, Townend K, Henley PG, MacPherson P, Roberts AB. Perinatal mortality in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2000;17(1):33-39.
- Macintosh MC, Fleming KM, Baily JA, 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. *BMJ.* 2006;333(7560):177.
- Beischer NA, Wein P, Sheedy MT, Steffen B. Identification and treatment of women with hyperglycaemia diagnosed during pregnancy can significantly reduce perinatal mortality rates. *Aust N Z Obstet Gynaecol.* 1996;36(3):239-247.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.
- Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol.* 2002;99(1):135-144.
- Fretts RC, Boyd ME, Usher RH, Usher HA. The changing pattern of fetal death, 1961–1988. *Obstet Gynecol.* 1992;79(1):35-39.
- Petersson K, Bremme K, Roger B, et al. Diagnostic evaluation of intrauterine fetal deaths in Stockholm 1998-99. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(4):284-292.
- Dodd JM, Robinson JS, Crowther CA, Chan A. Stillbirth and neonatal outcomes in South Australia, 1991-2000. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(6):1731-1736.
- Ogunyemi D, Jackson U, Buysse S, Risk A. Clinical and pathologic correlates of stillbirths in a single institution. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77(7):722-728.
- Incerpi MH, Miller DA, Samadi R, Settlege RH, Goodwin TM. Stillbirth evaluation: what tests are needed? *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(6):1121-1125.
- Laube DW, Schaubberger CW. Fetomaternal bleeding as a cause for „unexplained“ fetal death. *Obstet Gynecol.* 1982;60(5):649-651.
- Marións L, Thomassen P. Six cases of massive fetomaternal bleeding causing intra-uterine fetal death. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1991;70(1):85-88.
- Samadi R, Greenspoon JS, Gviazda I, Settlege RH, Goodwin TM. Massive fetomaternal hemorrhage and fetal death: are they predictable? *J Perinatol.* 1999;19(3):27-29.
- Rubod C, Derulle P, Le Gouff F, Tunes V, Fournier M, Subtil D. Long-term prognosis for infants after massive fetomaternal hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2007;110(2 pt 1):256-260.
- Sebring ES, Polesky HF. Fetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence, and clinical effects. *Transfusion.* 1990;30(4):344-357.
- Giacoia GP. Severe fetomaternal hemorrhage: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1997;52(6):372-380.
- Pelikan DM, Mesker WE, Scherjon SA, Kanhai HH, Tanke HJ. Improvement of the Kleihauer-Betke test by automated detection of fetal erythrocytes in maternal blood. *Cytometry B Clin Cytom.* 2003;54(1):1-9.
- Dziegiał MH, Nielsen LK, Berkowicz A. Detecting fetomaternal hemorrhage by flow cytometry. *Curr Opin Hematol.* 2006;13(6):490-495.
- Owen J, Stedman CM, Tucker TL. Comparison of predelivery versus postdelivery Kleihauer Betke stains in cases of fetal death. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(3):663-666.
- Alessandri LM, Stanley FJ, Garner JB, Newnham J, Walters BN. A case-control study of unexplained antepartum stillbirths. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(9):711-718.
- Pauli RM, Reiser CA. Wisconsin Stillbirth Service Program: II. Analysis of diagnoses and diagnostic categories in the first 1,000 referrals. *Am J Med Genet.* 1994;50(2):135-153.
- Horn LC, Langner A, Stiehl P, Wittekind C, Faber R. Identification of the causes of intrauterine death during 310 consecutive autopsies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;113(2):134-138.
- Collins JH. Umbilical cord accidents: human studies. *Semin Perinatol.* 2002;26(1):79-82.
- Carey JC, Rayburn WF. Nuchal cord encirclements and the risk of stillbirth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;69(2):173-174.
- Oyelese Y, Smulian JC. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol.* 2006;107(4):927-941.
- Rey E, Kahn SR, David M, Schrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet.* 2003;361(9361):901-908.
- Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al; Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TRE-ATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2005;132(2):171-196.
- Lockwood CJ, Silver RM. Coagulation disorders of pregnancy. In: Creasy RK, Resnick R, Iams J, Moore T, Lockwood CJ, eds. *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. In press.
- Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaal K, Grenner L, Luterkort M, Dahlbäck B. Activated protein C resistance (FV: Q506) and pregnancy. *Thromb Haemost.* 1999;81(4):532-537.
- Dizon-Townsend D, Miller C, Sibai B, et al; National Institute of Child and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol.* 2005;106(3):517-524.
- Silver RM, Varner MV, Reddy U, et al. Work-up of stillbirth: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(5):433-444.

ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 38

- Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cercelage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol.* 2005;106(1):181-189.
- Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaidis KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med.* 2007;357(5):462-469.

- Berghella V, Rust OA, Althuisius SM. Short cervix on ultrasound: Does indomethacin prevent preterm birth? *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(3):809-813.
- Sosa C, Althabe F, Belizán J, Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD003581.
- To MS, Skentou C, Liao AW, Cacho A, Nicolaidis KH. Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in the prediction of spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(3):200-203.

- Berghella V, Owen J, MacPherson C, et al. Natural history of cervical funneling in women at high risk for spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2007;109(4):863-869.
- Fox NS, Jean-Pierre C, Predanic M, Chasen ST. Short cervix: is a followup measurement useful? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(1):44-46.
- Bergelin I, Valentin L. Patterns of normal change in cervical length and width during pregnancy in nulliparous women: a prospective, longitudinal ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(3):217-222.