

ПОСМЕРТНАЯ МРТ ОЦЕНКА ДАВНОСТИ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИБЕЛИ ПЛОДА

Туманова У.Н., Быченко В.Г., Боровиков П.И., Щеголев А.И.

Важным моментом для выяснения причины внутриутробной гибели плода является установление времени его гибели. Определение давности гибели при аутопсийном исследовании проводят путем оценки выраженности процессов мацерации внешних покровов, внутренних органов и плаценты. Данное исследование сопряжено с рассечением тела и органов, а также с затратой времени на приготовление микропрепаратов.

Цель исследования. Изучить изменения органов и тканей погибшего плода в зависимости от давности его внутриутробной гибели при использовании посмертной МРТ.

Материал и методы. Работа основана на комплексном посмертном лучевом и патологоанатомическом исследовании тел 38 мертворожденных, родившихся на сроках гестации 22-40 недель. В зависимости от давности гибели плода все наблюдения были разделены на 8 групп. Посмертное МРТ исследование проводили до аутопсии в стандартных T1 и T2 режимах регистрации импульсных последовательностей на аппарате 3T Siemens Magnetom Verio (Германия). На полученных T1- и T2-взвешенных изображениях в сагиттальной проекции определяли интенсивность МР сигнала ткани печени, почки, головного мозга, бедренной мышцы, легкого, кожи в области бедра, передней брюшной стенки и лобно-теменной области головы, а также жидкости в плевральной полости и воздуха вблизи передней брюшной стенки. На основании полученных значений рассчитывали МРТ показатель мацерации (ПМ) по формуле: $ПМ = (T2_t / T1_t) \times (T1_{ж} / T2_{ж}) \times (T1_v / T2_v)$, где T1_t и T2_t – значения интенсивности сигнала изученной ткани (т), T1_ж и T2_ж – значения интенсивности сигнала жидкости (ж) в плевральной полости, T1_v и T2_v – значения интенсивности сигнала воздуха (в) вблизи передней брюшной стенки на T1- и T2-ВИ соответственно. Установление давности внутриутробной гибели проводили на основании записей в карте беременной, истории родов, а также результатов патологоанатомического исследования.

Результаты. В наблюдениях с антенатальной гибелью плода рассчитанные значения МРТ показателя мацерации зависели от исследуемой области (органа, ткани) плода и длительности времени, прошедшего от момента гибели до родов. Все изученные МРТ показатели мацерации внутренних органов и кожи лобно-теменной области головы имели значимые прямые связи со сроком давности внутриутробной гибели плода. На основании регрессионного анализа выведена формула определения давности внутриутробной гибели плода, выражающая свой результат в часах нахождения плода внутриутробно после гибели (давность внутриутробной гибели): $t = 16,87 + 95,38 \times ПМп^2 - 75,32 \times ПМп$, где ПМп - показатель мацерации ткани почки.

Заключение. Проведение посмертной МРТ позволяет провести объективную количественную оценку давности внутриутробной гибели плода, что способствует эффективному установлению звеньев танатогенеза мертворожденного. К преимуществам посмертной МРТ по сравнению с аутопсийным исследованием следует отнести неинвазивный характер исследования с возможностью архивирования и последующего многократного анализа томограмм, а также быстроту проведения МРТ анализа по сравнению с периодом времени, необходимым для проведения аутопсии и приготовления гистологических препаратов для микроскопического исследования..

Ключевые слова: внутриутробная гибель плода, мертворожденный, мацерация, посмертная МРТ, аутопсия, виртопсия.

Контактный автор: Туманова У.Н., e-mail: u.n.tumanova@gmail.com

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

Для цитирования: Туманова У.Н., Быченко В.Г., Боровиков П.И., Шеголев А.И. Посмертная МРТ оценка давности внутриутробной гибели плода. REJR 2020; 10(2):168-182. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-168-182.

Статья получена: 25.05.20

Статья принята: 07.07.20

POSTMORTEM MRI EVALUATION OF THE TIME OF INTRAUTERINE FETAL DEATH

Tumanova U.N., Bychenko V.G., Borovikov P. I., Shchegolev A.I.

Establishing the time of intrauterine fetal death is important for determining the cause of its death. At autopsy, the time of death is determined by evaluating the severity of maceration processes of the external integument, internal organs and placenta. This study involves dissection of the body and organs, as well as the time spent on preparation of micropreparations.

Purpose. To study changes in organs and tissues of a deceased fetus depending on the time of its intrauterine death when using post-mortem MRI.

Material and methods. The work had been base on a comprehensive post-mortem radiation and autopsy studies of the bodies of 38 stillborn babies who were born at gestational periods of 22-40 weeks. Depending on the time of fetal death, all observations were divided into 8 groups. Postmortem MRI study was performed in standard T1 and T2 modes on the 3T Siemens Magnetom Verio device (Germany) before autopsy. On T1- and T2-weighted images (WI) in the sagittal projection, we determined the MR signal intensity of the liver, kidney, brain, femoral muscle, lung, skin in the hip area, anterior abdominal wall and fronto-parietal area of the head, as well as fluid in the pleural cavity and air near the anterior abdominal wall. Based on the obtained values, we calculated the MRI maceration index (MI) according to the formula: $MI = (T2t / T1t) \times (T1f / T2f) \times (T1a / T2a)$, where T1t and T2t are the signal intensities of the studied tissue (t), T1f and T2f are the values of the signal intensity of the fluid (f) in the pleural cavity, T1a and T2a are the values of the intensity of the air signal (a) on T1- and T2-WI, respectively. The determination of the time of intrauterine death was carried out on the basis of the medical history of the pregnant woman, the history of childbirth, as well as the results of the pathological study.

Results. In observations with antenatal fetal death, the calculated MRI of the maceration index depended on the studied region (organ, tissue) of the fetus and the length of time that passed from the moment of death to childbirth. All MI of the internal organs and skin of the fronto-parietal region of the head had significant direct relationships with the statute of limitations of fetal death. Based on mathematical analysis, we derived the formula for determining the time of intrauterine death of the fetus, which expresses the result as the hours the fetus was found in utero after death (time of intrauterine death): $t = 16.87 + 95.38 \times MI_k^2 - 75.32 \times MI_k$, where MI_k - an indicator of maceration of kidney tissue.

Conclusion. The use of postmortem MRI allows making an objective quantitative assessment of the time of intrauterine death of the fetus, which contributes to the effective establishment of the links of the stillbirth. The advantages of post-mortem MRI over autopsy include the non-invasive nature of the study, the possibility of archiving and subsequent multiple analysis of tomograms, as well as the speed of MRI analysis compared with the time necessary for an autopsy and preparation of histological preparations for microscopic examination.

Keywords: intrauterine fetal death, stillborn, maceration, postmortem MRI, autopsy, virtopsy.

Corresponding author: Tumanova U.N., e-mail: u.n.tumanova@gmail.com

For citation: Tumanova U.N., Bychenko V.G., Borovikov P. I., Shchegolev A.I. Postmortem MRI evaluation of the time of intrauterine fetal death. REJR 2020; 10(2):168-182. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-168-182.

Received: 25.05.20

Accepted: 07.07.20

Мертворождение является самым неблагоприятным исходом беременности и родов, составляя во всем мире около 2,7 миллионов случаев в год [1]. Примечательно, что в странах с низким уровнем доходов показатели мертворождаемости (20-40 мертворождений на 1000 новорожденных) почти в 10 раз превышают таковые показатели стран с высокими доходами [2, 3]. В этой связи почти 98% всех мертворождений происходят в странах с низким и средним уровнем доходов [4, 5]. В Российской Федерации, по данным Росстата за 2012 год, было зарегистрировано 12142 мертворожденных (показатель мертворождаемости 6,34‰) [6]. При этом в качестве наиболее частой причины мертворождения фигурировала внутриутробная гипоксия, составившая 73,9% от всех случаев мертворождения [7]. В 2017 году в Российской Федерации зарегистрировано 9483 случаев мертворождения с показателем мертворождаемости 5,58‰, внутриутробная гипоксия отмечалась в 79,4% наблюдений [8].

Среди основных факторов риска внутриутробной гибели плода выделяют патологию самого плода, заболевания беременной, поражения плаценты, а также социально-экономические факторы [9-12]. Необходимо отметить, что большинство случаев мертворождения считаются предотвратимыми [3].

Важным моментом для выяснения причины гибели плода и соответственно мертворождения является установление момента его гибели. В основе определения давности внутриутробной гибели плода лежит оценка выраженности процессов мацерации внешних покровов, внутренних органов и плаценты [13, 14].

Термин мацерация отражает результат размягчения и дегенеративных изменений тканей плода под действием околоплодных вод после его антенатальной гибели. Перспективным методом оценки подобных изменений, а соответственно и давности внутриутробной гибели, может явиться посмертная магнитно-резонансная томография (МРТ), позволяющая проводить исследование органов и тканей без нарушения их целостности и перемещения жидкостей и крови [15-18].

Цель работы.

Изучить изменения органов и тканей погибшего плода в зависимости от давности его внутриутробной гибели при использовании посмертной МРТ.

Материал и методы.

В основу работы положено комплексное посмертное лучевое и патологоанатомическое исследование тел 38 мертворожденных, родившихся на сроках гестации 22-40 недель. В зависимости от давности гибели плода все наблю-

дения были разделены на 8 групп: группу 1 (контрольную группу) составили наблюдения интранатальной гибели плода (n=5), в группе 2 давность гибели не превышала 4 ч (n=6), в подгруппе 3 составила от 4 ч до 8 ч (n=6), в 4-й – 8-12 ч (n=2), в 5-й – 12-24 ч (n=4), в 6-й – 24-48 ч (n=7), в 7-й – 48-72 ч (n=3) и в 8-й – 3-7 дней (n=3).

Посмертное МРТ исследование проводили до аутопсии в стандартных T1 и T2 режимах регистрации импульсных последовательностей на аппарате 3T Siemens Magnetom Verio (Германия). Использовали следующие настройки аппарата: FoV(mm)=300, FA(°)180. Для T1 режима: Sl. Thickness (mm) = 0,9, TR (msec) = 1900, TE (msec) = 2,2, AT (min) = 06,11; для T2 - 1, 3200, 410, 05,06 соответственно. Анализ данных и обработку МРТ изображений проводили при помощи специализированного программного обеспечения Mугian Expert, Intrasure, Франция.

На полученных T1- и T2-взвешенных изображениях (ВИ) в сагиттальной проекции определяли интенсивность МР сигнала (ИС) ткани печени (участок правой доли печени без магистральных сосудов), почки (паренхима почки), головного мозга (лобная область больших полушарий), бедренной мышцы (верхняя треть задней группы мышц бедра), легкого (участок легкого без наличия крупно-сосудисто-бронхиальных элементов), кожи в области бедра, передней брюшной стенки и лобно-теменной области головы, а также ИС МР сигнала жидкости в плевральной полости и воздуха вблизи передней брюшной стенки. На основании полученных значений рассчитывали МРТ показатель мацерации (ПМ) по формуле:
$$ПМ = \frac{T2_t}{T1_t} \times \frac{T1_{ж}}{T2_{ж}} \times \frac{T1_v}{T2_v}$$
 где T1_t и T2_t - значения интенсивности сигнала изученной ткани (т), T1_ж и T2_ж - значения интенсивности сигнала жидкости (ж) в плевральной полости, T1_v и T2_v - значения интенсивности сигнала воздуха (в) вблизи передней брюшной стенки на T1- и T2-ВИ соответственно.

После проведения посмертного МРТ исследования выполнял патологоанатомическое вскрытие и сопоставление полученных результатов с данными проведенной посмертной МРТ. Установление давности внутриутробной гибели проводили на основании записей в карте беременной, истории родов, а также результатов патологоанатомического исследования. При комплексном патологоанатомическом исследовании тел плодов использовали общепринятые критерии макроскопических изменений (цвет и состояние кожи и внутренних органов, площадь десквамации эпидермиса, состояние и подвижность суставов) и микроскопических характеристик изменений внутренних органов и пла-

центры [19, 20].

Статистическую обработку количественных данных проводили с использованием программного пакета «Statistica 8.0». Рассчитывали среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), ошибку среднего (m). Взаимосвязь параметров изучали при помощи корреляционного анализа с вычислением коэффициентов корреляции. Силу связи оценивали по 3 степеням: сильная ($r \geq 0,7$), умеренная ($0,3 \leq r < 0,7$), слабая ($r < 0,3$). За статистически значимые принимали значения при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

После выполнения всего комплекса посмертных исследований (лучевое и патологоанатомическое) все наблюдения были разделены на соответствующие 8 групп. Формирование групп осуществлялось в соответствии с давностью внутриутробной гибели на основании записей в медицинской документации и результатов патологоанатомического вскрытия с последующим микроскопическим исследованием гистологических препаратов (рис. 1, 2)

При анализе результатов посмертного МРТ исследования плодов, органы и структуры тел плодов на T1- и T2-ВИ имели характерные для указанных импульсных последовательностей закономерности, однако визуальная картина имела различия в зависимости от давности внутриутробной гибели плода и характеризовалась главным образом потерей контрастности изображения внутренних органов и структур тела, а также потерей четкости их контуров (рис. 3). При этом значения интенсивности МР сигнала зависели от области измерения и давности смерти и варьировали в различных наблюдениях.

При анализе средних значений предложенного нами МРТ показателя мацерации (ПМ) внутренних органов в наблюдениях с интранатальной гибелью плодов (контрольная группа) наиболее высокое его значение было зарегистрировано в ткани головного мозга (рис. 4). Наиболее низкие значения ПМ, в 4,4 раза меньше показателей головного мозга, отмечались в ткани печени. При этом значения ПМ кожи в области бедра и головы не отличались друг от друга, но были ниже показателей кожи живота на 8,8% ($p > 0,05$).

В наблюдениях с антенатальной гибелью плода (группы 2-8) значения МРТ показателя мацерации зависели от исследуемого органа плода и длительности времени, прошедшего от момента гибели до родов.

Так, средние значения ПМ во всех внутренних органах, за исключением легких, в группе 2 с давностью внутриутробной гибели до 4 часов были на 2,3-12,5 % меньше соответствующих значений контрольной группы (рис. 4). В ткани легких значения ПМ превышали

контрольные показатели на 10,9% ($p < 0,05$). В наблюдениях группы 3, где давность гибели составляла 4-8 часов, значения ПМ в ткани легких, наоборот, были ниже соответствующих показателей как контрольной группы так и группы 2 на 9,1% и 18,0% соответственно. В других же внутренних органах значения ПМ превышали соответствующие показатели группы 1 (контроля) и 2. При дальнейшем увеличении продолжительности периода внутриутробной гибели плода отмечалось повышение средних значений ПМ в ткани внутренних органов. В ткани почки и легкого оно носило практически прогрессирующий характер с максимальным средним значением в группе 8 (давность внутриутробной гибели составляла порядка 7 дней), превышающим контрольный уровень в 3,6 раза ($p < 0,05$). В головном мозге, печени и бедренной мышце изменения имели волнообразный характер. При этом максимальные значения ПМ головного мозга отмечались в группе 6 с давностью гибели 24-48 часов, а в печени и бедренной мышце – в группе 8 с давностью гибели 7 дней.

Средние значения рассчитанного МРТ показателя мацерации кожных покровов также зависели от области исследования и длительности времени внутриутробной гибели плода (рис. 5). При этом динамика их изменений носила колебательный характер. Максимальные значения ПМ кожи в области живота и головы наблюдались в группе 8 с давностью гибели 7 дней, превышая показатели контрольной группы в 1,9 и 2,7 раза соответственно ($p < 0,05$). В то же время наиболее высокие, в 3,4 раза больше контрольного уровня ($p < 0,05$), средние значения ПМ кожи бедра отмечались в группе 6 с давностью гибели 24-48 часов.

Несмотря на волнообразный характер динамики изменений большинства изученных средних значений ПМ во внутренних органах и кожных покровах, нами был проведен корреляционный анализ между давностью гибели и рассчитанными значениями МРТ показателей мацерации в каждом наблюдении. Установление давности гибели было проведено в каждом наблюдении на основании комплексного макроскопического и микроскопического исследования тела погибшего плода и плаценты, а также записей в истории беременности и родов. Рассчитанные коэффициенты корреляций представлены в виде схемы на рис. 6, где отражены только значимые взаимосвязи ($p < 0,05$).

На рис. 6 наглядно видно, что все изученные нами МРТ показатели мацерации внутренних органов имели прямые связи со сроком давности внутриутробной гибели плода. При этом ПМ ткани почки характеризовались наличием сильной связи ($r = 0,7$, $p = 0,001$). Для всех других органов установлены прямые умеренные



Рис. 1 а (Fig. 1 a)



Рис. 1 б (Fig. 1 b)

Рис. 1. Фотографии.

Макроскопические характеристики мацерации тел мертворожденных при аутопсии. Давность внутриутробной гибели 1 час (а) и 7 суток (б).

Fig. 1. Photos.

Macroscopic characteristics of maceration of stillborn bodies during autopsy. The time of intrauterine death is 1 hour (a) and 7 days (b).

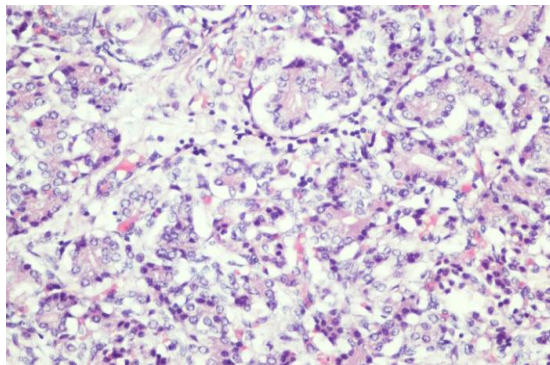


Рис. 2 а (Fig. 2 a)

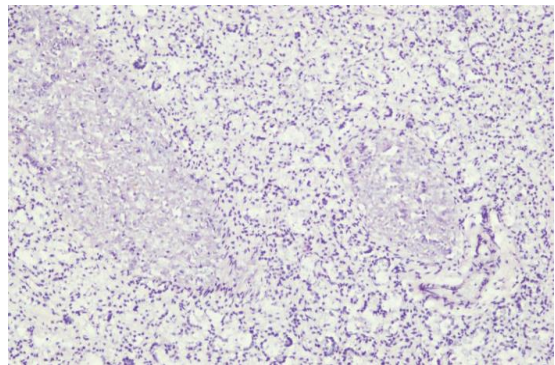


Рис. 2 б (Fig. 2 b)

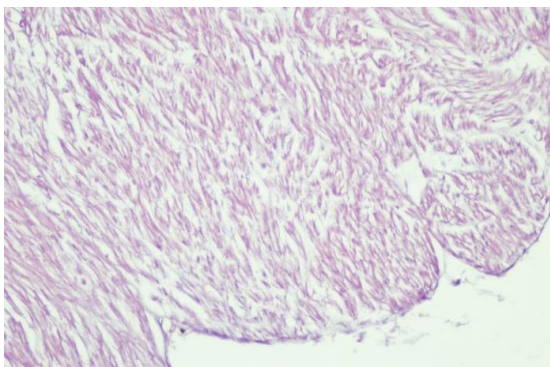


Рис. 2 в (Fig. 2 c)

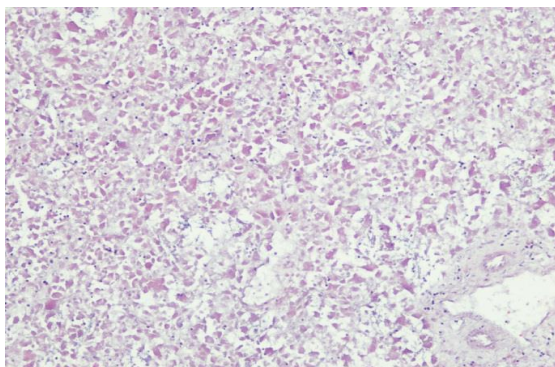


Рис. 2 г (Fig. 2 d)

Рис. 2. Гистологические микропрепараты.

Микроскопические изменения ткани поджелудочной железы (а), легкого (б), миокарда (в) и печени (г) тел мертворожденных. Давность внутриутробной гибели не менее 4 ч (а), 36 ч (б), 48 ч (в) и 96 ч (г). Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100 (а, г), ув. 200 (б, в).

Fig. 2. Histological micropreparations.

Microscopic changes in the tissue of the pancreas (a), lung (b), myocardium (c) and liver (d) of stillborn bodies. The time of intrauterine death: a - is not less than 4 hours, b - 36 hours, c - 48 hours, d - 96 hours. Stained with hematoxylin and eosin, x100 (a, d), x200 (b, c).

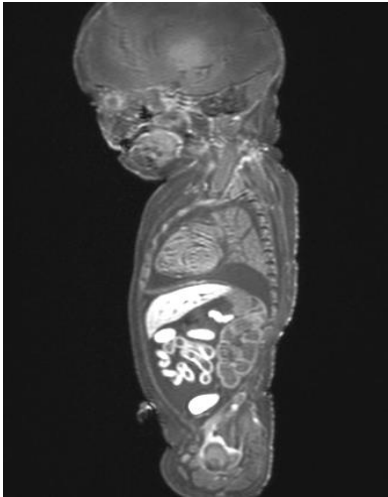


Рис. 3 а (Fig. 3 а)

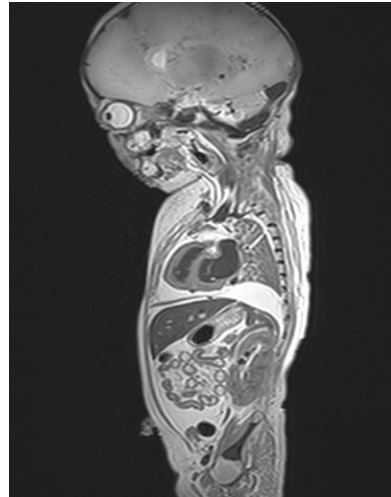


Рис. 3 б (Fig. 3 б)

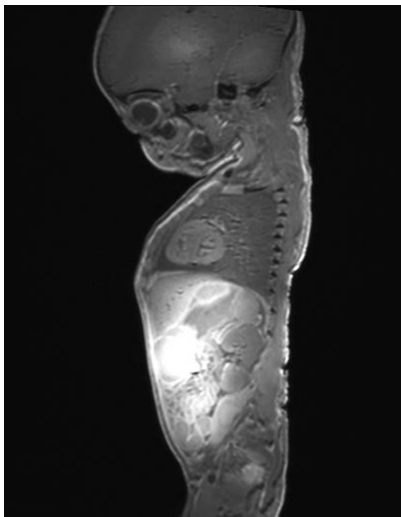


Рис. 3 в (Fig. 3 в)

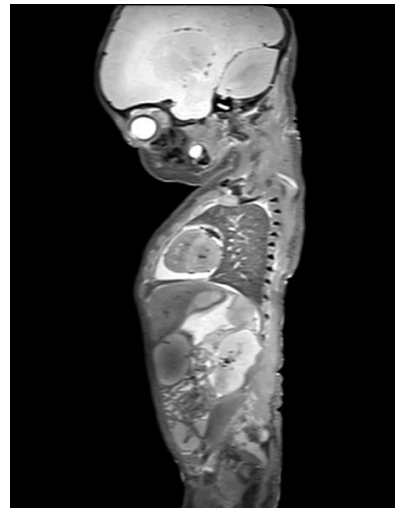


Рис. 3 г (Fig. 3 г)

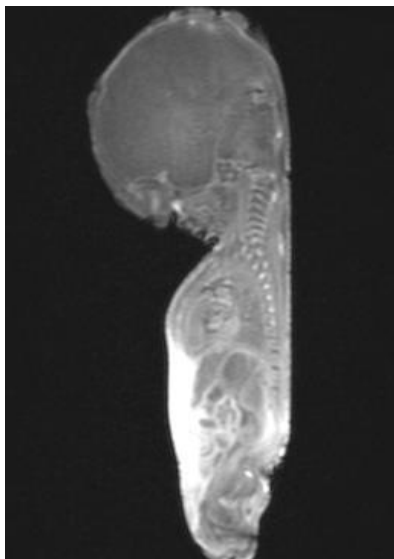


Рис. 3 д (Fig. 3 д)

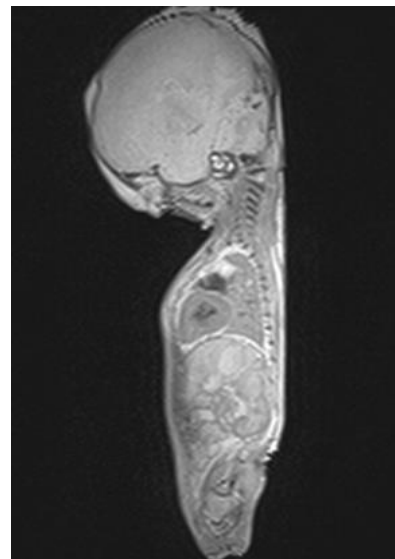


Рис. 3 е (Fig. 3 е)

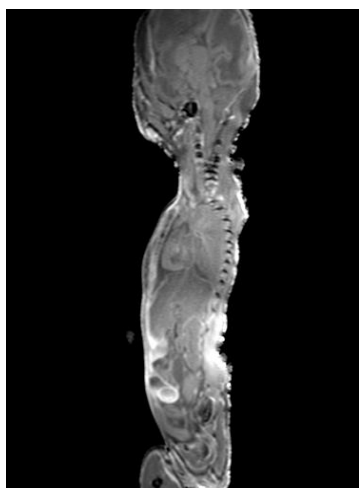


Рис. 3 ж (Fig. 3 g)

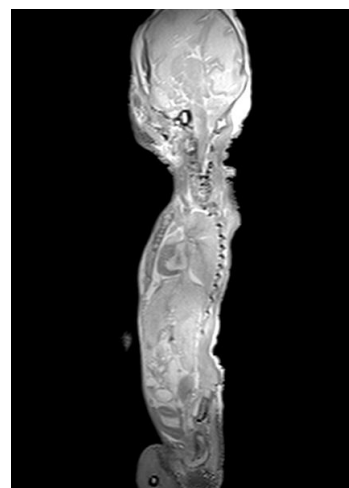


Рис. 3 и (Fig. 3 i)

Рис. 3. Посмертное МРТ исследование тел мертворожденных.

МР томограммы тел метрворожденных, сагиттальная проекция: а,в,д,ж - T1-ВИ, б,г,е,з - T2-ВИ.

а,б - тело плода, родившегося на гестационном сроке 33 недели, давность внутриутробной гибели - 2 часа, в,г - тело плода, гестационный срок 39 недель -, давность внутриутробной гибели - 29 часов, д,е - тело плода, гестационный срок - 30 недель, давность внутриутробной гибели - 60 часов, ж,з - тело плода, гестационный срок - 33 недели, давность внутриутробной гибели - 168 часов.

Fig. 3. Postmortem MRI examination of stillborn bodies.

MR tomograms, sagittal section: а,в,д,ж - T1-WI, б,г,е,з - T2-WI.

а, b - the body of the fetus, who was born at a gestational age of 33 weeks, the time of intrauterine death is 2 hours,

с, d - fetal body, gestational age - 39 weeks, time of intrauterine death - 29 hours,

е, f - fetal body, gestational age - 30 weeks, the limitation of intrauterine death - 60 hours,

g, i - fetal body, gestational age - 33 weeks, time of intrauterine death - 168 hours.

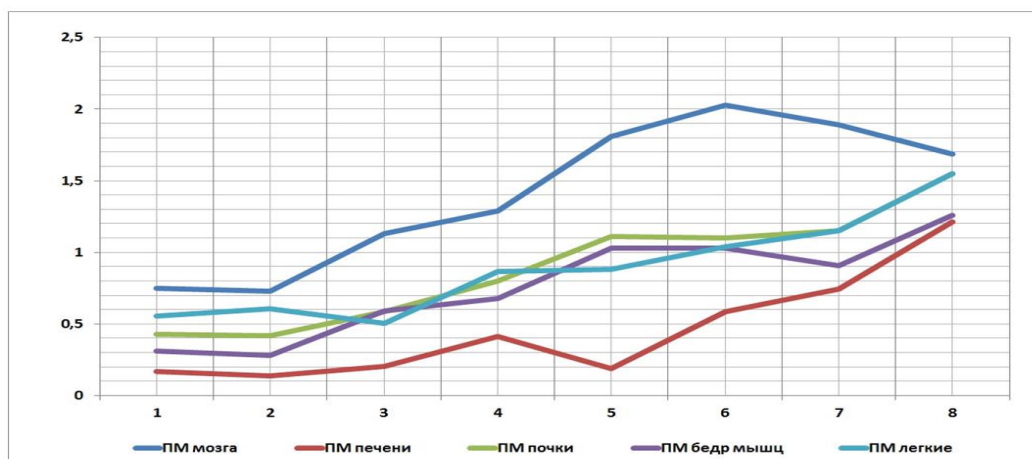


Рис. 4 (Fig. 4)

Рис. 4. Диаграмма.

Динамика изменений МРТ показателей мацерации во внутренних органах в зависимости от давности внутриутробной гибели плода. Ось абсцисс – номер группы, ось ординат – значение ПМ ткани исследуемого органа.

Fig. 4. Diagram.

The diagram of MRI indices of maceration in the internal organs, depending on the time of intrauterine death of the fetus. The abscissa axis - group number; the ordinate axis - MI value of the tissue of the studied organ.

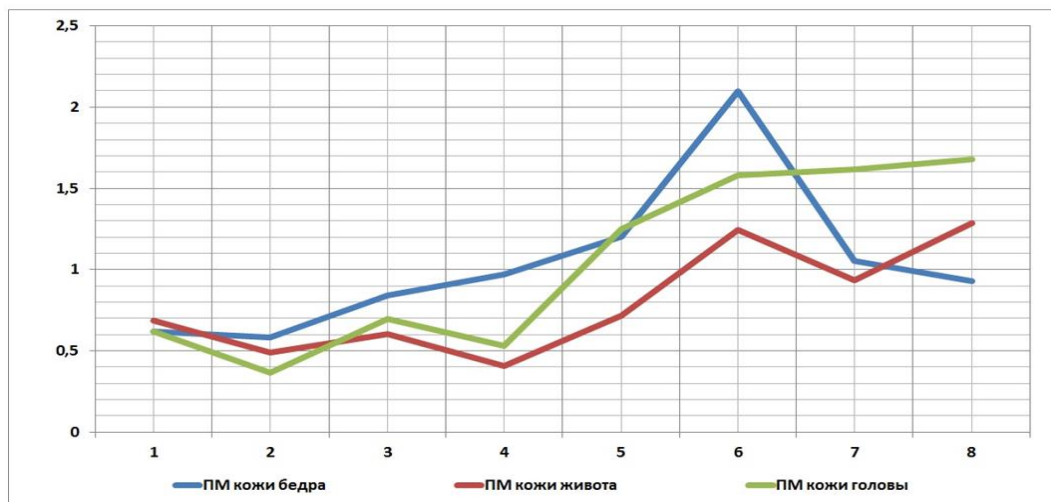


Рис. 5 (Fig. 5)

Рис. 5. Диаграмма.

Динамика изменений МРТ показателей мацерации кожных покровов в зависимости от давности внутриутробной гибели плода. Ось абсцисс – номер группы, ось ординат – значение ПМ кожи исследуемой области.

Fig. 5. Diagram.

Diagram of MRI indices of maceration of the skin, depending on the time of intrauterine death of the fetus. The abscissa axis - group number; the ordinate axis - MI value of the skin of the studied area.



Рис. 6 (Fig. 6)

Рис. 6. Схема.

Схема значимых корреляций давности внутриутробной гибели плода и МРТ показателей мацерации внутренних органов и кожных покровов. Толстая синяя стрелка – сильная прямая связь, тонкая голубая стрелка – умеренная прямая связь.

Fig. 6. Scheme.

Structure diagram of significant correlations of the time of intrauterine fetal death and MRI indices of maceration of internal organs and skin. The thick blue arrow is a strong direct connection; the thin blue arrow is a moderate direct connection.

связи: для ткани головного мозга ($r=0,5$, $p=0,001$), печени ($r=0,6$, $p=0,001$), легких ($r=0,4$, $p=0,004$) и бедренной мышцы ($r=0,5$, $p=0,002$). Среди изученных показателей мацерации кожных покровов только ПМ кожи лобно-теменной области головы имел прямую умеренную корреляцию ($r=0,5$, $p=0,001$) с морфологическими данными о давности гибели плода. Такие изменения, указывающие на увеличение значений ПМ внутренних органов, однозначно, указывают на единый механизм развивающихся изменений, в данном случае, прогрессировании процессов мацерации, т.е. обводнения органов. Отсутствие сильных и умеренных взаимосвязей давности внутриутробной гибели с МРТ ПМ кожных покровов в области живота и бедра, видимо, обусловлены развитием десквамации эпидермиса и соответственно невозможностью его объективной МРТ оценки.

В этой связи с целью однозначной МРТ оценки давности внутриутробной гибели плода нами был проведен математический анализ данных морфологического исследования о времени гибели и результатов МРТ исследования ткани почки, имеющих прямую сильную корреляцию с данными морфологии. В результате регрессионного анализа нами была рассчитана формула определения давности внутриутробной гибели плода, позволяющая определить продолжительность (в часах) периода нахождения

плода внутриутробно после гибели до родов: $t = 16,87 + 95,38 \times \text{ПМп}^2 - 75,32 \times \text{ПМп}$, где t – давность времени с момента гибели плода до родов (в часах), ПМп - показатель мацерации ткани почки. В основу данной формулы положено изменение интенсивностей МРТ сигнала ткани почки в зависимости от выраженности мацерации и значений ИС плевральной жидкости и воздуха на T2- и T1-ВИ соответственно.

В проведенном нами исследовании использование посмертной МРТ позволило провести количественную оценку изменений тканей и органов в условиях мацерации. На основании расчета оригинального МРТ показателя мацерации нами были изучены особенности изменений внутренних органов и кожных покровов мертворожденных в зависимости от давности внутриутробной гибели. Полученная в результате корреляционного и математического анализа формула позволяет уже до проведения патологоанатомического вскрытия сделать объективное заключение о давности гибели плода до родов, что, несомненно, существенным образом облегчает выяснение звеньев танатогенеза мертворожденного.

Положительным моментом в отношении выяснения причины гибели плода и мертворождения является, согласно статье 67 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», необходимость обязательного проведения патологоанатомического вскрытия тела мертвого ребенка. В этой связи, необходимо уточнить, что в Российской Федерации с 3 апреля 2012 года, согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27.12.2011 г. N 1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи», мертворождением считается момент отделения плода от организма матери посредством родов при сроке беременности 22 недели и более при массе тела новорожденного 500 грамм и более (или менее 500 грамм при многоплодных родах) или в случае, если масса тела ребенка при рождении неизвестна, при длине тела новорожденного 25 см и более при отсутствии у новорожденного признаков живорождения. Соответственно в случае мертворождения оформляется врачебное свидетельство о перинатальной смерти, сведения из которого о причине смерти и обусловивших ее состояниях составляют сведения Росстата. Рождение мертвого плода при сроке менее 22 недель и с меньшей массой трактуется как аборт (выкидыш), результаты патологоанатомического вскрытия которого не учитываются органами Росстата.

До 2012 года к мертворожденным относили новорожденных при сроке беременности 28 недель и более с массой тела 1000 г и более

или с длиной тела 35 см и более при неизвестной массе тела. Изменение медицинских критериев рождения закономерно отражается на сведениях государственной статистики как в отношении общего (и относительного) количества мертворожденных в стране и регионах, так и в отношении частоты причин мертворождения. Действительно, если в 2010 году абсолютное количество мертворожденных и показатель мертворождаемости в Российской Федерации составляли 8300 и 4,62‰ соответственно, то в 2012 году – 12142 и 6,34‰ соответственно [6]. Использование же разных критериев в различных странах диктует необходимость уточнения данного момента при проведении сравнительных анализов.

Касаясь причин смерти, следует отметить, что в наблюдениях мертворождения первое место занимает гипоксия, на втором месте находятся врожденные аномалии развития и на третьем - эндокринные, метаболические и другие нарушения, специфичные для перинатального периода [21, 22]. К сожалению, во врачебном свидетельстве о перинатальной смерти отсутствует графа (информация) о времени гибели: до родов или после родов. Однако такие сведения косвенно содержатся при указании в качестве причины смерти «внутриутробной гипоксии антенатальной» (P20.0 МКБ-10) и «гипоксии плода интранатальной» (P20.1 МКБ-10). Отсутствие подобных данных не позволяет провести полноценный статистический анализ причин антенатальной и интранатальной гибели и соответственно разработать принципы ведения беременности и родов при соответствующих патологиях.

Тем не менее, определение времени наступления смерти считается одним из важных моментов патологоанатомического вскрытия мертворожденного. Традиционным общепринятым методом оценки времени внутриутробной гибели плода является определение выраженности процессов мацерации. В качестве основных показателей процессов мацерации и аутолиза используют как макроскопические признаки (выраженность десквамации, изменение цвета кожи и внутренних органов, повышение подвижности суставов), так и микроскопические изменения органов и тканей (уменьшение количества клеток с базофильными ядрами) [19, 20].

Так, на основании цвета кожных покровов и площади десквамации (отслойки эпидермиса Н. Pinar и М. Iyigun выделяют пять степеней выраженности мацерации кожи [23]. Однако следует учитывать, десквамация эпидермиса может развиваться или увеличиться в размерах в результате механических воздействий на тело мертворожденного во время и/или после родов. Кроме того, на основании результатов исследо-

вания 141 мертворожденного с гестационным возрастом более 28 недель K.J. Gold с соавт. сделали заключение, что показатели мацерации кожных покровов соответствовали истинному времени гибели лишь в 22% наблюдений и могут быть использованы при давности гибели более 8 часов до родов [24].

Гистологические критерии давности внутриутробной гибели плода были разработаны еще в 1992 году D.R. Genest с соавт. [25]. На основании микроскопического исследования органов 100 мертворожденных и последующей проверки своих рекомендаций еще на 50 мертворожденных авторы предложили оценивать выраженность базофилии ядер клеток внутренних органов. При этом D.R. Genest с соавт. установили, что гистологические изменения были выражены в меньшей степени (как бы замедлялись) у плодов менее 25 недель гестации, и, наоборот, выражены в большей степени (ускорялись) у плодов более 35 недель гестации, а также при водянке плода и в наблюдениях, где продолжительность периода между рождением и вскрытием составляла более 24 часов [25].

Помимо микроскопического исследования внутренних органов D.R. Genest проанализировал и гистологические изменения плаценты у 71 мертворожденного, на основании чего также предложил критерии определения давности внутриутробной гибели плода [26]. Подобное заключение подчеркивает необходимость тщательного морфологического исследования плаценты не только при мертворождении, но и для выяснения ее патологии и прогноза развития живорожденного [27].

На основании нашего собственного опыта считаем, что микроскопическое изучение гистологических препаратов внутренних органов плода и плаценты, действительно, является наиболее четким методом определения давности внутриутробной гибели плода. Однако микроскопическая оценка гистологических препаратов микропрепаратов возможна лишь после их приготовления, то есть через несколько дней после проведения аутопсии.

В этой связи, следует подчеркнуть, что последние годы характеризуются прогрессирующим увеличением количества посмертных лучевых исследований как при патологоанатомическом вскрытии, так и судебно-медицинской экспертизе трупа как в европейских странах, так и в России. В литературе имеются многочисленные публикации, свидетельствующие о высокой эффективности посмертного лучевого выявления поражений и патологических процессов, в том числе у погибших новорожденных и младенцев [28, 29].

При этом ряд авторов отмечает, что наличие мацерации существенным образом нивели-

рует картину гетерогенности структур головного мозга при МРТ, в частности, серого и белого вещества больших полушарий и мозжечка, а также демонстрирует снижение интенсивности МРТ сигнала в структурах внутренней капсулы [30-32]. В этой связи такие наблюдения даже не включались в основное исследование [31, 32]. По данным S. Shelmerdine с соавт. [33] именно мацерация является основным фактором, снижающим эффективность УЗИ погибших плодов и новорожденных, особенно для выявления патологии головного мозга и сердца.

Несмотря на большой спектр изучения патологии при посмертных лучевых исследованиях, целенаправленному анализу процессов мацерации при помощи лучевых методов исследования посвящено лишь несколько работ. По данным PJ Lally с соавт. развитие мацерации сопровождалось увеличением времени T2 релаксации в легких и печени: у плодов с признаками мацерации 3 и 4 степени наблюдались большие значения по сравнению с теми, где имелась мацерация 1 и 2 степени [34]. Медиана значений времени T2 релаксации в легких и печени составляла соответственно 142 мс и 110 мс при 3-4 степени мацерации и 82 мс и 50 мс при 1-2 степени [35]. При этом показатели времени релаксации T2 в легких и печени имели отрицательные корреляции с гестационным возрастом плода на момент гибели, то есть плоды, погибшие на более ранних сроках гестации, в большей степени подвергались процессам мацерации, что необходимо учитывать при оценке выраженности мацерации [34].

S. Addison с соавт. при исследовании тел 75 погибших плодов отметили высокую корреляцию ($R=0,93$) между посмертной МРТ оценкой признаков мацерации и результатами аутопсии [36]. Высокие значения коэффициентов корреляции наблюдались также между выраженностью мацерации и МРТ показателями выраженности гидроторакса ($R=0,93$), асцита ($R=0,84$) и подкожных отеков ($R=0,83$). В то же время, по заключению авторов, ни один из МРТ показателей не коррелировал с давностью внутриутробной гибели плода.

Оригинальный подход для посмертной МРТ оценки степени мацерации был использован P. Montaldo с соавт. [37]. Авторы использовали оригинальную полуколичественную шкалу выраженности мацерации в 6 внутренних органах и областях тела, а также оценивали время релаксации МР сигнала в области печени и легких в T2 режиме исследования. На основании проведенных исследований P. Montaldo с соавт. показали высокий коэффициент корреляции ($r=0,93$) между МРТ и морфологическими показателями выраженности мацерации [37]. Согласно использованной шкале выраженности мацерации, значения МРТ показателя степени

мацерации более 4,5 баллов соответствовали морфологическим признакам умеренной и выраженной мацерации.

О наличии значимой положительной корреляции между длительностью посмертного периода и показателями коэффициента диффузии в ткани легких при диффузионно-взвешенной МРТ свидетельствуют и данные О.Ж. Артурса с соавт. [38]. В основе повышения значений коэффициента диффузии в легких лежат, по мнению авторов [38], посмертные изменения в виде экстравазации жидкой части крови в окружающие ткани. Следует также отметить, что в результате многофакторного регрессионного анализа значений измеряемого коэффициента диффузии в ткани миокарда, селезенки, коркового слоя почек, печени и поясничной мышцы при посмертной диффузионно-взвешенной МРТ установлено наличие значимых его взаимосвязей с выраженностью процессов мацерации [39]. Однако для оценки выраженности мацерации авторами использовалась оригинальная ее градация: отсутствие (0 баллов), умеренная (1) и выраженная (2), позволяющая судить только о степени ее выраженности, но не конкретном времени наступления гибели плода.

Целью нашего исследования являлась количественная оценка давности внутриутробной гибели плода, измеряемая в часах и наиболее удобная для посмертного анализа тел мертворожденных. В этой связи нами была проведена количественная оценка интенсивностей МР сигнала в тканях и органах. В нашем исследовании был использован расчёт предложенного нами так называемого показателя мацерации (ПМ), представляющего собой соотношение интенсивности МР сигнала исследуемой области тела (кожных покровов и внутренних органов тел погибших плодов), плевральной жидкости и воздуха на T2- и T1 взвешенных изображениях соответственно. Именно расчет соотношений, по мнению С.С. Багненко с соавт., позволяет максимально корректно нивелировать изменения интенсивности МР сигнала, обусловленные удаленностью от изоцентра аппарата, неоднородностью магнитного поля, физическими характеристиками соседних тканей [40].

В качестве объектов исследования нами были взяты органы и ткани, наиболее подверженные процессам мацерации и аутолиза. Согласно данным литературы, именно мацерация кожных покровов и изменения структуры клеток внутренних органов используются в качестве показателей давности внутриутробной гибели при патологоанатомическом вскрытии [20]. К сожалению, изменения МР показателей кожных покровов в отличие от макроскопических характеристик не показали свою высокую эффективность для оценки давности гибели

плода. Данное обстоятельство, на наш взгляд, связано с тем, что при аутопсии степень мацерации оценивается макроскопически по выраженности (протяженности) процессов десквамации эпидермиса, при этом данный параметр не определяется при МРТ исследовании. В то же время выявленные нами изменения интенсивностей МР сигнала и соответственно рассчитанные так называемые показатели мацерации внутренних органов показали значимые прямые корреляции с длительностью посмертного периода плода до родов. Наиболее сильная прямая корреляция установлена нами для МРТ показателя мацерации ткани почек, что явилось основанием для расчета формулы количественной оценки давности внутриутробной гибели плода, выражающейся в часах посмертного периода.

Проведенное нами исследование показало высокую эффективность проведения посмертных лучевых исследований для объективной оценки состояния внутренних органов. Ранее нами уже было доказано, что для выявления изменений органов и тканей тел погибших плодов, мертворожденных и умерших новорожденных целесообразней использовать МРТ [29]. Именно проведение посмертной МРТ плодов и новорожденных в отличие от тел взрослых пациентов позволяет более наглядно визуализировать и соответственно диагностировать патологию легких, включая их гипоплазию и врожденную пневмонию [41-43, 44]. Благодаря применению посмертной МРТ, нами были разработаны дифференциально-диагностические критерии мертворождения и смерти новорожденного [45]. На основании данных виртопсии были разработаны диагностические МРТ критерии анасарки и неиммунной водянки плода [46, 47].

Заключение.

Проведение посмертной МРТ позволяет провести объективную количественную оценку давности внутриутробной гибели плода, что способствует эффективному установлению звеньев танатогенеза мертворожденного. К преимуществам посмертной МРТ по сравнению с аутопсийным исследованием следует отнести неинвазивный характер исследования с возможностью архивирования и последующего многократного анализа томограмм, а также быстроту проведения МРТ анализа по сравнению с периодом времени, необходимым для проведения аутопсии и приготовления микроскопического исследования гистологических препаратов при аутопсии.

Исследование одобрено комитетом по этике ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 25 от 22.06.2012).

Источник финансирования и конфликт

интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и

конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список Литературы:

- Lawn J.E., Blencowe H., Pattinson R., Cousens S., Kumar R., Ibiebele I. et al. Stillbirths: Where? When? Why? How to make the data count? *Lancet*. 2011; 377: 1448-1463. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62187-3
- 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): 141-1453. doi: 10.1111/1471-0528.12995
- McClure E.M., Saleem S., Goudar S.S., Moore J.L., Garces A., Esamai F. et al. Stillbirth rates in low-middle income countries 2010 - 2013: a population-based, multi-country study from the Global Network. *Reprod Health*. 2015; 12 (Suppl 2): S7. doi: 10.1186/1742-4755-12-S2-S7.
- Cousens S., Blencowe H., Stanton C., Chou D., Ahmed S., Steinhardt L. et al. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2009 with trends since 1995: a systematic analysis. *Lancet* 2011, 377:1319-1330. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62310-0
- McClure E.M., Pasha O., Goudar S.S., Chomba E., Garces A., Tshefu A. et al. Global Network Investigators. Epidemiology of stillbirth in low-middle income countries: a Global Network Study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011; 90: 1379-1385. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01275.x
- Щеголев А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П., Фролова О.Г. Сравнительный анализ мертворождаемости в Российской Федерации в 2010 и 2012 г. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015; 3: 58-62.
- Щеголев А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П., Фролова О.Г. Гипоксия как причина мертворождаемости в Российской Федерации. *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*. 2014; 3: 96-98.
- Туманова У.Н., Шувалова М.П., Щеголев А.И. Региональные особенности мертворождения в результате гипоксии. *Актуальные вопросы производства судебно-медицинской экспертизы новорожденных и детей*. Под ред. Е.В. Любовцевой. Чебоксары, 2019; 85-91.
- Lawn J.E., Blencowe H., Waiswa P., Amouzou A., Mathers C., Hogan D. et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration to-wards 2030. *Lancet*. 2016; 387(10018): 587-603. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00837-5
- Туманова У.Н., Щеголев А.И. Поражения плаценты в генезе мертворождения (обзор литературы). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017; 3-1: 77-81.
- Туманова У.Н., Шувалова М.П., Щеголев А.И. Болезни матери в генезе мертворождения. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017; 10-1: 64-68.
- Щеголев А.И., Серов В.Н. Клиническая значимость поражений плаценты. *Акушерство и гинекология*. 2019; 3: 54-62. doi: 10.18565/aig.2019.3.54-62
- Moore I.E. *Macerated stillbirth. Fetal and neonatal pathology*. Fourth ed. Eds. J.W. Keeling, T.Y. Khong. Springer-Verlag London Limited, 2007; 224-239.
- Павлов К.А., Дубова Е.А., Бурдули Г.М., Талалаев А.Г., Щеголев А.И. Мацерация плода. *Акушерство и гинекология*. 2012; 2: 115-119.
- Thali M.J., Yen K., Schweizer W., Vock P., Boesch C., Ozdoba C. et al. Virtopsy, a new imaging horizon in forensic pathology: virtual autopsy by postmortem multislice tomography (MSCT) and magnetic resonance imaging (MRI) a feasibility study. *J. Forensic Sci*. 2003; 48: 386-403.
- Addison S, Arthurs OJ, Thayyil S. Post-mortem MRI as an alternative to non-forensic autopsy in fetuses and children: from research into clinical practice. *Br J Radiol*. 2014; 87: 20130621. doi: 10.1259/bjr.20130621
- Туманова У.Н., Щеголев А.И. Посмертная магнитно-резонансная томография плодов и новорожденных. *Медицинская визуализация*. 2015; 5: 128-136.
- Туманова У.Н., Щеголев А.И. Лучевая визуализация неспецифических посмертных изменений сердечно-сосудистой системы. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2016. Т. 59. № 5. С. 59-63. DOI: 10.17116/sudmed2016595559-63.
- Gilbert-Barness E., Spicer D.E., Steffensen T.S. *Handbook of Pediatric Autopsy Pathology*, NY et al. NY: Springer Science+Business Media, 2014; 675-705.
- Щеголев А.И., Туманова У.Н., Ляпин В.М. Патолого-анатомическая оценка давности внутриутробной гибели плода. *Архив патологии*. 2017; 6: 60-65. doi: 10.17116/patol201779660-65
- Щеголев А.И., Павлов К.А., Дубова Е.А., Фролова О.Г. Мертворождаемость в субъектах Российской Федерации в 2010 году. *Архив патологии*. 2013; 2: 20-24.
- Щеголев А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П., Фролова О.Г. Врожденные аномалии как причина мертворождения. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 10-2: 263-267.
- Pinar H., Iyigun M. Comparison of stillborn birth weights and postmortem weights. *Pediatr. Dev. Pathol*. 2010; 13: 442-446. doi: 10.2350/09-07-0679-OA.1
- Gold K.J., Abdul-Mumin A-R.S., Boggs M.E., Opore-Addo H.S., Lieberman R.W. Assessment of «fresh» versus «macerated» as accurate markers of time since intrauterine fetal demise in low-income countries. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014; 125(3): 223-227. doi:10.1016/j.ijgo.2013.12.006
- Genest D.R., Williams M.A., Greene M.F. Estimating the time of death in stillborn fetuses: I. Histologic evaluation of fetal organs; an autopsy study of 150 stillborns. *Obstet Gynecol*. 1992; 80 (4): 575-584.
- Genest D.R. Estimating the time of death in stillborn fetuses: II. Histologic evaluation of the placenta; a study of 71 stillborns. *Obstet Gynecol/* 1992; 80 (4): 585-592.
- Щеголев А.И. Современная морфологическая классификация поврежденных плаценты. *Акушерство и гинекология*. 2016; 4: 16-23. doi: 10.18565/aig.2016.4.16-23.
- Arthurs O.J., van Rijn R.R., Sebire N.J. Current status of paediatric post-mortem imaging: an ESPR questionnaire-based survey. *Pediatr. Radiol*. 2014; 44: 244-251. doi

10.1007/s00247-013-2827-6

29. Туманова У.Н., Щеголев А.И. Возможности и ограничения виртуальной аутопсии в неонатологии. *REJR*. 2017; 7 (1): 20-33. doi:10.21569/2222-7415-2017-7-1-20-33.

30. Cohen M.C., Paley M.N., Griffiths P.D., Whitby E.H. Less invasive autopsy: benefits and limitations of the use of magnetic resonance imaging in the perinatal postmortem // *Pediatr. Dev. Pathol*. 2008; 11: 1-9. doi: 10.2350/07-01-0213.1

31. Victoria T., Capilla E., Chauwin N.A., Johnson A.M., Kramer S.S., Epelman M. MR evaluation of fetal demise. *Pediatr Radiol*. 2011; 41: 884-889. doi 10.1007/s00247-011-1995-5

32. Thayyil S., De Vita E., Sebire N.J., Bainbridge A., Thomas D., Gunny R. et al. Post-mortem cerebral magnetic resonance imaging T1 and T2 in fetuses, newborns and infants. *Eur. J. Radiol*. 2012; 81 (3): e232-e238. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.01.105

33. Shelmerdine S.C., Langan D., Mandalia U., Sebire N.J., Arthurs O.J. Maceration determines diagnostic yield of fetal and neonatal whole body post-mortem ultrasound. *Prenat Diagn*. 2020; 40(2): 232-243. doi: 10.1002/pd.5615.

34. Lally P.J., Arthurs O., Addison S., Alavi, Sebire N.J., Taylor A. et al. Estimating maceration severity using whole body A magnetic resonance T2 relaxometry. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014; 99: A92-A93. doi: 10.1136/archdischild-2014-306576.264

35. Lally P.J., Arthurs O.J., Addison S., Sebire N.J., Alavi A., Taylor A.M. et al. Can we use T2 relaxometry MRI to assess post-mortem maceration in fetuses and neonates? *J. Forens. Radiol. Imag*. 2014; 2: 99. doi: 10.1016/j.jofri.2014.02.017

36. Addison S., Arthurs O., Lally P., Taylor A.M., Afshin A., Sebire N.J. et al. Assessment of fetal maceration at PMMR. *J. Forens. Radiol. Imag*. 2014; 2: 99. doi:10.1016/j.jofri.2014.02.016

37. Montaldo P., Addison S., Oliveira V., Lally P.J., Taylor A.M., Sebire N.J. et al. Quantification of maceration changes using post mortem MRI in fetuses. *BMC Med. Imag*. 2016; 16: 34. doi:10.1186/s12880-016-0137-9

38. Arthurs O.J., Price G.C., Carmichael D.W., Jones R., Norman W., Taylor A.M. et al. Diffusion-weighted perinatal postmortem magnetic resonance imaging as a marker of postmortem interval. *Eur Radiol*. 2015; 25 (5): 1399-1406. doi: 10.1007/s00330-014-3525-y

39. Shelmerdine S.C., Main C., Hutchinson J.C., Langan D.,

Sebire N.J., Arthurs O.J. The use of whole body diffusion-weighted post-mortem magnetic resonance imaging in timing of perinatal deaths. *Int. J. Legal. Med*. 2018; 132 (6): 1735-1741. doi: 10.1007/s00414-018-1906-5

40. Базненко С.С., Труфанов Г.Е., Резванцев М.В., Савченко Ю.Н. Методика количественного анализа динамики накопления контрастирующего препарата (в сосудистые фазы сканирования) при многофазной магнитно-резонансной томографии пациентов с опухолевыми и опухолеподобными поражениями печени. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2012; 1(37): 182-187.

41. Туманова У.Н., Серова Н.С., Быченко В.Г., Щеголев А.И. Возможности посмертных лучевых исследований для оценки поражений легких. *REJR*. 2018; 8(2): 198-221. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-2-198-221.

42. Туманова У.Н., Ляпин В.М., Буров А.А., Щеголев А.И., Дегтярёв Д.Н. Посмертная характеристика гипоплазии легких при диафрагмальной грыже: МРТ - патоморфологические сопоставления. *Медицинская визуализация*. 2017; 4: 132-142.

43. Tumanova U.N., Lyapin V.M., Burov A.A., Shchegolev A.I., Sukhikh G.T. The possibility of postmortem magnetic resonance imaging for the diagnostics of lung hypoplasia. *Bull. Exper. Biol. Med*. 2018; 165 (2): 288-291. doi: 10.1007/s10517-018-4150-6

44. Туманова У.Н., Ляпин В.М., Быченко В.Г., Щеголев А.И., Сухих Г.Т. Посмертная МРТ для диагностики врожденной пневмонии. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2016; 4: 48-55.

45. Tumanova U.N., Lyapin V.M., Bychenko V.G., Shchegolev A.I., Sukhikh G.T. Potentialities of postmortem magnetic resonance imaging for identification of live birth and stillbirth. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2019; 167(6): 823-826. doi: 10.1007/s10517-019-04631-9

46. Tumanova U.N., Lyapin V.M., Bychenko V.G., Shchegolev A.I., Sukhikh G.T. Possibilities of postmortem magnetic resonance imaging for evaluation of anasarca in newborns. *Bull Exp Biol Med*. 2019; 166 (5): 671-675. doi: 10.1007/s10517-019-04415-1.

47. Туманова У.Н., Ляпин В.М., Быченко В.Г., Серова Н.С., Щеголев А.И. Посмертная МРТ характеристика неиммунной водянки плода. *REJR* 2018; 8(4): 172-183. doi:10.21569/2222-7415-2018-8-2-172-183.

References:

1. Lawn J.E., Blencowe H., Pattinson R., Cousens S., Kumar R., Ibiebele I. et al: Stillbirths: Where? When? Why? How to make the data count? *Lancet*. 2011; 377: 1448-1463. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62187-3

2. 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): 141-1453. doi: 10.1111/1471-0528.12995

3. McClure E.M., Saleem S., Goudar S.S., Moore J.L., Garces A., Esamai F. et al. Stillbirth rates in low-middle income countries 2010 - 2013: a population-based, multi-country study from the Global Network. *Reprod Health*. 2015; 12 (Suppl 2): S7. doi: 10.1186/1742-4755-12-S2-S7.

4. Cousens S., Blencowe H., Stanton C., Chou D., Ahmed S., Steinhardt L. et al: National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2009 with trends since 1995: a systematic analysis. *Lancet* 2011, 377:1319-1330. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62310-0

5. McClure E.M., Pasha O., Goudar S.S., Chomba E., Garces A., Tshefu A. et al: Global Network Investigators. Epidemiology of stillbirth in low-middle income countries: a Global Network Study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011; 90: 1379-1385. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01275.x

6. Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Shuvalova M.P., Frolova O.G. Comparative analysis of stillbirth rates in the Russian Federation in 2010 and 2012. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015; 3: 58-62 (in Russian).

7. Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Shuvalova M.P., Frolova O.G. Hypoxia as a cause of stillbirth in the Russian Federation. *Zdorove, demografiya, ekologiya finno-ugorskih narodov*. 2014; 3: 96-98 (in Russian).
8. Tumanova U. N., Shuvalova M. P., Shchegolev A. I. Regional features of stillbirth as a result of hypoxia. *Aktualnyie voprosyi proizvodstva sudebno-meditsinskoy ekspertizy novorojdennyih i detey*. Ed. E. V. Lyubovtseva. *Cheboksary*, 2019; 85-91 (in Russian).
9. Lawn J.E., Blencowe H., Waiswa P., Amouzou A., Mathers C., Hogan D. et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration to-wards 2030. *Lancet*. 2016; 387(10018): 587-603. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00837-5
10. Tumanova U.N., Shchegolev A.I. Placental lesions as the cause of stillbirth (review). *Mejdunarodnyiy jurnal prikladnyih i fundamentalnyih issledovaniy*. 2017; 3-1: 77-81 (in Russian).
11. Tumanova U.N., Shuvalova M.P., Shchegolev A.I. Maternal diseases in the genesis of stillbirth. *Mejdunarodnyiy jurnal prikladnyih i fundamentalnyih issledovaniy*. 2017; 10-1: 64-68 (in Russian).
12. Shchegolev A.I. Serov V.N. Clinical significance of placental lesions. *Obstetrics and Gynecology/Akusherstvo i ginekologiya*. 2019; 3: 54-62. doi: 10.18565/aig.2019.3.54-62 (in Russian).
13. Moore I.E. Macerated stillbirth. *Fetal and neonatal pathology*. Fourth ed. Eds. J.W. Keeling, T.Y. Khong. Springer-Verlag London Limited, 2007; 224-239.
14. Pavlov K.A., Dubova E.A., Bburduli G.M., Talalayev A.G., Shchegolev A.I. Fetal maceration. *Obstetrics and Gynecology/Akusherstvo i ginekologiya*. 2012; 2: 115-119 (in Russian).
15. Thali M.J., Yen K., Schweizer W., Vock P., Boesch C., Ozdoba C. et al. Virtopsy, a new imaging horizon in forensic pathology: virtual autopsy by postmortem multislice tomography (MSCT) and magnetic resonance imaging (MRI) a feasibility study. *J. Forensic Sci*. 2003; 48: 386-403.
16. Addison S, Arthurs OJ, Thayyil S. Post-mortem MRI as an alternative to non-forensic autopsy in foetuses and children: from research into clinical practice. *Br J Radiol*. 2014; 87: 20130621. doi: 10.1259/bjr.20130621
17. Tumanova U.N., Shchegolev A.I. Postmortem magnetic resonance tomography of fetuses and newborns. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2015; 5: 128-136 (in Russian).
18. Tumanova U.N., Shchegolev A.I. Radio-visualization of non-specific postmortem changes in the cardiovascular system. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2016; 5: 59-63. doi: 10.17116/sudmed2016595559-63 (in Russian).
19. Gilbert-Barness E., Spicer D.E., Steffensen T.S. *Handbook of Pediatric Autopsy Pathology*, NY et al. NY: Springer Science+Business Media, 2014; 675-705.
20. Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Lyapin V.M. Pathological estimation of the time of fetal death. *Arhiv patologii*. 2017; 6: 60-65. doi: 10.17116/patol201779660-65 (in Russian).
21. Shchegolev A. I., Pavlov K. A., Dubova E. A., Frolova O. G. Stillbirth rate in the regions of the Russian Federation in 2010. *Arhiv patologii*. 2013; 2: 20-24 (in Russian).
22. Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Shuvalova M.P., Frolova O.G. Congenital anomalies as a cause stillbirths. *Mejdunarodnyiy jurnal prikladnyih i fundamentalnyih issledovaniy*. 2017; 10-2: 263-267 (in Russian).
23. Pinar H., Iyigun M. Comparison of stillborn birth weights and postmortem weights. *Pediatr. Dev. Pathol*. 2010; 13: 442-446. doi: 10.2350/09-07-0679-OA.1
24. Gold K.J., Abdul-Mumin A.R.S., Boggs M.E., Opore-Addo H.S., Lieberman R.W. Assessment of «fresh» versus «macerated» as accurate markers of time since intrauterine fetal demise in low-income countries. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014; 125(3): 223-227. doi:10.1016/j.ijgo.2013.12.006
25. Genest D.R., Williams M.A., Greene M.F. Estimating the time of death in stillborn fetuses: I. Histologic evaluation of fetal organs; an autopsy study of 150 stillborns. *Obstet Gynecol*. 1992; 80 (4): 575-584.
26. Genest D.R. Estimating the time of death in stillborn fetuses: II. Histologic evaluation of the placenta; a study of 71 stillborns. *Obstet Gynecol*/ 1992; 80 (4): 585-592.
27. Shchegolev A. I. Current morphological classification of damages to the placenta. *Obstetrics and Gynecology/Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 4: 16-23. doi: 10.18565/aig.2016.4.16-23 (in Russian).
28. Arthurs O.J., van Rijn R.R., Sebire N.J. Current status of paediatric post-mortem imaging: an ESPR questionnaire-based survey. *Pediatr. Radiol*. 2014; 44: 244-251. doi 10.1007/s00247-013-2827-6
29. Tumanova U.N., Shchegolev A.I. Possibilities and limitations of virtual autopsy in neonatology. *REJR*. 2017; 7 (1): 20-33. doi:10.21569/2222-7415-2017-7-1-20-33 (in Russian).
30. Cohen M.C., Paley M.N., Griffiths P.D., Whitby E.H. Less invasive autopsy: benefits and limitations of the use of magnetic resonance imaging in the perinatal postmortem // *Pediatr. Dev. Pathol*. 2008; 11: 1–9. doi: 10.2350/07-01-0213.1
31. Victoria T., Capilla E., Chauvin N.A., Johnson A.M., Kramer S.S., Epelman M. MR evaluation of fetal demise. *Pediatr Radiol*. 2011; 41: 884-889. doi 10.1007/s00247-011-1995-5
32. Thayyil S., De Vita E., Sebire N.J., Bainbridge A., Thomas D., Gunny R. et al. Post-mortem cerebral magnetic resonance imaging T1 and T2 in fetuses, newborns and infants. *Eur. J. Radiol*. 2012; 81 (3): e232-e238. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.01.105
33. Shelmerdine S.C., Langan D., Mandalia U., Sebire N.J., Arthurs O.J. Maceration determines diagnostic yield of fetal and neonatal whole body post-mortem ultrasound. *Prenat Diagn*. 2020; 40(2): 232-243. doi: 10.1002/pd.5615.
34. Lally P.J., Arthurs O., Addison S., Alavi, Sebire N.J., Taylor A. et al. Estimating maceration severity using whole body A magnetic resonance T2 relaxometry. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014; 99: A92-A93. doi: 10.1136/archdischild-2014-306576.264
35. Lally P.J., Arthurs O.J., Addison S., Sebire N.J., Alavi A., Taylor A.M. et al. Can we use T2 relaxometry MRI to assess post-mortem maceration in fetuses and neonates? *J. Forens. Radiol. Imag*. 2014; 2: 99. doi: 10.1016/j.jofri.2014.02.017
36. Addison S., Arthurs O., Lally P., Taylor A.M., Afshin A., Sebire N.J. et al. Assessment of fetal maceration at PMMR. *J. Forens. Radiol. Imag*. 2014; 2: 99. doi:10.1016/j.jofri.2014.02.016
37. Montaldo P., Addison S., Oliveira V., Lally P.J., Taylor A.M., Sebire N.J. et al. Quantification of maceration changes using post mortem MRI in fetuses. *BMC Med. Imag*. 2016; 16: 34. doi:10.1186/s12880-016-0137-9
38. Arthurs O.J., Price G.C., Carmichael D.W., Jones R., Norman W., Taylor A.M. et al. Diffusion-weighted perinatal postmortem magnetic resonance imaging as a marker of postmortem inter-

val. *Eur Radiol.* 2015; 25 (5): 1399-1406. doi: 10.1007/s00330-014-3525-y

39. Shelmerdine S.C., Main C., Hutchinson J.C., Langan D., Sebire N.J., Arthurs O.J. The use of whole body diffusion-weighted post-mortem magnetic resonance imaging in timing of perinatal deaths. *Int. J. Legal. Med.* 2018; 132 (6): 1735-1741. doi: 10.1007/s00414-018-1906-5

40. Bagnenko S. S., Trufanov G. E., Rezvantsev M. V., Savchenkov Yu. N. Method of quantitative analysis of the dynamics of accumulation of contrasting drug (in vascular scanning phases) in multiphase magnetic resonance imaging of patients with tumor and tumor-like liver lesions. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii.* 2012; 1(37): 182-187 (in Russian).

41. Tumanova U.N., Serova N.S., Bychenko V.G., Shchegolev A.I. Possibilities of postmortem radiological studies for evaluation of lung lesions. *REJR.* 2018; 8 (2): 198-221. doi:10.21569/2222-7415-2018-8-2-198-221 (in Russian).

42. Tumanova U. N., Lyapin V.M., Burov A.A., Shchegolev A.I., Degtyarev D.N. Postmortem Characteristics of Lung Hypoplasia at Diaphragmatic Hernia: MRI - Pathomorphological Comparisons. *Meditsinskaya vizualizatsiya.* 2017; 4: 132-142 (in Russian).

43. Tumanova U.N., Lyapin V.M., Burov A.A., Shchegolev A.I., Sukhikh G.T. The possibility of postmortem magnetic resonance imaging for the diagnostics of lung hypoplasia. *Bull. Exper. Biol. Med.* 2018; 165 (2): 288-291. doi: 10.1007/s10517-018-4150-6

44. Tumanova U.N., Lyapin V.M., Bychenko V.G., Schegolev A.I., Sukhikh G.T. Ppostmortem magnetic resonance imaging in the diagnosis of congenital pneumonia. *Bull. Russ. State Med. Univ.* 2016; 4: 44-50 (in Russian).

45. Tumanova U.N., Lyapin V.M., Bychenko V.G., Shchegolev A.I., Sukhikh G.T. Potentialities of postmortem magnetic resonance imaging for identification of live birth and stillbirth. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2019; 167(6): 823-826. doi: 10.1007/s10517-019-04631-9

46. Tumanova U.N., Lyapin V.M., Bychenko V.G., Shchegolev A.I., Sukhikh G.T. Possibilities of postmortem magnetic resonance imaging for evaluation of anasarca in newborns. *Bull Exp Biol Med.* 2019; 166 (5): 671-675. doi: 10.1007/s10517-019-04415-1

47. Tumanova U.N., Lyapin V.M., Bychenko V.G., Serova N.S., Shchegolev A.I. Postmortem MRI characteristics of nonimmune fetal hydrops. *REJR* 2018; 8(4): 172-183. doi:10.21569/2222-7415-2018-8-2-172-183 (in Russian).