

# Некоторые вопросы ведения беременных с антенатальной гибелью плода (обзор литературы)

**О.М. Бабенко**

Медицинский центр «Инго», г. Киев

Проблема антенатальной гибели плода (АГП) остается актуальной проблемой современного практического акушерства [1]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет мертворождение, как «смерть плода в конце беременности» и позволяет каждой стране определить гестационный возраст, в котором смерть плода считается мертворождением для целей отчетности. В результате, некоторые страны определяют мертворождения начиная с 16 нед беременности, в то время как другие используют в качестве порога конец 28-й недели. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ранней смертью плода считается гибель плода массой по меньшей мере 500 г (или, если информация о массе при рождении недоступна, то после 22 нед гестации или с длиной от макушки до пяток 25 см или более). Поздняя гибель плода определяется как смерть плода массой по крайней мере 1000 г (или гестационного возраста 28 нед или длиной 35 см и более). Именно поздняя смерть плода рекомендуется ВОЗ как мера сравнения статистических данных в международных масштабах.

Исходя из приведенных определений понятно, что показатели разных стран по данному вопросу могут существенно отличаться. Несмотря на улучшение оказания антенатальной помощи, мертворождения по-прежнему регистрируются в 10 раз чаще, чем синдром внезапной смерти новорожденного. Более 3,2 миллиона случаев мертворождений происходит в мире каждый год [2]. По данным литературы, в течение последнего полувека в экономически развитых странах произошло 10-кратное снижение уровней АГП при доношенной беременности. Однако уровень АГП в сроки 22–37 нед остается высоким, при этом около половины мертворождений регистрируется до 28 нед гестации [3–6].

Частота внутриутробной смерти плода (с 28 нед гестации) в Швеции составляет 3,6 на 1000 родов [7]. В Великобритании один из 200 новорожденных является мертворожденным, а уровень мертворождений в последнее время вырос: национальные исследования продемонстрировали 4-кратное увеличение числа мертворождений, из которых 80% не были обусловлены врожденными пороками развития плода. В США частота мертворождений составляет 1 на 200 беременностей, около 1% от всех родов. Популяционное исследование, проведенное в Украине, показало, что частота АГП составляет 7,54‰ и отвечает за 78,00% случаев мертворождения [8].

Факторы, определяющие уровень перинатальных потерь, довольно разнообразны, но все связаны со здоровьем женщины, экологическими, социальными, экономическими сторонами жизни общества, уровнем организации и качеством медицинской помощи. Среди причин антенатальной смерти плода значительное место занимают заболевания беременных инфекционной природы (грипп, пневмония, пиелонефрит и др.), пороки сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, анемия и другие экстрагенитальные забо-

левания, а также воспалительные процессы в половых органах. Причиной смерти плода нередко бывают преэклампсия, патология плаценты (предлежание, преждевременная отслойка, пороки развития) и пуповины (истинный узел), многоплодие, маловодие, несовместимость крови матери и плода по резус-фактору. К факторам, приводящим к смерти плода, относят хроническую интоксикацию беременной (ртутью, свинцом, мышьяком, оксидом углерода, фосфором, алкоголем, никотином, наркотиками и др.), неправильное применение (например, передозировка) лекарств, гипо- и авитаминоз, травмы, а также неблагоприятные социально-экономические условия [9–17].

Снижение уровня плодовых потерь обусловлено уменьшением числа факторов риска (профилактика резус-конфликта, контроль за сахарным диабетом), улучшением дородового и интранатального мониторинга при наличии факторов риска, что сопровождается более ранним родоразрешением для плодов, находящихся в условиях риска (задержка роста плода, преэклампсия) с возрастанием частоты кесарева сечения, а также диагностикой врожденных аномалий с прерыванием беременности в сроки, когда эти плодовые потери не регистрируются как мертворождения [18].

Для точной диагностики внутриутробной гибели плода имеет важное значение УЗИ в режиме реального времени. Это позволяет непосредственно визуализировать сердце плода и провести цветное картирование с помощью доплера сердца и пуповины. Использование ультразвука также облегчает визуализацию других изменений, таких, как водянка плода, многоводие, отсутствие околоплодных вод, отек подкожной клетчатки и так далее [19].

Аускультация сердца плода стетоскопом Пинарда или доплером является неточной, и так же как кардиотокография не должна использоваться при подозрении на внутриутробную гибель плода. Желательно привлечь еще одного специалиста для подтверждения диагноза [19].

Когда ребенок умирает до рождения, возможны два варианта тактики ведения: либо ждать спонтанного начала родовой деятельности, либо провести индукцию родовой деятельности. У большинства женщин (более 90%) спонтанные сокращения матки возникают в течение трех недель от внутриутробной гибели плода, но если родовая деятельность не начинается, есть риск развития ДВС-синдрома [19], а также инфекционных осложнений при разрыве плодного пузыря. К другим недостаткам длительного интервала между внутриутробной гибелью плода и его рождением относятся более выраженный эмоциональный дистресс и снижение информативности патологоанатомического исследования плода. Если женщина нормально себя чувствует, плодовые оболочки целы и нет признаков преэклампсии, инфекции или кровотечения, риск выжидательной тактики низкий в течение первых 48 ч [20]. Необходимо принять срочные меры к родоразрешению, если

есть сепсис, преэклампсия, отслойка плаценты или разрыв околоплодных оболочек, но подход может быть более гибким, если эти факторы отсутствуют [19]. Если беременность завершила 4 нед назад, то имеется 10% риск развития ДВС.

Исходя из описанного выше, обычно в клинической практике рекомендуется индукция родовой деятельности, если она может быть безопасно осуществлена. Рекомендуемым методом родоразрешения являются вагинальные роды, хотя в некоторых случаях необходимо рассмотреть вопрос о кесаревом сечении [19].

Индукцию родов в случае внутриутробной гибели плода можно проводить с использованием окситоцина или простагландинов. Вопрос типа и дозы индукционных агентов немного отличается для женщин, у которых индукция проводится в связи с внутриутробной гибелью плода по сравнению с индукцией в срок родов и при наличии живого плода. В то время как тактика при наличии побочных эффектов (в том числе при гиперстимуляции матки, тошноте, рвоте и диарее) и вопросы безопасности (в частности, при редких осложнениях, таких, как разрыв матки) не зависят от состояния плода. Кроме того, необходимо учитывать восприимчивость матки к простагландинам, особенно на более ранних сроках беременности, так как использование низких доз препаратов у них может быть неэффективным для индукции сократительной деятельности или существенно увеличить временной интервал до родов [21].

Несмотря на наличие рекомендаций ведущих ассоциаций по вопросу антенатальной гибели плода, остается широкий разброс используемых доз, частоты и путей введения мизопростола. Так как опасения по поводу безопасности плода в подобной ситуации неактуальны, надо не забывать о возможных побочных эффектах со стороны матери. Необходимо отметить, что данных относительно возникновения редких осложнений, таких, как разрыв матки, практически нет [22].

Сочетание мифепристона (в Украине официально зарегистрированный препарат Миропристон) и мизопростола (в Украине официально зарегистрированный препарат Миролют) рекомендуется в качестве 1-й линии для индукции родов [19]. Введение блокатора рецепторов прогестерона мифепристона (Миропристона) за 24–48 ч до мизопростола (Миролюта) повышает чувствительность матки к простагландинам и вызывает созревание шейки матки, тем самым позволяя снизить дозы мизопростола для индукции изгнания плода [22–24]. Одной 200 мг дозы мифепристона (Миропристона) достаточно для индукции после внутриутробной гибели плода.

Waagaachchi и соавторы обнаружили, что комбинированное применение мифепристона и мизопростола не только безопасно, но также имеет меньшее среднее время от индукции до родов, чем любые другие используемые режимы. Средняя длительность родов при использовании мифепристона и мизопростола составляет 7–8 ч, и она меньше, чем в ситуациях, когда используют только мизопростол [23].

Проведенное рандомизированное контролируемое исследование показало, что вагинальное применение мизопростола является более эффективным, чем применение окситоцина [25].

Вагинальное применение мизопростола (Миролюта) для индукции сократительной активности матки во II и III триместре беременности является столь же эффективным, как и другие препараты простагландинов, но ассоциировано с меньшим количеством побочных эффектов [22] и дешевле, чем использование гемепроста [26]. Но по данным последнего систематического обзора за 2014 год как пероральное, так и вагинальное использование мизопростола, приводит к меньшему количеству кесаревых сечений, чем динопростон

и окситоцин [27]. А проведенные ранее 2 рандомизированных исследования по индукции мизопростолом при живом плоде показали, что мизопростол эффективнее для созревания и индукции родов, чем динопростон [28, 29].

Следует отметить, что несмотря на то, что в I и II триместрах оптимальным является вагинальный путь использования мизопростола как самостоятельно, так и с мифепристоном, в III триместре в определенных ситуациях предпочтение может быть отдано пероральному приему мизопростола. Это связано с высокой эффективностью обоих путей введения для достижения вагинальных родов, при снижении рисков для матери. Основными из них являются риск гиперстимуляции и разрыва матки, и инфицирования. Гиперстимуляция может возникнуть из-за повышенной дозы препарата в поздние сроки беременности. В тех ситуациях, когда риск восходящей инфекции высокий (например, при отхождении околоплодных вод), особо важно уменьшить количество вагинальных осмотров, т.е. пероральный путь будет более предпочтительным [30].

Обзор международных рекомендаций по использованию мизопростола при внутриутробной гибели плода показал, что его доза должна быть обязательно откорректирована в зависимости от срока гестации (при пероральном введении это 200 мкг до 24 нед, 100 мкг при сроке до 26 нед; 25–50 мкг в 27 нед и более [30], при вагинальном – 400 мкг в сроках 22–24 нед, 200 мкг в 25–26 нед и 100 мкг с 27 нед). При пероральном пути введения препарат используют каждые 2 ч, а при вагинальном – каждые 3 (22–26 нед) или 4 (с 27 нед). Соответственно при необходимости использовать окситоцин, его следует вводить не ранее 4 ч после вагинального использования мизопростола (Миролюта) и 2–3 – после перорального.

Если у женщины ранее было кесарево сечение (КС), необходимо обсудить с коллегами и обдумать вопросы безопасности и преимущества индукции родов в каждой конкретной ситуации [19]. Обзор имеющихся исследований по индукции родов при антенатальной гибели плода у женщин после предшествующего КС показал, что мизопростол можно безопасно использовать у них в низких дозах (25–50 мкг) [20, 24]. Следует отметить, что индукция родов с использованием простагландина у женщин с одним рубцом в нижнем сегменте в целом является безопасной, однако некоторый риск все же имеется. Green-top guideline (2010) Королевского Колледжа Акушеров и Гинекологов приходит к выводу, что мизопростол можно «безопасно» использовать для индукции родов у женщин с единственным предыдущим КС и внутриутробной гибелью плода, признавая малочисленность исследований по безопасности и эффективности индукции родов у данной категории пациенток. В нем рекомендуется, что женщины должны быть проинформированы, что у них повышен риск разрыва матки при индукции родов с использованием простагландинов [19]. Женщины с двумя КС в анамнезе должны знать, что в целом абсолютный риск индукции родов простагландинами не намного выше, чем у женщин с одним предыдущим КС [19].

Данные о безопасности и эффективности использования окситоцина при вагинальных родах после КС у женщин с внутриутробной гибелью плода отсутствуют.

Женщины с более чем двумя рубцами после КС или наличием атипично расположенных рубцов должны быть проинформированы, что в настоящее время нет данных о том, насколько безопасна для них индукция родов. В то же время имеются данные о том, что там, где индукция нежелательна (например, более 2 КС в анамнезе), можно использовать только мифепристон (Миропристон) в дозе 600 мг для повышения шансов самостоятельного родоразрешения в ближайшие 72 ч (избегая назначения простагландинов) [19].

Беременные с рубцом на матке в процессе вагинальных родов должны тщательно мониторироваться для своевременного выявления признаков разрыва рубца [19]. Наиболее распространенным ранним признаком расхождения рубца является изменение ЧСС плода, однако данный признак не может быть использован в обстоятельствах антенатальной гибели плода. Поэтому необходимо обращать внимание на другие клинические признаки, такие, как тахикардия у матери, атипичная боль, вагинальное кровотечение, гематурия в образце мочи, взятом катетером, и падение АД [30].

Таким образом, если ранее смерть плода в утробе матери оборачивалась двойным стрессом для женщины (смерть как

таковая и попытки родоразрешения, ведущие к большому количеству осложнений), то благодаря современным технологиям и медицинским исследованиям высокого уровня практическое акушерство в настоящее время получило возможность оказывать безопасную, эффективную и минимально инвазивную медицинскую помощь при антенатальной гибели плода.

В то же время выполненный обзор показал насущную необходимость в разработке национального руководства и протокола по ведению женщин с внутриутробной гибелью плода, включающего все аспекты помощи данной категории.

### Сведения об авторе

**Бабенко Оксана Михайловна** – Медицинский центр «Инго», 03150, г. Киев, ул. Большая Васильковская, 54 Б; тел.: (097) 879-48-38

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Туманова В.А. Проблема антенатальных потерь/ В.А. Туманова, И.В. Барнинова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 5 – С. 39–45.
2. Stanton C. Stillbirth rate<sup>^</sup> delivering estimates in 190 countries/ C. Stanton, J.E. Lawn, H. Rahman et al //Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 1487–1494.
3. Goldenberg R.L. Commentary: reducing the worlds stillbirths / R.L. Goldenberg, E.M. McClure, J.M. Belizan // BMC Pregnancy Childbirth. – 2009. – Vol. 9, № 1. – P. 9.
4. Конфаудинг-факторы антенатальной гибели плода/ [Е.П. Белозерцева и др.] //Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 4. – С. 50–53.
5. Smith G.C. Predicting antepartum stillbirth/ G.C. Smith // Curr Opin Obstet Gynec. – 2006. – Vol. 18, № 6. – P. 625–630.
6. Современный взгляд на проблему антенатальной гибели плода / [С.В. Коротова и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – № 7. – С. 65–69.
7. Ottaviani G. Histopathology of the cardiac conduction system in sudden intrauterin unexplained death / G. Ottaviani, L. Maturri // Cardiovasc. Pathol. – 2008. – Vol. 17. – P. 146–155.
8. Хоменко В.А. Антенатальная гибель плода: чем отличаются такие беременности?/ В.А. Хоменко, О.А. Безуглая, И.А. Могилевкина// Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Том 15, № 2, ч. 2. – С. 58–62.
9. Краснопольский В.И. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин / В.И. Краснопольский, О.Ф. Серова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2004. – № 5. – С. 11–16.
10. Пестрикова Т.Ю. Перинатальные потери, резервы снижения // Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, Т.М. Бутко. – М.: Литтера, 2008. – 199 с.
11. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности / В.М. Сидельникова. – М.: Триада-Х, 2002. – 304 с.
12. Внутриутробное развитие человека: руководство для врачей / под ред. А.П. Милованова, С.В. Савельева. – М.: МДФ, 2006. – 384 с.
13. Суханова Л.П. Количественные перинатальные показатели в оценке репродуктивного потенциала России на рубеже веков / Л.П. Суханова // IV съезд Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины : материалы съезда, 29–30 сентября 2008 г., Москва, Россия / Росс. нац. исслед. мед. университет им. Н.И. Пирогова. – М., 2002. – С. 63–65.
14. Prenatal administration of progesterone for preterm birth / J.M. Dodd, V. Flenady, R. Cincotta [et al.] // The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2006, Issue 1.
15. Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis/ S.Y. Chu, S.Y. Kim, J. Lau [et al.] // Am. J. Obstet.Gynec. – 2007. – Vol. 197, № 3. – P. 223–228.
16. Flanady V. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: systematic review and meta-analysis/ Flanady V. [et al] // Lancet. – 2011. – Vol. 377 (9774). – P. 1331–1340.
17. Reddy U.M. Prepregnancy risk factors for antepartum stillbirth in the United States/ U.M. Reddy[et al]// Obstet Gynecol. – 2010. – № 116 (5). – P. 1191–1126.
18. Плацентарная недостаточность: учебно-методическое пособие/ Под ред. Э.К. Айламазяна. – СПб.: Н-Л, 2007. – 32 с.
19. Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. Green-top Guideline No 55. Late intrauterine Fetal Death and Stillbirth, 2010.
20. Induction of labor. NICE clinical guideline 70, 2008. Available from www.nice.org.uk/guidance/CG070
21. Weiner C.P. Fetal Death. In High risk pregnancy management options. Second edition /James D.K., Steer P.J., Weiner C.P., Gonik B. editors. – London: WB Saunders, 1999. – 258 p.
22. Dodd J.M., Crowther CA. Misoprostol for induction of labour to terminate pregnancy in the second or third trimester for women with a fetal anomaly or after intrauterine fetal death/ J.M. Dodd, C.A. Crowther// – Cochrane Database Syst Rev. – 2010. – Vol. 14 (4). – CD004901. doi: 10.1002/14651858.CD004901.pub2.
23. Wagaarachchi P.T. Medical management of late intrauterine death using a combination of mifepristone and misoprostol/ Wagaarachchi P.T. [et al]// BJOG. – 2002. – Vol. 109. – P. 443–447.
24. Panda S. Role of Combination of Mifepristone and Misoprostol Verses Misoprostol alone in Induction of Labour in Late Intrauterin Fetal Death: A Prospective Study/ S. Panda, V. Jha, S. Sing//J Family Reprod Health. – 2013. – Vol. 7 (4). – P. 177–179.
25. Nakintu N. A comparative study of vaginal misoprostol and intravenous oxytocin for induction of labour in women with intra uterine fetal death in Mulago Hospital, Uganda/ N. Nakintu// Afr Health Sci. – 2001. – Vol. 1. – P. 55–59.
26. Dodd JM, Crowther CA. Misoprostol versus cervagem for the induction of labour to terminate pregnancy in the second and third trimester: a systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2006;125:3–8.
27. Cochrane Database Syst Rev. – 2014. – Vol. 13 (6). – CD001338. doi: 10.1002/14651858.CD001338.pub3.
28. Calder AA, Loughney AD, Weir CJ, Barber JW. Induction of labour in nulliparous and multiparous women: a UK, multicentre, open-label study of intravaginal misoprostol in comparison with dinoprostone. BJOG 2008;115:1279–88.
29. Prager M, Eneroth-Grimfors E, Edlund M, Marions L. A randomised controlled trial of intravaginal dinoprostone, intravaginal misoprostol and transcervical balloon catheter for labour induction. BJOG 2008;115:1443–50.
30. Gómez Ponce de León. Misoprostol for intrauterine fetal death / Gómez Ponce de León, D. Wing, C. Fiala// Int J Gynaecol Obstet. – 2007. – Vol. 99, Suppl 2. – P. 190–193.

Статья поступила в редакцию 31.08.2015