

Ю.В. Давыдова, ГУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»,
Р.А. Ткаченко, Національна медична академія післядипломного образования ім. П.Л. Шупика, г. Київ

Современные подходы к проблеме анафилактического синдрома беременности (эмболия околоплодными водами)

Анафилактический синдром беременности (АСБ, эмболия околоплодными водами) – редкое и опасное для жизни и здоровья состояние, характеризующееся внезапным падением деятельности сердечно-сосудистой системы, изменением ментального состояния, развитием синдрома внутрисосудистой коагуляции.

История вопроса

Впервые наличие составных частей околоплодных вод в кровеносных сосудах матери описан J.R. Meyer в 1926 г., но вплоть до 1941 года не было доказано, что смерть женщины в родах или раннем послеродовом периоде вследствие острого коллапса происходит в результате АСБ. Вклад в этиологию и патогенез данного состояния тогда сделали P.E. Steiner и C.C. Lushbaugh, описав 8 случаев АСБ. В 1979 г. M. Morgan сделал обзор 272 случаев АСБ, а в 1990 г. S.L. Clark описал бифазную модель АСБ.

Эпидемиология

Именно P.E. Steiner и C.C. Lushbaugh в 1941 г. описали три случая фатального АСБ на 24 200 родов в родовспомогательном учреждении Чикаго. По их данным, расчетный показатель АСБ составил 1 на 8 тыс. родов (риск материнской смертности при этом составил 12,4 на 100 тыс. родов). Однако при анализе следующих 26 тыс. родов скорректированный показатель риска материнской смертности составил 6 смертей на 100 тыс. родов. Впоследствии проведено более сорока исследований по частоте материнской и перинатальной смертности от АСБ в мире. В недавнем популяционном исследовании частота АСБ, включая фатальные и нефатальные случаи, в США составила 1 на 12 953 родов, в Великобритании – 1 на 53 800 родов, в странах ЕС – 1 на 48 800-59 900 родов. При этом практически все авторы сходятся во мнении, что имеются объективные трудности в постановке диагноза, так как АСБ является диагнозом исключения, кроме того, возможно искажение статистики при нефатальных исходах. Также есть необходимость в продолжении исследований, так как АСБ, являясь во многих странах непредотвратимой причиной смерти матери, может быть избыточно диагностирован из-за медико-юридических причин. Кроме того, на сегодня нет убедительных объяснений, почему в США частота АСБ втрое выше, чем в Европе. Вместе с тем за последние двадцать лет АСБ считается причиной 5-15% случаев смерти матерей в развитых странах (Великобритания – 5,3%, Канада – 10,9%, Австралия – 13,1%, США – 13,7%), занимая первое ранговое место в структуре материнской смертности

в Австралии, второе – в США, третье – во Франции и Польше, второе место от прямых причин – в Великобритании. В Китайской Народной Республике АСБ является второй причиной материнской смертности.

Если в 1979 г. при анализе 272 случаев АСБ в англоязычной литературе расчетный уровень смертности (летальности) составил 86%, то уже при анализе случаев за 1988-1994 гг. этот показатель составил 61%. В недавнем популяционном исследовании этот показатель составил 13,3% для Канады, 21,6% – для США, 24,0% – для Великобритании, 44,0% – для Швеции, поэтому в данных странах произошла переоценка АСБ как абсолютно летального состояния, чему способствовали достижения терапии, четкость и обоснованность формулировки диагноза, данные конфиденциальных аудитов.

Факторы риска

В предыдущие годы понимание факторов риска происходило после оценки клинических случаев, данных аутопсий, кумулятивных обзоров, в которых не было контрольной группы, что не давало возможности проводить сравнение. Принципиально новый подход по изучению АСБ осуществлен в 2009 году.

В проведенном обзоре по данной проблеме оценивались результаты двух популяционных ретроспективных когортных исследований, в каждое включалось 3 млн родов в родовспомогательном учреждении, что позволило выделить следующие факторы риска развития АСБ:

- возраст матери более 35 лет;
- абдоминальное родоразрешение;
- применение акушерских щипцов;
- вакуум-экстракция плода;
- любые акушерские манипуляции при родоразрешении через естественные родовые пути;
- предлежание плаценты;
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;
- дистресс плода;
- разрывы шейки матки (канадское исследование);
- многоводие (канадское исследование);
- разрыв матки (канадское исследование);

– афроамериканская расовая принадлежность (американское исследование);

- принадлежность к этническим меньшинствам (американское исследование).

Таким образом, становится очевидным, что ряд акушерских осложнений требует применения оперативных вмешательств, то есть они могут и сами по себе стать причиной АСБ, и потенцировать кумулятивный риск. Кроме того, в канадском исследовании был доказан вдвое больший риск АСБ при индукции родов, чем при спонтанных родах (отношение шансов – ОШ – 1,8; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,3-2,7), в то же время в американском исследовании не было значительной связи индукции родов с АСБ (ОШ 1,5; 95% ДИ 0,9-2,3). В американском исследовании также доказана значимость преэклампсии как фактора риска АСБ, а в канадском – нет.

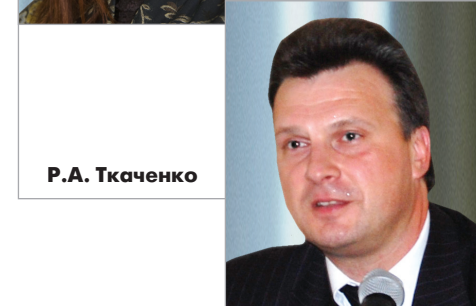
Патогенез

Несмотря на значительные достижения в исследовании АСБ, патогенез этого состояния до конца не понятен (рис. 1). Основными противоречивыми вопросами являются путь и механизм поступления амниотической жидкости (АЖ) в системное кровообращение матери. Будучи триггером клинических проявлений данного состояния, влияние АЖ остается не до конца понятным. Попаданию АЖ из матки в материнский кровоток способствует градиент давления, что было подтверждено обнаружением больших количеств альбумина, меченого I¹²⁵, при интраамниотическом введении гипертонического раствора. Данный механизм объясняет повышенный риск АСБ у женщин с предлежанием плаценты, отслойкой плаценты, абдоминальным родоразрешением, разрывом матки и шейки матки, многоводии. Впоследствии он был дополнен данными о том, что возможна поздняя реализация АСБ, то есть АЖ и частички жизнедеятельности плода попадают в маточные вены во время родов, но поступали в кровоток матери во время инволюции матки.

Традиционно развитие АСБ не представляется без наличия так называемого моста в барьерах между материнским и фетальным



Ю.В. Давыдова



Р.А. Ткаченко

отсеками, в основном на уровне вен эндцервикса, участков травматизации матки, плацентарной площадки (рис. 2).

Необходимо принять во внимание, что ранее существовавшая теория о том, что попадание АЖ в материнский кровоток приводит к закупорке легочных капилляров эмболами и падению сердечно-сосудистой деятельности, не нашла подтверждения.

Исследователи объяснили это отсутствием физического проявления обструкции легочных сосудов, высокой вариабельностью клинического течения, невозможностью воспроизвести основные механизмы АСБ на животных моделях. Механическая обструкция легочных капилляров примесями вод (чешуйки, пушковые волосы, муцин и др.) невозможна даже теоретически, что объясняется объемом околоплодных вод, которые необходимо профильтровать легким. Исходя из того что 1 мл АЖ содержит 500-600 клеток, он должен составить около 7 литров.

Ряд авторов предложили иммунологическую теорию патогенеза АСБ: роль компонента и активации гранулоцитов, каскада эндогенных иммуномедиаторов анафилактической реакции (гистамина, брадикинина, эндотелина, лейкотриенов, метаболитов арахидоновой кислоты).

Большинство исследователей рассматривают развивающийся патологический процесс как результат аллергической реакции материнского организма на антигены АЖ, что и стало причиной принятия в 2003 г. современного термина «анафилактический синдром беременных» (рис. 3).

Теория двухфазной сердечной недостаточности (S.L. Clark, 1990)

Наиболее современной теорией АСБ является та, что включает двухфазный ответ сердечно-сосудистой системы на воздействие триггеров АЖ, попавших в кровоток матери. I фаза – кратковременная, описывает падение функции правого желудочка, развитие сердечной недостаточности и начальной острой легочной гипертензии. Острая



Рис. 1. Развитие патофизиологического механизма при эмболии околоплодными водами

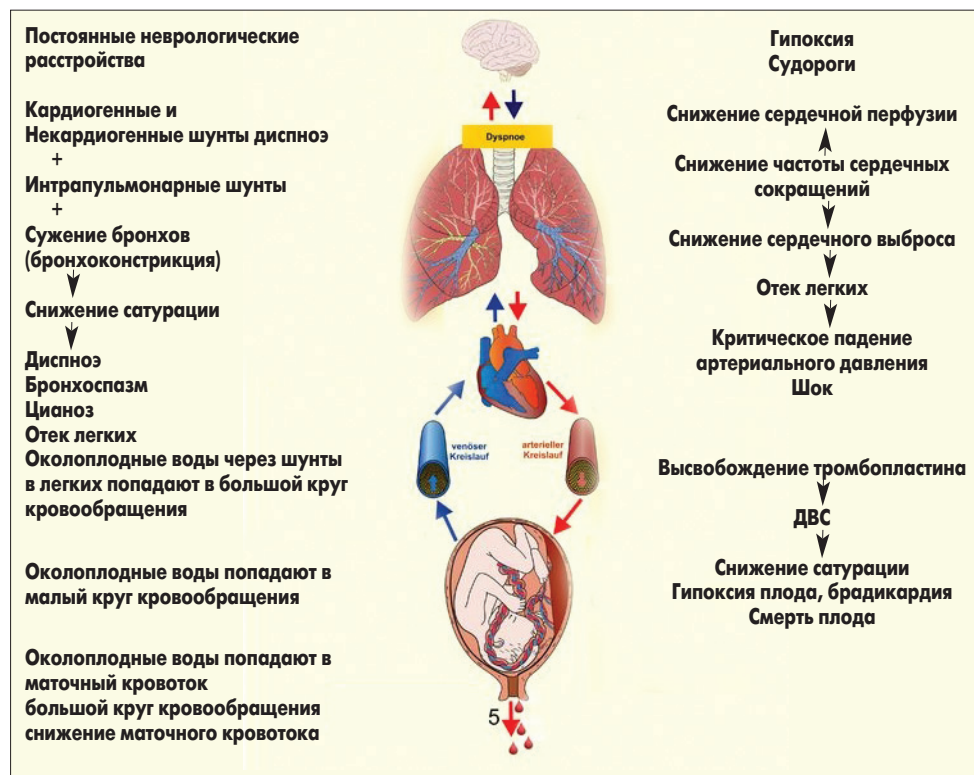


Рис. 2. Патогенез и клиническая симптоматика АСБ



Рис. 3. Этиопатогенез АСБ

правожелудочковая недостаточность и гипоксия служат причиной 50% всех материнских смертей в течение первого часа после родов.

Вторые 50% происходят уже во второй, более длительной фазе АСБ, когда развивается левожелудочковая недостаточность вследствие снижения наполнения левого желудочка и последующей системной гипотензии (рис. 4). Развитие острой левожелудочковой недостаточности закономерно приводит к развитию гипертонии в малом круге кровообращения, что проявляется увеличением давления в легочных капиллярах, в легочной артерии, в правом желудочке и повышением центрального венозного давления.

Стратификация риска летального исхода при АСБ

В 2013 г. японскими авторами (Oi N., Naruse K., Koike N.) предложена стратификация риска летального исхода при АСБ:

- диспноэ;
- остановка сердца;
- потеря сознания;
- сывороточный сиалил-Тп >47 Ед/мл;
- сывороточный интерлейкин-8 >100 пг/мл;
- роды через естественные родовые пути;
- многоплодная беременность;
- роды в срок.

Расчеты проведены в группе из 130 пациенток за период с 1992 по 2006 год, квартильные показатели достоверны (p<0,01), сопоставлены с группой женщин (28 человек) в 2007 году, прогностическая ценность оценена как высокая.

В популяционном исследовании канадских авторов (база данных 8571 209 родов, 276 случаев АСБ) представлены следующие показатели, которые могут быть использованы в стратификации риска АСБ (летальность 22,9%, 62 случая): индукция родов – ОШ 1,7 (95% ДИ 1,2-2,5), кесарево сечение – ОШ 15,0 (95% ДИ 9,4-23,9), операции при родах через естественные родовые пути – (ОШ 6,6; 95% ДИ 4,0-11,1), травма шейки/тела матки – ОШ 7,4 (95% ДИ 3,6-14,9). Стратификация риска эмболии легочной артерии при АСБ представлена в таблице 1.

Диагностика

Основные и возможные симптомы АСБ представлены в таблице 2.

Симптомы падения сердечной деятельности и начинающегося дистресс-синдрома, возникающие во время родов следующие.

- Рентгенография грудной клетки может показать отек легких, острый респираторный дистресс-синдром, расширение правого предсердия, видимый рельеф легочной артерии.
- ЭКГ и газы артериальной крови не полезны.



Рис. 4. Двухфазная модель АСБ (Cotton D., 1996)

Риск ранней смертности при эмболии легочной артерии	Факторы риска			Потенциальная тактика лечения
	Клинические (шок, гипотензия)	Дисфункция правого желудочка	Повреждения миокарда	
Высокий (>15%)	+	+	+	Тромболизис/эмболектомия
Средний 3-15%	-	+	+	Длительная госпитализация
Низкий (<1%)	-	-	-	Ранняя выписка/лечение на дому

Основные симптомы	Возможные симптомы
Геморрагический диатез (37-54%)	Тахипноэ
Респираторный дистресс синдром и цианоз (25-50%)	Периферический цианоз
Гипотензия (13-27%)	Бронхоспазм
Судороги (10-30%)	Боли за грудиной

• Посмертный анализ указывает на клетки плоского эпителия плода и волосы (лануго) в материнском малом круге кровообращения

• Новые показатели: измерение компонента, антиген сиалил-Тп (измеряется серологически или иммуногистохимически в ткани легких).

Клиническое ведение: при малейшем подозрении на АСБ женщина должна быть переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Лечение

1. Лечение гипоксии:
 - 100% O₂;
 - искусственная вентиляция легких (при необходимости).
2. Лечение гипотензии:
 - инфузия кристаллоидов + вазопрессоры.
3. Лечение левожелудочковой недостаточности:
 - инфузия растворов + инотропные препараты.
4. Лечение ДВС и коагулопатии:
 - свежемороженая плазма;
 - криопреципитат (1 доза на 10 кг массы пациентки) при уровне фибриногена менее 1 г/л;
 - транексмовая кислота 15-20 мг/кг;
 - факторы свертывания (концентрат протромбинового комплекса, rVIIa).
5. Лечение геморагии: трансфузия эритроцитарной массы + тромбоциты, если их уровень менее 20x10⁹/л.

• **Инициировать сердечно-легочную реанимацию при остановке сердца. Если нет эффекта от реанимации, выполнить кесарево сечение perimortem.** В рекомендациях по оказанию помощи при неотложных состояниях и травмах в акушерстве (МОЕТ, Великобритания) указывается:

1. Если срок беременности ≥26 недель, то необходимо принимать решение в течение 4 мин, поскольку выживаемость плода максимальна при выполнении операции perimortem кесарева сечения в течение 5 мин от смерти матери.

2. Perimortem кесарево сечение проводится там же, где и реанимация, перемещение женщины нецелесообразно.

3. Хирург использует разрез, который обеспечивает максимально быстрый доступ.

4. Если данная операция выполняется после 15 минут от смерти матери – выживаемость плода менее 15%.

5. Родоразрешение во многих случаях способствует улучшению результатов реанимации матери. Поэтому необходимо уделить максимальное внимание контролю гемостаза, антибактериальной терапии и профилактике другой травмы матери.

6. Непрерывный мониторинг состояния плода.

Последовательность реанимационных мероприятий

1. Кислород подается в больших количествах с одновременным началом сердечно-легочных реанимационных мероприятий (в случае синкопе).

2. Оптимизация сердечной преднагрузки достигается путем быстрой кристаллоидной инфузии с последующим введением допамина (2-20 мг/кг/мин), если гипотензия сохраняется.

3. Учитывая патогенетические механизмы эмболии околоплодными водами, схожие

с патогенезом анафилактических состояний, при анафилактоидном синдроме беременности патогенетически оправдано введение до 500-1000 мг глюкокортикоидов (пульс-терапия).

Пульс-терапия глюкокортикоидами при появлении первых симптомов ЭОВ или при подозрении на ЭОВ рекомендуется:

- болюсно 420-480 мг преднизолона в/в;
- через 20 мин после введения первой дозы – 180-240 мг преднизолона в/в;
- на следующие сутки – 30 мг преднизолона 4 раза в день в/в;
- в последующие сутки – по 30 мг 2 раза в день в/в.

4. С целью контроля гемодинамики производят катетеризацию легочной артерии (это также дает возможность исследовать артериальную кровь из легочной артерии на предмет наличия чешуйчатых клеток и других частиц околоплодных вод с целью верификации диагноза АСБ).

5. После коррекции гипотензии необходимо ограничить инфузионную терапию до уровня поддерживающей, чтобы минимизировать риск возникновения отека легких и респираторного дистресс-синдрома.

6. Сочетание гипотонического и коагулопатического кровотечений (гематокрит менее 25-30%) – показание к гемотрансфузии (предпочтительно переливание свежемороженой плазмы, содержащей все факторы и ингибиторы свертывания крови).

7. При присоединении геморагических осложнений, обусловленных прогрессированием ДВС и возникновением коагулопатии и тромбоцитопатии потребления, показаны удаление основного источника кровотечения – экстирпация матки и одновременное адекватное восполнение израсходованных факторов свертывания крови.

8. Учитывая резкий дефицит фибриногена, факторов VIII, V, VII, X, XIII, антитромбина III, плазминогена и др., следует применять свежемороженую плазму, содержащую большинство указанных факторов, свежую (теплую) донорскую кровь, в том числе рекомбинантный VIIa-фактор, концентрат протромбинового комплекса.

9. При очень выраженной коагулопатии степень геморагического диатеза может определяться резко выраженным протеолизом, в связи с чем необходимо назначение апротинина до 1 млн ЕД внутривенно однократно.

10. Эффективна инфузия транексамовой кислоты (15-20 мг/кг). Во время операции местное использование транексамовой кислоты позволяет успешно бороться с повышенной кровоточивостью.

11. Если удается купировать острую фазу шока и нарушения гемостаза, то необходимо уделить особое внимание профилактике синдрома полиорганной недостаточности (острой почечной недостаточности, послеоперационных гнойно-септических осложнений, расстройств мозгового кровообращения).

12. После купирования геморагических проявлений и в процессе восстановления после шоковых состояний высокоэффективным является назначение низкомолекулярного гепарина.

Список литературы находится в редакции. 3