

**А.Д. МАКАЦАРИЯ, О.Ю. ПАНФИЛОВА**

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

616-005.7:618.2

# Эмболия околоплодными водами или анафилактоидный синдром беременности

**Макацария Александр Давыдович**доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета  
117333, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 4, корп. 2, кв. 432, тел.: (495) 137-23-77

*В лекции представлены современные представления об эмболии околоплодными водами (анафилактоидный синдром беременности) — механизмы развития данного состояния, критерии диагностики, клинические, гемодинамические и гематологические проявления, принципы терапии.*

**Ключевые слова:** эмболия околоплодными водами, анафилактоидный синдром беременности, патогенез, диагностика, лечение.

**A.D. MAKATZARIA, O.J. PANFILOVA**

I.M. Sechenov's Moscow Medical Academy

# Amniotic fluid embolism or anaphylactoid syndrome of pregnancy

*The lecture presents the modern conception of amniotic fluid embolism (anaphylactoid syndrome of pregnancy) — the mechanisms of development of this condition, the diagnostic criteria, clinical, hemodynamic and hematological manifestations, treatment principles.*

**Keywords:** amniotic fluid embolism, anaphylactoid syndrome of pregnancy, pathogenesis, diagnosis, treatment.

## Анафилактоидный синдром беременности

Поскольку симптоматика эмболии околоплодными водами (ЭОВ) сходна с клинической картиной анафилактического шока, а, точнее, при ЭОВ имеют место анафилактически-подобные, или анафилактоидные, симптомы шока, современные ученые предполагают, что наиболее точным определением ЭОВ является анафилактоидный синдром беременности. Во многих странах термин «ЭОВ» уже не используется. Clark et al. описал гемодинамические нарушения при ЭОВ и впервые предположил, что более подходящим для данного состояния будет название анафилактоидный синдром беременности. Инициальное событие — выброс вазоактивных субстанций в материнский кровоток, что приводит к спазму легочных сосудов. Глубокая гипоксемия, тяжелая степень легочной гипертензии и правожелудочковая недостаточность характеризуют первую фазу. Именно в эту начальную fazу в первые часы уровень материнской смертности составляет около 50%. Вторая фаза манифестирует левожелудочковой недостаточностью, гемодинамически характеризуется повышением давления в легочной артерии, давления в концевых легочных капиллярах, центрального венозного давления с развитием отека легких. В 1988 году было основано национальное общество по регистрации случаев ЭОВ и сформулированы критерии диагностики ЭОВ, основанные на анамнезе и клини-

ческой картине (Clark, Hankins et Dudley). Критерии диагностики ЭОВ, разработанные национальным обществом по регистрации случаев ЭОВ:

- острая гипотензия или внезапная остановка сердца;
- острая гипоксия или диспноэ, цианоз или остановка дыхания;
- коагулопатия, лабораторно подтвержденное внутрисосудистое свертывание, фибринолиз или тяжелое кровотечение;
- развитие вышеуказанных состояний во время родов, кесарева сечения или в течение 30 минут после родов;
- отсутствие каких-либо других причин, которые могли бы способствовать развитию вышеуказанных состояний.

Итак, при исследовании ЭОВ было отмечено значительное сходство клинических, гемодинамических и гематологических проявлений ЭОВ с аналогичными проявлениями при септическом и анафилактическом шоке (Clark, 1995). Очевидно, что клиническая картина при этих заболеваниях не идентична; лихорадка является характерной для септического шока, кожные проявления более часто встречаются при анафилактическом. Тем не менее значительное количество схожих моментов, характерных для этих состояний, позволяют предположить аналогичные патофизиологические механизмы их возникновения и развития. При септическом, как и при анафилактическом шоке, имеет место поступление инородных веществ (бактериальные эндо-

токсины, специфические антигены) в циркулирующую кровь, что приводит к высвобождению различных эндогенных медиаторов. Точные патофизиологические механизмы анафилактоидного синдрома беременности до конца не изучены. Когда амниотическая жидкость поступает в материнский кровоток, происходит высвобождение эндогенных медиаторов (простагландинов, лейкотриенов, гистамина, брадикинина, цитокинов, тромбоксана, факторов, активирующих тромбоциты). Реакция материнского организма на высвобождение медиаторов заключается в гипоксии, гемодинамических нарушениях, коагулопатии потребления.

Схожие патофизиологические механизмы также лежат в основе жировой эмболии у небеременных женщин. Именно высвобождение эндогенных медиаторов приводит к принципиальным физиологическим изменениям, характеризующим данные синдромы. Эти изменения включают нарушение кровоснабжение миокарда, уменьшение сердечного выброса, легочную гипертензию, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), описанный при анафилактическом и септическом шоке многими авторами (Parker, 1980; Smith, 1980; Kapin и Ferguson, 1985; Lee, 1988; Parillo, 1993). Последовательность процессов развития гемодинамических нарушений, наблюдавшихся при ЭОВ в экспериментальных условиях, аналогична процессам, происходящим при анафилаксии у животных (Kapin и Ferguson, 1985). Анафилактоидная реакция также описана у людей, при этом имеет место неиммунологическое высвобождение аналогичных медиаторов (Parker, 1980). Интересен и тот факт, что у 41% пациенток с ЭОВ имела место лекарственная аллергия или атопия в анамнезе (Clark, 1995). Способность метаболитов арахидоновой кислоты вызывать аналогичные физиологические и гемодинамические изменения описана у пациенток с ЭОВ (Clark, 1985). В 1986 году в эксперименте на животных Azegami и Mori показали, что применение ингибиторов лейкотриенов предотвращает животных с ЭОВ от развития летальных осложнений.

Среди факторов, являющихся возможными предикторами анафилактоидного синдрома беременности, были изучены следующие: размер плода, использование окситоцина, возраст беременной, несколько родов в анамнезе, отслойка плаценты, разрыв матки, внутриутробная гибель плода и другие.

Clark et al. создали национальный регистр пациенток с эмболией околоплодными водами. Изучив историю беременностей, осложненных анафилактоидным синдромом, ученые обнаружили взаимосвязь между возникновением данного синдрома и плодом мужского пола. В аналогичном исследовании было выявлено, что 41% пациенток с ЭОВ имеют отягощенный аллергоанамнез и предрасположенность к атопии. Clark et al. также обнаружили, что у 46 исследованных пациенток клинические, гемодинамические проявления, гематологические и лабораторные данные сходны с клинической картиной, развивающейся у пациентов с септическим и анафилактическим шоком. Теория Clark et al. была подтверждена и в других исследованиях (Courtney, Fraser).

В прошлом основным гистологическим подтверждением синдрома ЭОВ было обнаружение клеточных элементов плода в легочной артерии. Несколько исследований, проведенных в течение последних десятилетий, однако свидетельствуют о том, что эти гистологические находки не являются специфичными (так, сквамозные клетки обнаруживаются в легочных сосудах беременных женщин с митральным стенозом ревматической этиологии (Plaush, 1983; Covon, 1984; Clark, 1986)). Клеточные элементы плода обнаруживаются в 50% случаев и у беременных в отсутствии ЭОВ (Clark, 1995). Таким образом, говоря об ЭОВ, следует иметь в виду, что в патологический процесс вовлекаются не только легочные сосуды.

Итак, термин «ЭОВ» представляется на современном уровне не совсем верным. Многие современные авторы полагают, что термин «ЭОВ», описывающий синдром, включающий острую гипоксию, гемодинамический коллапс и коагулопатию, должен быть заменен более точным — анафилактоидный синдром беременности.

#### **Определение, этиология, патогенез**

Эмболия околоплодными водами, или анафилактоидный синдром беременности (АСБ), — редкое акушерское осложнение, часто приводящее к летальному исходу. Частота варьируется от 1 на 20 000 до 1 на 80 000 родов. Смертность составляет от 80 до 90%, что в структуре материнской смертности составляет 10%.

1. Анафилактоидный синдром беременности является одной из наиболее опасных причин шока и выраженных нарушений гемостаза в акушерской практике. Классически синдром характеризуется гипоксией, гипотензией и коагулопатией.

2. Частота АСБ колеблется, по разным данным, от 1:8 000-20 000 до 1: 80 000 родов.

3. Высокая смертность при АСБ обусловлена трудностью ранней диагностики, стремительным развитием заболевания и неэффективностью лечения в поздние сроки.

4. Первостепенное значение имеют профилактика данного состояния, настороженность медицинского персонала к группе высокого риска по развитию данной патологии с целью выявления ранних признаков попадания амниотической жидкости в кровяное русло.

#### **АСБ можно рассматривать в трех клинических аспектах:**

1. АСБ как самостоятельное заболевание, которому не предшествует никакая акушерская патология, за исключением раннего или преждевременного отхождения ОПВ и бурной родовой деятельности.

2. АСБ на фоне акушерской патологии, которая сама по себе может привести к смерти, либо, не являясь смертельной, в совокупности с эмболией приводит к летальному исходу

— АСБ на фоне заболеваний, протекающих с развитием синдрома ДВС;

— АСБ на фоне генетических тромбофилий;

— АСБ на фоне антифосфолипидного синдрома (АФС).

3. Несмертельный АСБ, который обусловлен попаданием незначительного количества околоплодных вод в маточный кровоток; в данном случае АСБ характеризуется типичной клинической картиной, но переносится организмом матери без лечения или при применении комплекса терапевтических мероприятий.

— АСБ при отсутствии фоновых заболеваний;

— АСБ на фоне осложненного течения беременности (ДВС, генетические тромбофилии, АФС).

5. Предрасполагающими факторами АСБ являются:

— низкое венозное давление у роженицы при гипотонии;

— бурная, дискоординированная родовая деятельность;

— необоснованная стимуляция сократительной активности матки;

— особенно опасно быстрое, неравномерное внутривенное введение окситоцина в целях родовспоможения, введение окситоцина с неравномерным интервалом или резкая его отмена;

— переношенная, многоплодная беременность;

— роды крупным или мертвым плодом;

— прерывание беременности на поздних сроках методом вливания растворов (физиологический раствор, глюкоза) за оболочки;

— введение растворов в межворсинчатое пространство (это приводит к отслойке плаценты и создает благоприятные условия для эмболии и для нарушений коагуляции крови).

#### **Факторы риска возникновения АСБ**

- Беременные старше 30 лет;
- Многоплодная беременность;
- Интенсивные сокращения матки (физиологические или медикаментозно-индуцированные);
- Кесарево сечение;
- Разрыв матки;
- Разрыв шейки матки;
- Преждевременная отслойка плаценты;
- Внутриутробная гибель плода;
- Преждевременная отслойка плаценты;
- Травма живота;
- 80% случаев развивается во время родов;
- 20% случаев развивается до или после родов.

#### 6. Состав околоплодных вод:

- электролиты в диссоциированном состоянии,
- белок в количестве от 210 до 390 мг%,
- мукопротеиды с высоким содержанием углеводов;
- большое количество липидов;
- гормоны, разнообразные ферменты и другие биологически активные вещества;
- гистамин, уровень которого значительно повышается при поздних гестозах.
- простагландин класса Е. Далее повышается уровень простагландинов класса F при прогрессирующем снижении PgE.

#### **Этиология АСБ**

Основной этиологический фактор развития АСБ — поступление амниотической жидкости в системный материнский кровоток с дальнейшей эмболизацией сосудов легких амниотической жидкостью, локальной активацией прокоагулянтного звена в сосудах легких, а затем и системной активацией, что приводит к молниеносному развитию циркуляторного коллапса и ДВС. АСБ часто заканчивается летально как для матери, так и для плода (50% плодов умирает, или у них развивается асфиксия или дистресс-синдром).

#### **Механизм попадания околоплодных вод (ОПВ)**

в кровоток матери обусловлен двумя факторами:

- а) разрывом оболочек и проникновением вод в межворсинчатое пространство или иной участок венозной системы матки;
- б) давлением внутриамниотической жидкости, которое превышает давление в венозной системе матери.

ОПВ могут попадать в кровоток матери следующими путями:

- а) через дефекты плаценты (трансплacentарный путь);
- б) через сосуды шейки матки при разрывах шейки матки (трансцервикальный путь).

ЭОВ может возникнуть и при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты (ПОНРП). При этом разрыв оболочек должен произойти выше области внутреннего маточного зева. Если оболочки разрываются непосредственно в области внутреннего маточного зева при невставившейся головке плода, то давление околоплодных вод очень быстро падает, что практически исключает попадание ОПВ в межворсинчатое пространство.

#### **Патофизиология АСБ**

Амниотическая жидкость содержит клеточный материал, включая сырьевидную смазку, сквамозные эпителиальные клет-

ки. Содержание липидов, клеток, прокоагулянтная активность и вязкость амниотической жидкости повышаются с увеличением срока беременности и достигают максимума во время родов. Механизмы поступления амниотической жидкости в материнский кровоток до конца не изучены, однако входными воротами могут быть повреждения плацентарных мембран либо дефекты мембран плода, если они находятся вблизи материнских венозных сосудов. Места поступления амниотической жидкости — в местах прикрепления плаценты или нижний сегмент матки и шейка. Возможно, что цервикальные вены, расширяющиеся во время родов, способствуют поступлению амниотической жидкости после разрывов мембран, когда головка плода находится в канале шейки матки, таким образом, блокируя дренаж и создавая повышенное ретроградное гидростатическое давление. Это приводит к поступлению амниотической жидкости в вены цервикального канала и, соответственно, в системную циркуляцию. Амниотическая жидкость также может поступать в материнскую циркуляцию при повреждении миометрия или через места абнормального прикрепления плаценты, а также при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. Если в амниотической жидкости содержится меконий, эмболия сопровождается более выраженным ДВС-синдромом по сравнению с ОПВ, не содержащими меконий. При морфологическом исследовании сквамозные клетки плода определяются в микрососудах легких. В настоящее время специфическим патологическим маркером ЭОВ могут служить моноклональные антитела ТНК-2. Диагностическую ценность также представляют моноклональные антитела (CD 61-GPIIIa, Beta-HCG F VIII-vWhPL-антитела), позволяющие определить мегакариоциты плода и клетки синцитиотрофобlasta в материнских микрососудах легких.

При поступлении в системный кровоток матери амниотическая жидкость мгновенно активирует прокоагулянтную систему, приводя к ДВС и вызывая микроэмболизацию пульмональных сосудов не только вследствие активации коагуляционного каскада, но и из-за отложения в сосудах гипервискозной амниотической жидкости и ее составляющих. Как уже было отмечено, этот процесс более распространен при контаминации меконием.

#### **Пульмонарная патофизиология ЭОВ**

Тяжесть легочных проявлений зависит от состава, количества и вязкости амниотической жидкости, попадающей в материнские сосуды легких. Чем больше клеточных элементов (сыровидная смазка, сквамозные эпителиальные клетки плода) содержится в амниотической жидкости, тем более вязкой она является. Амниотическая жидкость и ее составляющие вызывают механическую обструкцию мелких и крупных сосудов легких. Это приводит к нарушению перфузии и диффузационной способности легких, а также к вазоконстрикции, которая в свою очередь сопровождается правожелудочковой недостаточностью, формированием легочного сердца, повышением давления в легочной артерии с последующим уменьшением наполнения левого желудочка, снижением сердечного выброса. Следствием этого является тканевая гипоксия, ишемия, метаболический ацидоз и кардиогенный шок.

#### **Система гемостаза при ЭОВ**

Амниотическая жидкость содержит вещества с высокой тромбопластиноподобной активностью, которая увеличивается со сроком гестации. Кроме того, амниотическая жидкость обладает антифибринолитической активностью, которая также увеличивается со сроком гестации. Неспецифическое ингибиение фибринолитической системы может спровоцировать развитие ДВС и диффузных тромбозов. Сквамозные клетки плода в амниотической жидкости высвобождают эндотелин-1,

вазо- и бронхоконстриктор, что еще более усугубляет гемодинамические нарушения.

Прокоагулянтная активность амниотической жидкости коррелирует с лецитин/сфингомиelinовым отношением в течение беременности. Амниотическая жидкость *in vitro* ускоряет протромбиновое время, АЧТВ, а также свертывающие способности фактор VII-объединенной плазмы. Таким образом, амниотическая жидкость действует не только как «общий тромбопластин», но и как заменитель активации тканевой фазы. Механизмы, посредством которых амниотическая жидкость активирует прокоагулянтную систему, включают в себя непосредственную активацию фактора X в присутствии молекул кальция, в фактор Ха. Фактор Ха — одна из наиболее тромбогенных субстанций. Фактор Ха в присутствии фактора V и фосфолипидов (включая амниотическую жидкость и поверхности тромбоцитов) немедленно конвертирует протромбин в тромбин. Как только образовался тромбин, фибриноген конвертируется в фибрин. Таким образом, у пациентов с ЭОВ формируются микротромбы, состоящие из тромбоцитов и фибрина, проходящие через системную и пульмонарную циркуляцию. Это внутрисосудистое свертывание сопровождается тромбозами микроциркуляторного русла, тромбоэмболиями и кровотечением.

У пациенток с фоновыми гемодинамическими нарушениями при АСБ может остро развиваться вторичная коагулопатия. Амниотическая жидкость при исследовании *in vitro* проявляет свойством укорачивать время свертывания, обладая тромбопластиноподобным эффектом, а также индуцирует агрегацию тромбоцитов, способствует высвобождению фактора III (Ratnoff и Vosburgh, 1952, Beller, 1963); содержит фактор, напрямую активирующий X фактор (Courtney и Davison, 1972). Однако в исследовании Philips и Davidson было показано, что количества прокоагулянтов в чистой амниотической жидкости недостаточно для того, чтобы вызвать значительное внутрисосудистое свертывание. Таким образом, результаты разных исследований во многом оказывались противоречивыми.

Природа коагулопатии, ассоциированной с отслойкой плаценты и АСБ, во многом сходна, и в ее основе лежит попадание в материнский кровоток клеточных элементов плода, обладающих тромбопластиноподобными эффектами (Clark, 1995).

#### **Диагностика АСБ**

Диагноз АСБ следует заподозрить в первую очередь при внезапном развитии острой дыхательной недостаточности (ОДН) во время нормальных родов. ОДН возникает вследствие окклюзии легочных сосудов амниотической жидкостью, усиленной вазоконстрикцией сосудов легких, и впоследствии окклюзии сосудов тромбами. Это приводит к кардиогенному шоку, системному кардиоваскулярному и легочному коллапсу. Клинические симптомы острой легочной недостаточности — внезапный приступ тахипноэ, дистпное и периферический цианоз из-за нарушения перфузии. Эти признаки часто сопровождаются развитием острого легочного сердца с правосердечной недостаточностью, гипоксией, ишемией, метаболическим ацидозом. Газовый состав артериальной крови характеризуется снижением значений РО2 и РСО2. Также имеет место повышение центрального венозного давления.

Клиника обычно развивается во время родов. Вслед за развитием ОДН, кардиогенного шока и коллапса часто возникает массивное маточное кровотечение вслед за системными геморрагическими проявлениями различной локализации. При развитии ДВС источник кровотечения определить и предугадать достаточно сложно. Однако наиболее часто геморрагические проявления характерны для мест венепункции, также имеют место гематурия, гемофтез и иногда внутричерепное кровоизлияние. Кроме того, следует обращать внимание на кожные

покровы и слизистые оболочки (петехии, пурпур). При прогрессировании ДВС возникает окклюзия микроциркуляторного русла почек, печени, ЦНС и других органов и систем. В дальнейшем это приводит к нарушению перфузии органов и развитию полиорганной недостаточности. Наиболее достоверными лабораторными показателями, необходимым для оценки ДВС, являются на уровнях AT III, фибринопептида А, D-димера, фрагментов протромбина и уровень тромбоцитов.

Диагностика анафилактоидного синдрома беременности основывается на следующих клинических данных: острая гипоксия, острая гипотензия, внезапная остановка сердца и/или коагулопатия, которая не является следствием какой-либо другой причины. Точный диагноз АСБ может быть поставлен на основании анализа совокупности клинических данных, дополнительных лабораторных данных и патологоанатомических исследований. АСБ — диагноз исключения.

#### **Дифференциальный диагноз следует проводить со следующими заболеваниями:**

- тромбоэмболия легочной артерии;
- геморрагический шок
- эклампсия;
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
- разрыв матки;
- шок вследствие кровотечения;
- синдром Мендельсона;
- инфаркт миокарда;
- септический шок;
- лекарственная идиосинкрезия;
- цереброваскулярные нарушения;
- жировая и воздушная эмболия;
- кардиомиопатия;
- анафлаксия на применение местных анестетиков;
- аспирация.

#### **Рекомендуемые дополнительные исследования:**

- 1) электрокардиография;
- 2) рентгенологическое исследование грудной клетки;
- 3) динамическая оценка изменений в системе гемостаза.

#### **Результаты дополнительных методов исследования, свидетельствующие в пользу АСБ:**

- 1) ЭКГ: признаки резко выраженной синусовой тахикардии, гипоксии миокарда и острого легочного сердца;
- 2) рентгенологическое исследование: интерстициальный сливной отек, который выявляется в виде «бабочки» с уплотнением по всей прикорневой зоне и просветлением рисунка по перipherии;
- 3) система гемостаза:
  - гиперкоагуляция и гиперагрегация тромбоцитов (I фаза синдрома ДВС);
  - время свертывания крови по Ли-Уайту либо укорочено (менее 5 мин.), либо находится в пределах нормы (5-10 мин.);
  - уровень фибриногена значительно повышен (более 4,5 г/л), АЧТВ укорочено;
  - положительные качественные пробы на выявление высокой концентрации РКМФ (возникновение синдрома ДВС и угроза его прогрессирования);
  - повышается содержание ПДФ;
  - тест склеивания стафилококков: высокое содержание высокомолекулярных фрагментов ПДФ (Х, Y);
  - тест ингибиции гемагглютинации: высокое содержание низкомолекулярных ПДФ (D, E);
  - снижается уровень антитромбина III;

— повышается реактивность тромбоцитов;  
— тромбоэластограмма: признаки хронометрической (укорочение «г+к») и структурной (увеличение «та» и ИТП) гиперкоагуляции.

В случае успешного лечения АСБ отмечаются значительная динамика изменений и быстрое их исчезновение. При эмболии околоплодными водами синдром ДВС носит сверхострый характер и обнаружение его I фазы не всегда возможно ввиду взрывного характера активации свертывания крови и быстрого наступления гипокоагуляции, обусловленной коагулопатией и тромбоцитопатией потребления. Характерные признаки гипокоагуляции:

- резко выраженная гипофibrиногенемия и тромбоцитопения;
- удлинение АЧТВ;
- удлинение времени свертывания цельной крови;
- тромбоэластограмма: резко выраженная хронометрическая (удлинение «г+к») и структурная (уменьшение «та» и ИТП) гипокоагуляция, зачастую фиксируется просто прямая линия, свидетельствующая об абсолютной несвертываемости крови;
- резкое падение содержания и активности антитромби на III, плазминогена;
- уровень ПДФ превышает 300 мкг/мл (при норме до 2 мкг/мл).

Все это свидетельствует о масштабах микросвертывания, блокаде микроциркуляции и повреждениях жизненно важных органов.

В настоящее время имеются указания на ингибиторное влияние ПДФ на сократительную деятельность матки. Это позволяет предполагать взаимосвязь между выраженностью синдрома ДВС и гипотонией матки, нередко возникающей при эмболии околоплодными водами.

Особенно важно подчеркнуть, что прогрессирование синдрома ДВС до возникновения коагулопатии и тромбоцитопатии потребления предшествует геморрагическому диатезу. Это прямо указывает на то, что генез кровотечений и кровоточивости при АСБ обусловлен синдромом ДВС.

При эмболии околоплодными водами изменения в системе гемостаза претерпевают определенные фазовые изменения.

Последовательно возникают тромбофилическое состояние, гиперкоагуляция и гиперагрегация тромбоцитов, далее — коагулопатия и тромбоцитопатия потребления.

В I фазе синдрома ДВС у больных с ЭОВ происходит массивное внутрисосудистое тромбообразование, во II и III фазах имеет место кровоточивость или явное кровотечение при наличии агрегатов тромбоцитов и микросвертков фибринова в обширных участках микроциркуляции.

#### Симптомы со стороны плода

Нарастающая гипоксия матери и циркуляторный коллапс при АСБ приводят к недостаточному снабжению плода кислородом. Внутриутробная гибель плода встречается в 60% случаев. Следствием гипоксии матери являются ацидоз и тяжелая гипоксия плода, клинически проявляющиеся брадикардией (менее 120 уд./мин.). Длительная брадикардия приводит к гипотензии и неврологическим нарушениям. У новорожденных с асфиксиею, в том числе при АСБ, развивается ДВС-синдром. Снижение уровня фактора XIII коррелирует со снижением оценки по шкале Апгар. Заметная обратная пропорциональность наблюдается между уровнем РКМФ и показателями шкалы Апгар. В настоящее время имеются указания на ингибиторное влияние ПДФ на сократительную деятельность матки. Это позволяет предполагать взаимосвязь между выраженностью синдрома

ДВС и гипотонией матки, нередко возникающей при эмболии околоплодными водами.

Особенно важно подчеркнуть, что прогрессирование синдрома ДВС до возникновения коагулопатии и тромбоцитопатии потребления предшествует геморрагическому диатезу. Это прямо указывает на то, что генез кровотечений и кровоточивости при АСБ обусловлен синдромом ДВС.

При эмболии околоплодными водами изменения в системе гемостаза претерпевают определенные фазовые изменения.

Последовательно возникают тромбофилическое состояние, гиперкоагуляция и гиперагрегация тромбоцитов, далее — коагулопатия и тромбоцитопатия потребления.

В I фазе синдрома ДВС у больных с ЭОВ происходит массивное внутрисосудистое тромбообразование, во II и III фазе имеет место кровоточивость или явное кровотечение при наличии агрегатов тромбоцитов и микросвертков фибринова в обширных участках микроциркуляции.

Нарастающая гипоксия матери и циркуляторный коллапс при АСБ приводят к недостаточному снабжению плода кислородом. Внутриутробная гибель плода встречается в 60% случаев. У новорожденных с асфиксиею, в том числе при АСБ, развивается ДВС-синдром. Снижение уровня фактора XIII коррелирует со снижением оценки по шкале Апгар. Заметная обратная пропорциональность наблюдается между уровнем РКМФ и показателями шкалы Апгар.

#### Лечение АСБ

Эффективность лечения АСБ во многом зависит от раннего начала и комплексного его характера. Оно должно основываться на тщательном учете данных клинико-лабораторного обследования и мониторинга за основными функциями организма больной. Пациенты с признаками и симптомами анафилактоидного синдрома беременности нуждаются в немедленном оказании медицинской помощи. Терапия является поддерживающей, поскольку специфического лечения, способствующего улучшению состояния пациенток, не существует [3, 5, 10, 14].

В первую очередь следует проводить оксигенотерапию, поддерживать гемодинамику и перфузию органов, корректировать коагулопатию, применять дополнительную необходимую терапию (кортикоステроиды). Целевые значения гемодинамических показателей для пациенток с анафилактоидным синдромом беременности:

- Сатурация 70-80%;
- Сердечный выброс 5,5-7,5 л/мин.;
- Давление в легочных капиллярах 6-12 мм рт.ст;
- Центральное венозное давление 4-10 мм рт.ст.
- Подход к лечению острой дыхательной недостаточности включает в себя немедленное восстановление оксигенации путем применения орофарингеальной или эндотрахеальной трубок, наложения трахеостомы. Подача кислорода должна быть произведена незамедлительно через назальную канюлю или кислородную маску. Циркуляторный коллапс следует устранять с помощью вазоконстрикторов (допамин). Необходим постоянный мониторинг центрального венозного давления, при повышении которого рекомендуется применять сердечные гликозиды. Кроме того, следует немедленно предпринять меры для активации сокращения миометрия для уменьшения кровотечения из места прикрепления плаценты. Необходимо восстановление ОЦК, восполнение объема кровопотери путем переливания компонентов крови. Некоторые авторы рекомендуют применение простаглиана. Для борьбы с активацией тромбообразования следует решить вопрос о гепаринизации или применении антитромбина. Нефракционированный гепарин следует применять подкожно 100 ЕД на кг массы тела каждые 6 часов, низкомолекулярный гепарин — 100-150 ЕД

**Дифференциальная диагностика состояний, остро возникающих до, во время и после родов (Donaldson J.O.)**

	Артериальное давление	протеинурия	Пароксизм, припадок	Время возникновения	Дополнительные данные
Эклампсия	+++	+++	+++	III триместр	Tr ↓ или N, Eg - N
Эпилепсия	N	N или +	+++	Любой триместр	Низкая концентрация антиконвульсантов
Субарахноидальное кровоизлияние	+ или +++	0 или +	+	Любой триместр	-
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпуря	N или +++	++	++	III триместр	Tr ↓ ↓
Анафилактоидный синдром беременности	шок	-	+	Чаще — во время родов	Гипоксия, цианоз, Tr ↓ ↓ , Eg - N
Тромбоз церебральных вен	+	-	++	Послеродовый период	Флебит тазовых вен
Анафилаксия на применение местных анестетиков	вариабельно	-	++	Во время родов	-
Феохромоцитома	+++	+	+	Любой триместр	Иногда в сочетании с нейрофиброматозом

на кг каждые 12-24 часа. После гепаринизации или инфузий антитромбина лечение ДВС следует продолжить с использованием свежезамороженной плазмы и тромбоцитарной массы с контролем протромбинового времени, АЧТВ и уровня тромбоцитов, а также контролем тяжести кровотечения. Необходимо также проведение реанимационных мероприятий и оценки жизнеспособности новорожденных.

- 2) снижение силы вдоха (ниже 25 мм рт.ст.);
- 3) снижение парциального давления кислорода (менее 70 мм рт. ст.) при дыхании через маску с кислородом;
- 4) повышение градиента напряжения кислорода альвеола — артериола (более 350 мм рт.ст. при дыхании 100% кислородом);
- 5) увеличение вентиляции мертвого пространства.

**Алгоритм лечения ЭОВ**

1. Лечение легочной недостаточности:
  - оксигенация,
  - механическая вентиляция.
2. Лечение кардиогенного шока и сердечной недостаточности:
  - вазопрессоры,
  - сердечные гликозиды,
  - инфузионная терапия.
3. Терапия ДВС-синдрома:
  - низкомолекулярный гепарин (подкожно) или
  - нефракционированный гепарин (подкожно),
  - концентрат антитромбина,
  - эритроцитарная масса (по необходимости),
  - тромбоцитарная масса(по необходимости),
  - экстирпация матки,
  - утеротоники,
  - простатициклины.

**Параметры, подлежащие мониторному контролю у больных с АСБ:**

- 1) артериальное и центральное венозное давление;
- 2) почасовой диурез;
- 3) гематокрит;
- 4) гемоглобин;
- 5) основные показатели гемостаза;
- 6) объем циркулирующей крови (ОЦК);
- 7) минутный объем крови (МОК);
- 8) общее периферическое сопротивление;
- 9) градиент кислорода;
- 10) кислотно-основное состояние крови.

**Основные цели ранней терапии АСБ:**

- 1) борьба с дыхательной недостаточностью (оксигенация):
- 2) купирование шоковых явлений (поддержание сердечного выброса и АД);
- 3) предупреждение и лечение геморрагических осложнений (борьба с коагулопатией).

**Показания к интубации:**

- 1) снижение жизненной емкости легких (менее 15 мл/кг);

**Последовательность реанимационных мероприятий:**

1. Кислород подается в больших количествах с одновременным началом сердечно-легочных реанимационных мероприятий.
  2. Оптимизация сердечной преднагрузки достигается путем быстрой кристаллоидной инфузии с последующим введением допамина (2-20 мг/кг/ мин.), если гипотензия сохраняется.
  3. 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).
  4. После коррекции гипотензии необходимо ограничить инфузионную терапию до уровня поддерживающей, чтобы минимизировать риск возникновения отека легких и респираторного дистресс-синдрома.
  5. Сочетание гипотонического и коагулопатического кровотечений (гематокрит менее 25-30%) — показание к гемотрансфузии (предпочтительно переливание свежезамороженной плазмы, содержащей все факторы и ингибиторы свертывания крови).
  6. На ранних стадиях шока, до появления кровоточивости и кровотечений, показано применение «Гепарина» внутривенно капельно в дозе 500-700 ЕД в час. «Гепарин» можно вводить с глюкозой и реополиглюкином (в этом случае антикоагулянтный и противотромботический эффекты потенцируются), что следует учитывать при необходимости оперативного вмешательства.
  7. При АСБ, так же как и при других акушерских критических состояниях, подкожное введение «Гепарина» неэффективно ввиду трудности управления его биологическим действием.
  8. При присоединении геморрагических осложнений, обусловленных прогрессированием синдрома ДВС и возникновением коагулопатии и тромбоцитопатии потребления, показаны удаление основного источника кровотечения — экстирпация матки и одновременное адекватное восполнение израсходованных факторов свертывания крови.
- Учитывая резкий дефицит тромбоцитов, фибриногена, факторов VIII, V, VII, X, XIII, антитромбина III, плазминогена и др., следует применять свежезамороженную плазму, содержащую

большинство указанных факторов, свежую донорскую или свежезцерратную кровь.

9. До окончания операции и в первые 3-4 часа после нее «Гепарин» не следует применять ввиду опасности усугубления геморрагии из открытой раневой поверхности.

10. В послеоперационном периоде, особенно на фоне гемотрансфузии, показано внутривенное капельное (500 ЕД в час) введение «Гепарина» или его подкожное (5000 ЕД 4 раза в сутки в течение 10 дней) введение, если шоковые явления купированы.

11. Эффект «Гепарина» усиливается при одновременном применении спазмолитиков и низкомолекулярных декстранов, что требует лабораторного контроля его действия.

12. При очень тяжелом нарушений свертываемости крови степень геморрагического диатеза может определяться и резко выраженным протеолизом, в связи с чем необходимо назначение трасилола или контрикала по 250 000-500 000 ЕД внутривенно одномоментно и 100 000-200 000 ЕД в час в виде инфузии в течение последующего часа.

13. Эффективна инфузия транексамовой кислоты. При операции местное использование транексамовой кислоты позволяет успешно бороться с повышенной кровоточивостью.

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

15. После купирования геморрагических проявлений и в процессе восстановления после шоковых состояний высокоеффективным является назначение низкомолекулярного «Гепарина» (фраксипарина).

Сходство между ЭОВ и анафилаксией позволяет рассматривать потенциальную эффективность высоких доз ГКС при ЭОВ. Учитывая патогенетические механизмы ЭОВ, схожие с патогенезом анафилактических состояний, при анафилактоидном синдроме беременности патогенетически оправдано введение до 500-1000 мг глюкокортикоидов (пульс-терапия). Отдельные наблюдения нашей кафедры (2009), а также В.Н. Серова (Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова) свидетельствуют о высоких результатах применения пульс-терапии высокими дозами глюкокортикоидов у пациенток с АСБ.

Хотя частота развития анафилактоидного синдрома беременности невысока, клиницистам следует всегда помнить, что возникновение данного симптомокомплекса носит жизнеугрожающий характер, представляя опасность для матери и плода. Понимание этиологии и патогенеза эмболии околоплодными водами позволяет рассматривать это осложнение как анафилактоидный синдром беременности, что, несомненно, играет роль в формировании грамотных и патофизиологически обоснованных подходов к профилактике, диагностике и лечению данного осложнения беременности.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. М.: РУССО, 2003.
- Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О., Маров С.В. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания в акушерской практике, М.: Триада – Х, 2002.
- Aguilera LG, Fernandez C, Plaza A, et al. Fatal amniotic fluid embolism diagnosed histologically. Acta Anaesthesiol Scand. Mar 2002; 46(3): 334-7.
- Benson MD, Lindberg RE. Obstetrics: amniotic fluid embolism, anaphylaxis, and tryptase. Am J Obstet Gynecol. 1996; 175: 737.
- Benson MD. Nonfatal amniotic fluid embolism. Arch Fam Med. 1993; 2: 989-994.
- Burrows A, Khoo SK. The amniotic fluid embolism syndrome: 10 years' experience at a major teaching hospital. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1995; 35: 245-250.
- Clark SL, Pavlova Z, Greenspoon J, et al. Squamous cells in the maternal pulmonary circulation. Am J Obstet Gynecol. Jan 1986; 154(1): 104-6.
- Clark SL, Hankins GDV, Dudley DA, Dildy GA, Porter TF. Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry. Am J Obstet Gynecol. 1995; 172: 1158-1169.
- Clark SL, Cotton DD, Hankins GDV, Phelan JP. Critical Care Obstetrics. 3rd ed. Malden, Mass: Blackwell Science Inc; 1997.
- Clark SL, Cotton DD, Gonik B, Greenspoon J, Phelan JP. Central hemodynamic alterations in amniotic fluid embolism. Am J Obstet Gynecol. 1988; 158: 1124-1126.
- Clark SL, Montz FJ, Phelan JP. Hemodynamic alterations associated with amniotic fluid embolism: a reappraisal. Am J Obstet Gynecol. 1985; 151: 617-621.
- Gilbert WM, Danielsen B. Amniotic fluid embolism: decreased mortality in a population-based study. Obstet Gynecol. 1999; 93: 973-977.
- Green BT, Umana E. Amniotic fluid embolism. South Med J. 2000; 93: 721-723.
- Gilmore DA, Wakim J, Secret J, Rawson R. Anaphylactoid syndrome of pregnancy: a review of the literature with latest management and outcome data. AANA J. 2003; 71(2): 120-6.
- Hankins GD, Snyder R, Dinh T, et al. Documentation of amniotic fluid embolism via lung histopathology. Fact or fiction?. J Reprod Med. Dec 2002; 47(12): 1021-4.
- Kapin MA, Ferguson JL. Hemodynamic and regional circulatory alterations in dog during anaphylactic challenge. Am J Physiol. 1985; 249(2 Pt 2): H430-7.
- Koonin LM, MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK, Smith JC. Pregnancy-related mortality surveillance: United States, 1987-1990. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1997; 46: 17-36.
- Kobayashi H, Ohi H, Terao T. A simple, noninvasive, sensitive method for diagnosis of amniotic fluid embolism by monoclonal antibody TKH-2 that recognizes NeuAc alpha 2-6GalNAc. Am J Obstet Gynecol. 1993; 168 (3 Pt 1): 848-53.
- Liban E, Raz S. A clinicopathologic study of fourteen cases of amniotic fluid embolism. Am J Clin Pathol. 1969; 51(4): 477-86.
- Locksmith GJ. Amniotic fluid embolism. Obstet Gynecol Clin. 1999; 26: 435-444.
- Marcus BJ, Collins KA, Harley RA. Ancillary studies in amniotic fluid embolism: a case report and review of the literature. Am J Forensic Med Pathol. 2005; 26(1): 92-5.
- Meyer J.R. Embolis pulmonary caseosa. Braz.J Med Biol Res 1926, 1: 301-303
- O'Shea A, Eappen S. Amniotic fluid embolism. Int Anesthesiol Clin. 2007; 45(1): 17-28.
- Ratnoff OD, Vosburgh GJ. Observations on the clotting defect in amniotic-fluid embolism. N Engl J Med. 1952; 18: 247(25): 970-3
- Reid D.E., Weiner A.F. Intravascular clotting and afibrinogenemia, the presumptive lethal factors in the syndrome of amniotic fluid embolism. Am J Obstet Gynecol. 1953; 66(3): 465-74.
- Stein PD, Matta F, Yaekoub AY. Incidence of amniotic fluid embolism: relation to cesarean section and to age. J Womens Health (Larchmt). 2009; 18(3): 327-9.
- Steiner PE, Lushbaugh CC. Maternal pulmonary embolism by amniotic fluid. JAMA. 1941; 117: 1245-1254, 1340-1345.
- Stiller RJ, Siddiqui D, Laifer SA, Tiakowski RL, Whetham JCG. Successful pregnancy after suspected anaphylactoid syndrome of pregnancy (amniotic fluid embolus). J Reprod Med. 2000; 45: 1007-1009.
- Syed SA, Dearden CH. Amniotic fluid embolism: emergency management. J Accid Emerg Med. 1996; 13: 285-286.