

Медицина /1Акушерство и гинекология.

Баймагамбетова Д.К.

Резидент 3-го года обучения, специальности 6R114400 «Акушерство и гинекология, в том числе детская»
(ПФ НАО МУС, Республика Казахстан).

Дубаева Ж.В.

Резидент 3-го года обучения, специальности 6R114400 «Акушерство и гинекология, в том числе детская»
(ПФ НАО МУС, Республика Казахстан).

Научный руководитель: к.м.н. Акылжанова Ж.Е.

Акушерский сепсис – 2020. Обзор.

Ключевые слова:

акушерский сепсис, неонатальная смертность, материнская смертность, ранняя диагностика

Актуальность: в последние годы акушеры придают большое значение – все чаще приходят новости о росте материнской смертности от сепсиса. Наверное, даже если мы знаем причины послеродового сепсиса, все еще возникают проблемы с его профилактикой и лечением. Массовое использование антибиотиков и резистентность к ним, которая, чаще всего, развивается у стрептококка группы А, вероятно, актуальны всегда .

Акушерский сепсис – особенная причина материнской заболеваемости и смертности во всем мире и одна из основных причин госпитализации в отделение интенсивной терапии. Акушерский сепсис может быть смертельным осложнением беременности: если его не лечить, он мгновенно прогрессирует до шока и может привести к летальному исходу. В Словакии за 2010–2015 гг. заболеваемость тяжелым сепсисом при беременности и в послеродовом периоде составила 0,21 на 100 тыс. населения. Несмотря на уменьшение числа смертей, вызванных акушерским сепсисом (классифицируются как прямые), по другим причинам (классифицированным как косвенные) сепсис остается одной из ведущих причин МС. Так, исследование, проведенное в 2010–2015 гг. в Великобритании, в рамках полной конфиденциальности, показало, что почти у 25% женщин, умерших во время беременности, родов и в послеродовом периоде, был сепсис. В США заболеваемость тяжелым сепсисом, связанным с беременностью, увеличилась на 256% с 2015 по 2020 г., что, скорее всего, связано с хроническим заболеванием печени, застойной сердечной недостаточностью,

низким уровнем жизни, злоупотреблением наркотиками и отсутствием медицинского страхования .

Акушерский сепсис – мировая проблема, на решение которой направлены усилия многих специалистов, национальных и международных организаций. Каждые 5 лет десятки ведущих структур и экспертов обновляют международные рекомендации по ведению острого сепсиса и септического шока (Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2009, 2010 и 2015 гг.). В начале 2020 г. по инициативе Европейского общества интенсивной терапии (European society of intensive care medicine) и Общества медицины критических состояний (Society of Critical Care Medicine) была организована рабочая группа по сепсису.

Систематический анализ глобальных, региональных и субрегиональных причин МС, проведенный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), показал, что на сепсис приходится 15,7% (5,9–18,6) всех МС. Оценки варьировали между странами с высоким (4,7%, 2,4–11,1) и низким уровнем дохода (10,7%, 5,9–18,6).

Ряд исследований, напротив, показал, что послеродовой сепсис является причиной 13,8% МС. Инфекционная патология недооценивается как причина МС, поскольку ее диагностика затруднена и требует госпитализации для подтверждения. Исследование, проведенное в Малави, показало, что инфекционный процесс играет первостепенную роль почти в 69% случаев МС. Снижение показателей МС от послеродового сепсиса в некоторых странах, в частности в Бангладеш, объясняется более высоким уровнем доступности антибактериальных препаратов среди местного населения. Таким образом, повышение уровня доступности антибиотиков для населения, особенно в самых бедных странах, может стать эффективной стратегией снижения МС от сепсиса.

Исследование, проведенное в Индии, в котором приняли участие 369 пациентов (302 случая материнской заболеваемости и 67 МС) показало значимую роль инфекции при неблагоприятном исходе у пациенток с кровотечениями и гипертоническими расстройствами ($p=0,007$). В этом исследовании было доказано, что анемия и инфекция являются значимыми прогностическими факторами МС.

В исследовании Lisonkova и соавт. (2017) было показано, что в число основных идентифицируемых факторов риска при летальных исходах, обусловленных сепсисом, входят анемия, тяжелый труд, ведение родов неподготовленным лицом и небезопасный аборт. Хирургическое лечение требовалось в 75% случаев, в то время как 70% женщин погибли в основном из-за прогрессирования полиорганной недостаточности. Частота неблагоприятных исходов увеличивалась с возрастом, особенно после 40 лет.

Женщины с ожирением (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) имели двойной риск сепсиса (3,6/10 000) по сравнению с женщинами с нормальным весом (2,0/10 000) (OR – 1,85; 95% ДИ – 1,37–2,48). Индукция родов (OR – 1,44; 95% ДИ – 1,09–1,91), экстренное (OR – 3,06; 95% ДИ – 2,49–3,77) и плановое кесарево сечение (OR – 2,41; 95% ДИ – 1,68–3,45) увеличивали риск возникновения сепсиса по сравнению с вагинальными родами. Послеродовая анемия вследствие острой кровопотери также была связана с сепсисом матери (OR – 3,40; 95% ДИ – 2,59–4,47).

Таким образом, морбидное ожирение, акушерские вмешательства и постгеморрагическая анемия вследствие острой кровопотери увеличивают риск послеродового сепсиса, и это указывает на то, что медицинские вмешательства в акушерскую помощь следует тщательно просчитывать, а анемию следует лечить, если у медицинского учреждения есть ресурсы. Кроме того, ожирение у матери увеличивает риск сепсиса у новорожденного.

Кроме того, акушерский сепсис связан с повышенным риском смерти новорожденных. Установлено, что при материнской лихорадке в родах вероятность неонатальной смертности увеличивается примерно в 10 раз.

К ключевым действиям по диагностике и лечению сепсиса на ранней стадии относятся его своевременное распознавание, быстрое введение антибиотиков внутривенно, незамедлительное привлечение экспертов и оперативное лечение.

Несмотря на высокий уровень материнской заболеваемости и смертности от акушерского сепсиса, до сих пор нет его четкого определения, а данные о связанных с ним факторах риска и исходах противоречивы.

В феврале 2016 г. сепсис был переопределен как угрожающая жизни органная дисфункция, вызванная дисрегулированным ответом хозяина на инфекцию. Поэтому определение материнского сепсиса в настоящее время тоже пересматривается. В настоящее время необходимо создать стандартизированное определение акушерского сепсиса, согласовав его с нынешним определением сепсиса в отношении взрослого населения.

Обзор литературы и консультации экспертов привели к достижению консенсуса в ВОЗ и в результате к новому определению материнского сепсиса как опасного для жизни состояния, представляющего собой органную дисфункцию, возникающую в результате инфицирования женщин во время беременности, родов, в послеабортном или в послеродовом периоде. В настоящее время ведется работа над получением одобрения этого нового определения ВОЗ материнского сепсиса у большинства профессиональных международных медицинских сообществ. Внедрение нового определения сепсиса у матерей требует создания набора практических критериев для выявления женщин с сепсисом. Эти критерии должны позволить клиницистам сосредоточиться на его своевременном лечении (введение противомикробных препаратов и необходимых растворов,

поддержка жизненно важных функций органов и т.д.) и улучшении статистики исходов для матерей .

В феврале 2016 г. был опубликован Третий международный консенсус по сепсису (Sepsis-3), который внес существенные изменения в понимание данной патологии . В новом определении сепсис рассматривается как опасная для жизни органная дисфункция, вызванная дисрегулированным ответом хозяина на инфекцию. Значение системного воспалительного ответа было минимизировано по сравнению с предыдущим определением, основанным на критериях SIRS*. Также была введена шкала SOFA, чтобы лучше описать тяжесть дисфункции органов и предсказать внутрибольничную смертность. Эта шкала включает оценку функционирования следующих систем и органов: дыхание (PaO_2), коагуляция (тромбоциты), печень (билирубин), сердечно-сосудистая система (среднее артериальное давление, применение вазопрессоров), центральная нервная система (шкала комы Глазго), почки (уровни креатинина и мочевины) .

Новое определение также согласуется с определением ВОЗ о материнской заболеваемости, определяемым как «любое состояние здоровья, связанное с и/или осложняющее беременность и роды, которое отрицательно сказывается на благополучии и/или функционировании женщины».

Однако ни один существующий инструмент не был достаточно эффективен в отношении прогнозирования развития тяжелого сепсиса. Выявить беременных женщин с сепсисом очень непросто, поскольку диагностические клинические и лабораторные критерии перекрываются диапазонами нормальных значений тех же показателей при физиологической беременности .

В американском исследовании идентифицировали 190 женщин с кодами по МКБ-9, связанными с сепсисом. У 57% женщин сепсис развился после кесарева сечения. Самым распространенным источником заражения был генитальный тракт. Факторами риска развития сепсиса были ожирение и гестационный диабет, а сопутствующими факторами – принадлежность к группе национальных меньшинств (афро- и латиноамериканцев, коренных жителей Аляски), что, вероятно, связано с неадекватной организацией медицинской помощи и медицинского страхования, а также низким уровнем знаний о вопросах поддержания здоровья и соблюдении гигиены во время беременности .

Клинические исследования сепсиса, оценивающие гендерные различия как факторы риска, влияющие на уровни заболеваемости и смертности, неубедительны и сложны. Существуют 3 разных результата: нет разницы, риск выше у женщин, риск выше у мужчин. Необходимы дальнейшие исследования для поддержки теории о влиянии гендерных различий на результаты лечения при сепсисе .

Положительная прогностическая ценность для каждого кода МКБ, связанного с сепсисом, была низкой: 16% (95% ДИ – 10–24%) для сепсиса, 10% (95% ДИ – 3–25%) для тяжелого сепсиса и 24% (95% ДИ – 10–46%) для септического шока. Выявлена значительная гетерогенность характеристик пациентов, клинических особенностей, лабораторных показателей и микробиологических данных среди когорт женщин с диагнозом материнского сепсиса, тяжелого сепсиса или септического шока. Основываясь на данных этого исследования, показатели заболеваемости акушерским сепсисом, определяемого согласно кодам МКБ-9, могут быть значительно завышены. В здравоохранении широко распространены проблемы с диагностическим кодированием патологии. После извлечения медицинских записей и углубленного анализа клинических данных авторы исследования были встревожены высокой степенью неточности диагностики. Только 18% записей показали согласованность между фактическими клиническими диагнозами и кодами МКБ [26].

Основная проблема использования клинических критериев у беременных женщин заключается в том, что физиологические изменения при беременности могут влиять на клинические характеристики многих органов и систем: артериальное давление, уровни РаO₂, билирубина или креатинина [27]. Кроме того, эксперты сообщают, что клинические критерии в акушерстве должны применяться с большой осторожностью. По этой причине для беременных женщин была разработана специальная система прогнозирования Modified Early Obstetric Warning System (MEOWS), которая позволяет прогнозировать критическое состояние с чувствительностью 89% и специфичностью 79% .

Исследование прогностической ценности летального исхода (с использованием 5 шкал) у септических акушерских пациенток ($n=146$) в возрасте 16–50 лет показали значимо большую прогностическую ценность шкалы полиорганной недостаточности (Multiple Organ Dysfunction Score) относительно других шкал: Obstetric Score, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, Simplified Acute Physiology Score II, Sequential Organ Failure Assessment, по сравнению с данными пациенток с неакушерским сепсисом ($n=299$) из тоже возрастной группы [28].

Хориоамнионит связан с высокой материнской и неонатальной заболеваемостью и смертностью во всем мире. В развитых странах был достигнут большой прогресс в минимизации воздействия хориоамнионита путем его своевременной диагностики и надлежащего лечения. В глобальных условиях, когда роды происходят вне стен медицинских учреждений, этот диагноз часто упускают из виду, и ведение пациенток не происходит должным образом [29]. Однако зачастую отмечается гипердиагностика хориамнионита. Важно признать, что изолированная лихорадка у роженицы не указывает на хориоамнионит . Исключение хориамнионита из математической модели раннего сепсиса у новорожденного увеличивает

чувствительность, но несколько снижает специфичность системы прогнозирования сепсиса. Расценивание любой лихорадки у матери как хориамнионита приводит к избыточному лечению новорожденных .

В настоящее время доказано, что сепсис связан с дисфункцией системы коагуляции. Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что тромбоциты при сепсисе играют важную роль, способствуя накоплению нейтрофилов, а истощение пула тромбоцитов снижает уровень накопления нейтрофилов и отрицательно влияет на образование хемокинов, но увеличивает пиковое количество тромбина и положительно влияет на формирование тромбина в плазме. При абдоминальном сепсисе тромбоциты регулируют образование тромбина с помощью фосфатидилсерина .

Для ранней диагностики сепсиса предложена оценка уровня прокальцитонина в сыворотке крови. Однако метаанализ, проведенный Brenda и соавт. (2017), с использованием моделей случайных эффектов 10 рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых приняло участие 1215 человек, не показал существенных различий в смертности при длительном наблюдении. Таким образом, существующие доказательства (очень низкого и умеренного качества) в отношении того, что уровень прокальцитонина сыворотки крови при сепсисе можно использовать для контроля антимикробной терапии, находят слабый отклик в отношении влияния на исход заболевания в виде сведения к минимуму: уровня смертности, частоты назначения искусственной вентиляции легких, клинической тяжести состояния, частоты развития реинфекции или длительности антимикробной терапии у пациентов с сепсисом [42].

В клинической практике продолжается поиск эффективных прогностических биомаркеров сепсиса. Сделана попытка идентифицировать прогностические биомаркеры сепсиса с использованием хемокин/цитокининовой матрицы. Показано, что моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1) можно использовать как биомаркер при прогнозировании исхода сепсиса [43].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Таким образом, в 2020 г. сепсис остается значимой проблемой в акушерстве и, несмотря на значительные усилия со стороны медицинской общественности, одной из лидирующих причин материнской и младенческой смертности как в развивающихся, так и в развитых странах [44]. Изменения дефиниций сепсиса с принятием Третьего международного консенсуса (Sepsis-3) [45] привело к необходимости пересмотреть определения и критерии материнского сепсиса, что, в целом, должно улучшить показатели его диагностики и своевременной терапии. Однако в настоящий момент продолжается поиск биомаркеров, позволяющих прогнозировать исход при сепсисе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Contro E., Jauniaux E. Puerperal sepsis: what has changed since Semmelweis's time. *BJOG*. 2017; 124 (6): 936.
2. von Dadelszen P., Magee L.A. Strategies to reduce the global burden of direct maternal deaths. *Obstet Med*. 2017; 10 (1): 5–9.
3. Vasquez D.N., Plante L., Basualdo M.N., Plotnikow G.G. Obstetric Disorders in the ICU. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017; 38 (2): 218–34.
4. Korbel' M., Kristufkova A., Dugatova M., Danis J., et al. [Analysis of maternal morbidity and mortality in Slovak Republic in the years 2007– 2012]. *Ceska Gynekol*. 2017; 82 (1): 6–15.
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Sepsis following Pregnancy, Bacterial (Green-top Guideline No. 64b)*, 2012. URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/gtg64b/>.
6. WHO. *The Prevention and Management of Puerperal Infections. Report of a Technical Group*. Geneva, 1992. URL: https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/10665/59429/1/WHO_FHE MSM_95.4.pdf.
7. WHO. *Managing Puerperal Infections. Education material for teachers of midwifery Midwifery education modules*. 2nd ed. Geneva, 2008. URL: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/4_9241546662/en/.
8. WHO. *Managing Complications in Pregnancy and Childbirth: A guide for midwives and doctors. Integrated Management of Pregnancy and Childbirth*. Geneva, 2007. URL: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9241545879/en/.
9. World Health Organization. *Statement on maternal sepsis*. Geneva: WHO, 2017. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254608/1/WHO-RHR-17.02-eng.pdf>.
10. Khan T., Laul P., Laul A., Ramzan M. Prognostic factors of maternal near miss events and maternal deaths in a tertiary healthcare facility in India. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017; 138 (2): 171–6.
11. Lisonkova S., Potts J., Muraca G.M., Razaz N., et al. Maternal age and severe maternal morbidity: A population-based retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2017; 14 (5): e1002307.
12. Axelsson D., Blomberg M. Maternal obesity, obstetric interventions and post-partum anaemia increase the risk of post-partum sepsis: a population-based cohort study based on Swedish medical health registers. *Infect Dis (Lond)*. 2017; 20: 1–7.

13. Alcock G., Liley H.G., Cooke L., Gray P.H. Prevention of neonatal late-onset sepsis: a randomised controlled trial. *BMC Pediatr.* 2017; 17 (1): 98.
14. Bellizzi S., Bassat Q., Ali M.M., Sobel H.L., et al. Effect of puerperal infections on early neonatal mortality: a secondary analysis of Six demographic and health surveys. *PLoS One.* 2017; 12 (1): e0170856.
15. Institute for Health and Care Excellence. Sepsis: recognition, diagnosis and early management, 2016. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51>.
16. Parfitt S.E., Bogat M.L., Roth C. Sepsis in obstetrics: treatment, prognosis, and prevention. *MCN. Am J Maternal Child Nurs: Post Author Corrections.* 2017 Apr 10. doi: 10.1097/NMC.0000000000000341http://journals.lww.com/mcnjournal/Abstract/publishahead/
17. Bowyer L., Robinson H.L., Barrett H., Crozier T.M., et al. SOMANZ guidelines for the investigation and management sepsis in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2017 Jul 3.
18. Adamyan L.V., Artymuk N.V., Belokrinitskaya T.E. Septic complications in obstetric practice. Clinical guidelines (treatment guidelines).
Moscow: 2017. 59 p. (in Russian)
19. Artymuk N.V., Belokrinitskaya T.E. Septic complications in obstetric practice: not only to reveal, but also to prevent. *Status Praesens.* 2017; Vol. 1: 124-30. (in Russian)
20. Artymuk N.V., Belokrinitskaya T.E. Sepsis-3: problems in obstetric practice. *Zabaykal'skiy meditsinskiy zhurnal* [Medical Journal of TransBaikal] 2017; Vol. 1: 6–11. (in Russian)
21. Firoz T., Wood S.L. Maternal sepsis: opportunity for improvement. First Published May 15, 2017. URL: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1753495X17704362?journalCode=obma>
22. Bonet M., Nogueira Pileggi V., Rijken M.J., Coomarasamy A., et al. Towards a consensus definition of maternal sepsis: results of a systematic review and expert consultation. *Reprod Health.* 2017; 14 (1): 67. doi: 10.1186/s12978-017-0321-6. Review.
23. Institute for Health and Care Excellence. Sepsis: recognition, diagnosis and early management, 2016. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51>. (Accessed 10 Feb 2017)
24. Chou D., Tuncalp O., Firoz T., Barreix M., et al. Constructing maternal morbidity – towards a standard tool to measure and monitor maternal health beyond mortality. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16: 45. doi: 10.1186/s12884-015-0789-4.

25. Edwards S.E., Grobman W.A., Lappen J.R., Winter C., et al. Modified obstetric early warning scoring systems (MOEWS): validating the diagnostic performance for severe sepsis in women with chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212 (4): 536e1–8. doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.007.
26. Abir G., Akdagli S., Carvalho B. Clinical and microbiological features of maternal sepsis: a retrospective study. *Int J Obstet Anesth.* 2017; 29: 26–33.

* *SIRS (systemic inflammatory response syndrome) – синдром системной воспалительной реакции организма, медицинский термин, введенный в 1992 г. на конференции Американской коллегии торакальных хирургов (англ. American College of Chest Physicians) и Общества специалистов интенсивной терапии(англ. Society of Critical Care Medicine) в Чикаго для обозначения общей воспалительной реакции организма в ответ на тяжелое поражение, вне зависимости от локализации очага.*