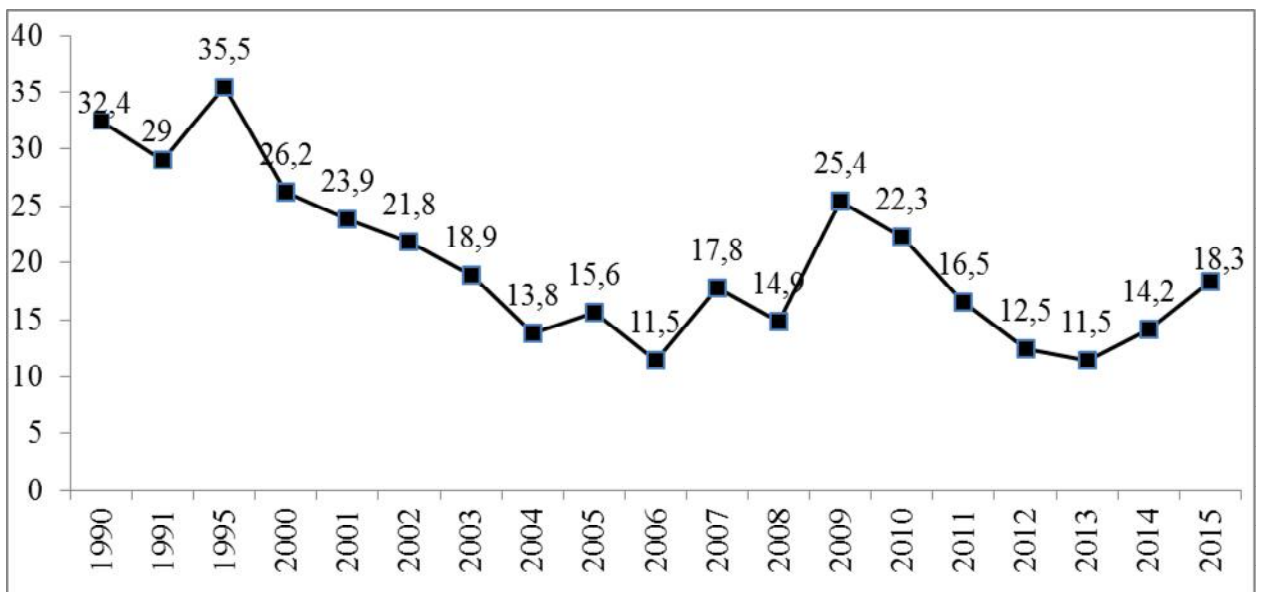


## **Аналіз випадків материнської смертності від сепсису в вінницькій області. Шляхи покращення діагностики та лікування з позиції доказової медицини**

**І.Л. Кукуруза, Н.В. Титаренко, О.І. Дацюк, О.В. Столярчук**

Рівень материнської смертності відображає насамперед ступінь організації служби охорони материнства та дитинства, а також поєднану взаємодію цих чинників з економічними, екологічними, санітарно-культурними, соціально-гігієнічними та іншими факторами [1, 2].

За даними ВООЗ щороку в світі вагітніє 200 млн. жінок, пологами завершується 136,7 млн. вагітностей, смертю, котра пов'язана з вагітністю – 303 000 (показник 2015 р.). За період 1990–2015 рр. материнська смертність у світі знизилась майже на 44% [7]. Згідно з рекомендаціями Саміту Тисячоліття (6.09.2000), однією з восьми глобальних цілей є зниження материнської смертності. Для України цільовий рівень материнської смертності у 2015 році повинен був скласти 8,1 на 100 тис. народжених живими (фактичний показник 2015 р. – 18,3). Динаміку материнської смертності на 100 тис. народжених живими в Україні зображено на рисунку 1.



**Рис. 1.** Динаміка материнської смертності в Україні на 100 тис. народжених живими в Україні (за даними МОЗ України)

Одним із завдань Третьої цілі сталого розвитку є скорочення глобального показника материнської смертності до менше 70 на 100 000 народжень, причому жодна країна не повинна мати коефіцієнт материнської смертності, більш ніж в два рази вище глобального середнього. Основним резервом зниження материнської смертності є так звані керовані причини, яких в більшості випадків можна уникнути завдяки вчасній кваліфікованій невідкладній допомозі та адекватному веденню кожного випадку [5].

В структурі материнської смертності в Україні, як і в усьому світі (2015 р.) перше місце посіли екстрагенітальні захворювання. Значну частку в структурі материнської смертності в Україні (2009–2015 рр., табл. 1) займають прямі причини: кровотечі, прееклампсія, патологічні пологи, сепсис. Останній, незважаючи на глобальний прогрес в зниженні материнської смертності, залишається провідною причиною попереджуваної материнської смертності та критерієм якості медичної допомоги [4].

Сепсис є причиною щонайменше 75 000 випадків материнської смертності в світі щороку, в основному в країнах з низьким рівнем доходу. Інцидентність сепсису згідно з результатами досліджень, проведених в країнах з високим рівнем доходів, становить 0,1–0,6 на 1000 пологів [10].

Хоча й структура материнської смертності в Україні змінювалася з року в рік, сепсис впродовж останніх років залишався на перших позиціях. Так в 2009, 2010, 2011, 2012, 2014 рр. він займав третє місце в структурі материнської смертності, в 2015 р. – п'яте місце, склавши 8,2%, поступившись екстрагенітальній патології, прееклампсії, емболії навколоплідними водами та кровотечам (табл. 1).

Водночас у Вінницькій області в 2015 р. сепсис зайняв перше місце в структурі причин материнської смертності (з п'яти випадків материнської смертності, дві жінки загинули від сепсису).

При веденні жінок із сепсисом найчастіше зустрічаються наступні дефекти: недооцінка тяжкості стану, неправильне використання антибіотиків і затримка в ескалації медичної допомоги [6]. Крім цього, не дивлячись на те, що фактори, які призводять до розвитку акушерського сепсису, добре відомі, але слід визнати, що, на жаль, лікарі ставляться до цих станів або їх сполучення без належної настороженості.

**Структура причин материнської смертності в Україні в 2009–2015 рр.**

Роки	I місце	II місце	III місце	IV місце
2009	Екстрагенітальні захворювання	Кровотечі	Сепсис	Емболія навколоплідними водами
2010	Екстрагенітальні захворювання	Кровотечі	Сепсис	ТЕЛА
2011	Екстрагенітальні захворювання	Кровотечі	Сепсис	ТЕЛА
2012	Кровотечі	Екстрагенітальні захворювання	Сепсис	Емболія навколоплідними водами
2013	Екстрагенітальні захворювання	Кровотечі	ТЕЛА	Емболія навколоплідними водами
2014	Екстрагенітальні захворювання	Прееклампсія Емболія навколоплідними водами	Сепсис	Кровотечі
2015	Екстрагенітальні захворювання	Прееклампсія	Емболія навколоплідними водами	Кровотечі

**Серед факторів, що звертають особливу увагу, слід зазначити:**

- позалікарняний, інфікований аборт;
- імунодефіцитний стан;
- хронічні вогнища інфекції (особливо в сечостатевої системі);
- оперативні втручання (кесарів розтин);
- крововтрата, геморагічний шок (передлежання плаценти, відшарування плаценти);
- передчасні пологи;
- внутрішньоматкові маніпуляції;
- прееклампсія і еклампсія;
- цукровий діабет;
- анемія;
- низький соціально-економічний статус.

Якщо під час вагітності мають місце явища локального інфекційного процесу, то ризик бактеріємії складає 8-10% [3]. Крім цього, ряд фізіологічних змін, які є притаманними для вагітності, – зниження імунного статусу та підвищення згортання крові, є сприятливим фоном для генералізації інфекційного процесу та розвитку септичних ускладнень. Так,

швидке прогресування септичного процесу може бути обумовлено материнської толерантністю – зниженням активності клітинної ланки імунітету (зміною співвідношення цитокінів Th1/Th2), що призводить до більшої сприйнятливості до інфекційних агентів, збільшенню кількості лейкоцитів, рівня D-димеру, дисфункції ендотелію судин, зниженню рівня антитромбіну III, протеїну С, протеїну S та активності фібринолізу, зростанню рівня прозапальних цитокінів в пологах, наявності запальної реакції при ускладненнях вагітності (пreeклампсія, еклампсія, передчасні пологи).

### **Випадок з практики (2015 р.)**

*Вагітна Л., 31 рік.*

*Клінічний діагноз: I вагітність 28-29 тижнів. ГРВІ. Грип. Враження ЦНС. Енцефаліт?*

*Особливості: жінка захворіла за 3 дні до моменту поступлення в лікарню, коли з'явилася підвищення температури тіла до 39,6°C. Жінка за допомогою не зверталась, лікувалася самостійно: приймала таблетки Но-шпа (8 таблеток впродовж 2 днів), парацетамолу (10 таблеток). Вночі напередодні госпіталізації стан хворої погіршився: підвищилась температура тіла 39,6°C, з'явилася періодичне порушення мови.*

*При поступленні у лікарню пацієнтка в свідомості, наявна дизартрія, скарги на головний біль. Частота дихання 22/хв., ЧСС 124/хв., АТ 90/50 мм рт. ст., сатурація крові 98%. Призначена антибактеріальна терапія (ампісульбін, цефтриаксон). Через 1 годину стан вагітної різко погіршився (психомоторне збудження, зниження АТ до 80/50 мм рт. ст., ЦВТ 13 см вод. ст., олігурія), розпочато адреноміметичну підтримку гемодинаміки. Гіпотермія, лейкопенія (3,5 Г/л) із значним зсувом у лейкоцитарній формулі до появи 20% юних форм нейтрофілів, 34% паличкоядерних нейтрофілів. Діагноз антенатальної загибелі плоду (за результатами КТГ). Через 2 години поява блювання, клоніко-тонічних судом, зниженням SpO2 до 78%. Хвора переведена на штучну вентиляцію легенів. Показник органної дисфункції за шкалою SOFA [14] – 6 балів. По завершенню другої години лікування білірубін 41,2 мкмоль/л, анурія, креатинін 0,24 ммоль/л.*

*Через 4 години 20 хвилин – зупинка серця. Реанімаційні заходи – без ефекту. Заключний діагноз: той же + Гостра двобічна полісегментарна пневмонія. Інфекційно-токсичний шок. Синдром поліорганної недостатності: гостра ниркова недостатність в стадії анурії, токсичний гепатит, респіраторний дистрес синдром (РДС) III ступеня, токсична енцефалопатія, судомний синдром. Антенатальна загибель плоду.*

*Співпаданню діагнозу і загальне обґрунтування тактики – в повній мірі.*

*Смерть визнана непопереджуваною.*

Згідно з даними літератури більшість помилок, що мають фатальні наслідки, відбуваються на етапі постановки діагнозу. Існуючі до недавнього часу критерії встановлення діагнозу сепсису (за ACCP / SCCM, 1992) мали ряд недоліків, що безперечно не могло не позначитися на тактиці ведення хворих цієї категорії. Зокрема, попередні визначення сепсису були надмірно сфокусовані на запаленні, а критерії синдрому системної запальної реакції – недостатньо специфічними та чутливими. Крім цього, скоріш за все вводила в оману ідея про те, що розвиток сепсису йде через тяжкий сепсис до септичного шоку.

Тому прийняте в 2016 році визначення Sepsis-3 (The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock) [15], що уточнює пріоритети у діагностиці та інтенсивній терапії, базується на двох основних умовах: по-перше, діагностиці інфекції на ранній стадії, коли інтенсивна терапія може бути адекватною для попередження розвитку органної дисфункції, а, з іншого боку, ідентифікації тих пацієнтів із підозрюваною або явною інфекцією, які мають високий ризик розвитку органної дисфункції, яку можна моніторувати та рано лікувати.

#### **Сучасні дефініції сепсису [15]**

- визначають сепсис як загрожуючи життю органну дисфункція, котра спричинена дисрегуляторною відповіддю організму на інфекцію;
- виключено термін тяжкого сепсису;
- ідентифікують пацієнтів із септичним шоком за потребою в вазопресорній підтримці для досягнення середнього артеріального тиску  $\geq 65$  мм рт. ст. та/або по рівню сироваткового лактату  $> 2$  ммоль/л у разі відсутності гіповолемії. Комбінація цих факторів асоціюється з госпітальною летальністю понад 40%;
- qSOFA (quick SOFA Score) не замінює SIRS у визначенні сепсису [16].

**Рання діагностика сепсису є основою для можливості порятунку жінки.** До недавніх пір діагноз сепсису ставився, базуючись на виявленні клініко-лабораторних ознак синдрому системної запальної відповіді. Незважаючи на те, що позитивний результат бактеріологічного дослідження може бути універсальним лабораторним критерієм сепсису, проте бактеріологічний метод може остаточно підтвердити або виключити діагноз (а на це багато з акушерів-гінекологів покладають необґрунтовані надії) лише в 58% випадках при сепсисі. **Діагностика сепсису повинна базуватися на біомаркерах, котрі відображають змінену відповідь організму на інфекцію (цитокіни, прокальцитонін, С-реактивний білок, пресепсин та ін.) та діагностиці органної дисфункції (qSOFA, SOFA та ін.).**

### **Випадок з практики (2015 р.)**

*Вагітна Ш., 38 років.*

*Клінічний діагноз: VI вагітність 19 тижнів двійнею. Загроза переривання вагітності. Обтяжений акушерський анамнез (ОАА) (2 самовільних аборта).*

*Через добу після госпіталізації підвищення температури тіла до 39,9°C, скарги на болі внизу живота переймоподібного характеру, сукровичні виділення з піхви. Пульс – 104/хв., артеріальний тиск – 110/60 мм рт.ст. SpO<sub>2</sub> 98%. Призначено антибактеріальну (цефтріаксон) та антипіретичну терапію. Через 6 годин – пізній самовільний викидень діхоріальною, діамніотичною двійнею. Через 1 годину – пульс 100/хв., артеріальний тиск – 80/60 мм рт. ст. Пунктована та катетеризована підключична вена. ЦВТ – 0 см вод.ст.*

*Проведенена інфузія 200 мл фізіологічного розчину та 500 мл гелофузину, розпочата вазопресорна підтримка гемодинаміки (дофамін), в/в введено 400 мг гідрокортизону та 90 мг преднізолону, фуросемід 4 мл. Впродовж наступних 4 годин артеріальний тиск 80/60 мм рт. ст., гіпотермія (35,3°C), олігурія, лейкоцитоз 19,4 Г/л, тромбоцити крові 150 Т/л, білірубін крові 35,4 ммоль/л Ескалація антибактеріальної терапії (меронем) через 14 годин.*

*Оперативне втручання: Екстирпації матки з трубами. Дренування черевної порожнини. Стан хворої прогресивно погіршувався, наростали клініко-лабораторні показники синдрому системної запальної відповіді, органних порушень. Через 1 добу – зупинка серця. Реанімаційні заходи – без ефекту.*

*Патологоанатомічний діагноз: Неповний інфікований пізній викидень двійнею при VI вагітності в терміні 19 тижнів. Гострий гнійний ендоміометрит. Сепсис, септицемія. Операція – екстирпація матки з трубами, дренування черевної порожнини. ДВЗ-синдром. РДС. Дистрофія паренхіматозних органів. Некротичний нефроз. набряк та набрякання головного мозку з дислокацією мигдаликів мозочку у великий потиличний отвір.*

*Співпадання діагнозу і загальне обґрунтування тактики – в повній мірі.*

*Смерть визнана попереджуваною.*

**Тактика при сепсисі та септичному шоку з позицій доказової медицини [8, 9, 11–13]**

1. Рекомендовані біомаркери сепсису для діагностики і контролю лікування.
2. Раннє застосування шкал для стратифікації: SOFA, qSOFA, MEDS.

3. Організація лікування, обсяг дослідження: лактат, С-реактивний білок, гази крові, глюкоза, сечовина, креатинін.

4. Взяття посівів крові та інших середовищ до введення антибіотиків, проте, якщо це не викликає значної затримки (> 45 хв).

5. Антибіотикотерапія починається в незалежно від інших умов в перші 45 хв. при підозрі на сепсис або при діагностиці; використовувати антибіотики широкого спектру.

6. Інфузійна терапія: болюс 500 мл за 15 хв.; не рекомендуються препарати ГЕК; рекомендований альбумін. Стартова інфузійна терапія повинна бути обмежена та проводитись на основі оцінки реагування організму на введення рідини.

7. Раннє, у ліжка хворого ехокардіографічне дослідження серцевої функції для розробки подальшої тактики гемодинамічної підтримки.

8. Оксигенотерапія, якщо  $SpO_2 \leq 91\%$ .

9. Септичний шок, як персистуюча гіпотензія, вимагає раннього застосування вазопресорів для підтримки середнього артеріального тиску  $\geq 65$  мм рт ст. 3 вазопресорів норадреналін – препарат першого ряду. Допамін як альтернативний норадреналіну вазопресор використовується виключно у пацієнтів із низьким ризиком тахіаритмії та брадикардії.

10. Своєчасна і адекватна санація вогнища інфекції.

Питання про видалення матки повинно бути поставлено перед консиліумом лікарів в наступних випадках:

- Крім матки, не виявлено інших вогнищ інфекції, що обумовлюють тяжкість стану.
- Погіршення клінічної картини не відповідає симптомам основного захворювання (наприклад, зростання жовтяниці та / або олігурії, задишки та інших проявів після позлікарняного інфікованого викидня).
- Зростає запальна реакція на тлі терапії (консервативна терапія неефективна).••
- Зростає прокальцитоніновий тест і збільшується С-реактивний білок.
- Антенатальна загибель плода на тлі інфекційного процесу будь-якої локалізації.
- З'явилися ознаки початку і/або прогресуючої поліорганної недостатності (шок, олігурія, гострий респіраторний дистрес-синдром, жовтяниця, енцефалопатія, тромбоцитопенія, тощо).

## **Аналіз материнської смертності від сепсису в Вінницькій області (2015 рік)**

У однієї з двох померлих від сепсису жінок мали місце наступні особливості анамнезу: інфікований аборт, інструментальна ревізія, анемія, низький соціально-економічний статус. В другому випадку слід зазначити пізні (на третю добу від початку захворювання) звернення пацієнтки за медичною допомогою.

Клінічна картина сепсису та септичного шоку, крім ознак синдрому системної запальної відповіді, мала наступний структурний вигляд: в обох випадках – РДС, токсична енцефалопатія, гостра ниркова недостатність в стадії анурії, в одному випадку – токсичний гепатит, токсичний міокардит, в іншому - ДВЗ-синдром.

### Дані аналізу рецензій та висновків експертів:

- Не дивлячись на те, що адекватні реанімаційні заходи були надані в обох випадках, загальна тактика ведення цих жінок мала певні недоліки.
- Недооцінка важкості стану (не госпіталізована відразу в відділення інтенсивної терапії) в першому випадку, затримка з переведенням на третинний рівень – в іншому.

Неповна діагностика мала місце в обох випадках: на особливу увагу заслуговує відсутність можливості виконання дослідження лактату крові, прокальцитоніну, газів крові.

Факторами, які можуть попередити летальний кінець: верифікація сепсису згідно з сучасними критеріями встановлення діагнозу, зокрема, виявлення, профілактика та лікування органних порушень. За даними літератури запізніла госпіталізація, недооцінка тяжкості стану, затримка з антибіотикотерапією та радикальною санацією вогнища інфекції – матки – як і раніше залишаються головною проблемою, яка визначає материнську смертність, пов'язану з сепсисом і септичним шоком. Отже, враховуючи останні інновації в термінології, патогенезі, діагностики, інтенсивної терапії, надзвичайно важливим є ретельне виконання протоколу на основі принципу «ранньої цілеспрямованої терапії (early goal-directed therapy) дозволяє знизити летальність на 16% у порівнянні зі звичайною тактикою. Цей принцип вимагає досягнення чітких цілей інтенсивної терапії – в перші 1 годину і 6 годин.

## **Література**

1. Жук С. І. Частота, структура та шляхи зниження материнської смертності у м. Києві / С. І. Жук // Жіночий Лікар. – 2009. – № 4. – С. 4-8.
2. Каминский В. В. Материнская смертность и место эмболий в ее структуре / В. В. Каминский, С. И. Жук, В. И. Медведь // Жіночий лікар. – 2009. – № 2. – С. 4-9.
3. Міцода Р. М. Сепсис та септичний шок у практиці акушера-гінеколога: Навчальний посібник / Р. М. Міцода. – Ужгород, 2011. – 123 с.
4. Acosta C. D. Sepsis and maternal mortality / C. D. Acosta, M. Knight // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 25, № 2. – P. 109-116.



5. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis / L. Say, D. Choul, A. Gemmil [et al.] // *Lancet Global Health*. – 2014. – Vol. 2, № 6. – P. 323-333.
6. <http://www.jwatch.org/na39065>
7. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/ru>
8. Marik P. A rational approach to fluid therapy in sepsis / P. Marik, R. Bellomo // *Br. J. Anaesth.* – 2016. – Vol. 116, № 3. – P. 339-349.
9. Maternal Sepsis and Septic Shock / A. Chebbo, S. Tan, C. Kassis [et al.] // *Crit. Care Clin.* – 2016. – Vol. 32, № 1. – P. 119-135.
10. Maternal sepsis: epidemiology, etiology and outcome / J. van Dillen, J. Zwart, J. Schutte, J. van Roosmalen // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 23, № 3. – P. 249-254.
11. NICE. Sepsis: recognition, diagnosis and early management. NG51. July 2016. [www.nice.org.uk/guidance/ng51](http://www.nice.org.uk/guidance/ng51).
12. Pannu S. R. How Much Oxygen Titration Goals during Mechanical Ventilation / S. R. Pannu, M. A. Dziadzko, O. Gajic // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 193, № 1. – P. 4-5.
13. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 / R. P. Dellinger, M. M. Levy, A. Rhodes [et al.] // *Crit. Care. Med.* – 2013. – Vol. 41, № 2. – P. 580-637.
14. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine / J. L. Vincent, R. Moreno, J. Takala [et al.] // *Intensive Care Med.* – 1996. – Vol. 22, № 7. – P. 707-710.
15. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer, C. S. Deutschman, C. W. Seymour [et al.] // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801-810.
16. Vincent J. L. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis / J. L. Vincent, G. S. Martin, M. M. Levy // *Crit. Care.* – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 210.