

Септические осложнения в акушерстве: точка невозврата. Оценка и прогноз

А.С. Оленев¹, А.Г. Конопляников², Ю.Д. Вученович¹, А.А. Зиядинов¹, В.А. Новикова¹, В.Е. Радзинский¹

¹ ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, г. Москва

² ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка ресурса г. Москвы в снижении материнской смертности при угрожающих жизни септических осложнениях в акушерстве (СОА).

Дизайн: ретро- и проспективное многоцентровое когортное исследование.

Материалы и методы. Работа проведена на базе 27 медицинских центров г. Москвы. За период 2013–2019 гг. изучены 60 историй родов с угрожающими жизни СОА: 10 со случаями материнской смерти (группа МС), 50 с едва не умершими пациентками (группа near miss, NM). Статистическую значимость различий при нормальности распределения данных определяли по t-критерию Стьюдента, при ненормальности распределения — по U-критерию Манна — Уитни.

Результаты. Ресурс мегаполиса повышал шанс NM-исхода при длительном безводном промежутке (ОШ = 13,78; 95%-й ДИ: 1,59–119,29), сроке беременности от 22 до 36 недель (ОШ = 47,25; 95%-й ДИ: 5,24–426,44), обеспечивал рождение живых детей у женщин с недоношенной беременностью (в том числе в 78,57% случаев экстремальной недоношенности).

Заключение. МС в условиях мегаполиса потенциально предотвратима. Гестационные факторы риска МС подтверждают значимость прекоцепционного консультирования, предполагающего профилактику осложненного течения беременности, обострения или дебюта экстрагенитальных заболеваний.

Ключевые слова: септические осложнения в акушерстве, синдром токсического шока, полиорганная недостаточность, маловесный плод, экстирпация матки, релапаротомия, социальное неблагополучие беременной, материнская смертность, near miss.

Вклад авторов: Оленев А.С. — разработка дизайна, формулировка цели и задач исследования, выкопировка данных, отбор единиц наблюдения, анализ результатов, статистический анализ, подбор литературы, написание текста; Конопляников А.Г. — разработка дизайна, анализ результатов; Вученович Ю.Д., Зиядинов А.А. — выкопировка данных, отбор единиц наблюдения, анализ результатов; Новикова В.А. — формулировка рабочей гипотезы, анализ и интерпретация результатов, статистический анализ, подбор литературы, написание текста; Радзинский В.Е. — разработка дизайна, определение цели, задач исследования, формулировка рабочей гипотезы, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Оленев А.С., Конопляников А.Г., Вученович Ю.Д., Зиядинов А.А., Новикова В.А., Радзинский В.Е. Септические осложнения в акушерстве: точка невозврата. Оценка и прогноз. Доктор.Ру. 2020; 19(6): 7–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-7-14

Septic Complications in Obstetrics: the Point of No Return. Evaluation and Prognosis

A.S. Olenev¹, A.G. Konoplyannikov², Yu.D. Vuchenovich¹, A.A. Ziyadinov¹, V.A. Novikova¹, V.E. Radzinsky¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education); 6 Miklouho-Maclay St., Moscow, Russian Federation 117198

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 1 Ostrovityanov St., Moscow, Russian Federation 117997

ABSTRACT

Study Objective: To assess the capacities of Moscow facilities to reduce maternal mortality in obstetric patients with life-threatening septic complications.

Study Design: This was a retrospective and prospective, multicenter, cohort study.

Materials and Methods: The study was conducted at 27 Moscow medical centers. Sixty labor and delivery histories of obstetric patients with life-threatening septic complications were analyzed between 2013 and 2019, including 10 cases of maternal death (MD group) and 50 cases of near miss (NM group).

Оленев Антон Сергеевич (*автор для переписки*) — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии ДЗМ. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9632-6731>. E-mail: olenevAS@zdrav.mos.ru

Конопляников Александр Георгиевич — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9923-8833>. E-mail: pro.med@gmail.com

Вученович Юлия Дмитриевна — к. м. н., кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7152-4560>. E-mail: vuchrd15@mail.ru (Окончание на с. 8.)



The statistical significance of differences between the groups was evaluated by the Student t-test for normally distributed data and the Mann-Whitney U-test for non-normally distributed data.

Study Results: The opportunities available in the metropolis increased the odds of NM for women with prolonged rupture of membranes (odds ratio [OR] 13.78; 95% CI: 1.59–119.29) and those at weeks 22–36 of gestation (OR 47.25; 95% DI: 5.24–426.44), and made it possible for women with preterm pregnancies to give birth to live babies (including 78.57% of women with extremely preterm pregnancies).

Conclusion: In metropolises MD is potentially preventable. Gestational risk factors for MD confirm the importance of preconception counselling, which implies prevention of a complicated course of pregnancy and exacerbation or onset of extragenital diseases.

Keywords: septic complications in obstetrics, toxic shock syndrome, multiorgan failure, low-weight fetus, hysterectomy, relaparotomy, social distress in pregnant women, maternal mortality, near miss.

Contributions: Dr. A.S. Olenev participated in designing the study and outlining its goal and objectives, extracted data from source medical records, selected units of observation, analyzed results, did statistical analysis, selected sources of literature, and co-authored the paper. Dr. A.G. Konoplyannikov participated in designing the study and analyzed results. Dr. Yu.D. Vuchenovich and Dr. A.A. Ziyadinov extracted data from source medical records, selected units of observation, and analyzed results. Dr. V.A. Novikova took part in formulating the working hypothesis, analyzed and interpreted results, did statistical analysis, selected sources of literature, and co-authored the paper. Dr. V.E. Radzinsky participated in designing the study and outlining its goal and objectives, as well as in formulating the working hypothesis, and approved the final version of the manuscript submitted for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Olenev A.S., Konoplyannikov A.G., Vuchenovich Yu.D., Ziyadinov A.A., Novikova V.A., Radzinsky V.E. Septic Complications in Obstetrics: the Point of No Return. Evaluation and Prognosis. Doctor.Ru. 2020; 19(6): 7–14. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-7-14

ВВЕДЕНИЕ

Сепсис представляет собой максимальную степень генерализации инфекции, приводящую к полному истощению и неспособности иммунных сил организма ее локализовать, к системному ответу на воспаление, полиорганной недостаточности [1]. Септическими осложнениями в акушерстве (СОА) вызваны 11% случаев материнской смерти (МС) в мире. Этот процент выше в странах с низким и средним уровнем экономического развития (13,7% в странах Южной Азии, 10,3% в странах, расположенных к югу от Сахары, в сравнении с 4,7% в экономически развитых государствах) и увеличивается во всем мире [2]. СОА представляют основную угрозу МС в сроке беременности до 22 недель [3]. В России с 2017 по 2018 г. показатель материнской смертности возрос с 8,8 до 9,1 на 100 000 детей, родившихся живыми; в числе основных причин МС, наравне с акушерским кровотечением, акушерской эмболией, разрывом матки и т. д., отмечен сепсис во время родов и в послеродовом периоде [4].

Современные достижения в медицине, особенно в условиях высоких ресурсов, позволяют отнести сепсис к потенциально предотвратимым причинам прямой МС [5] с возможностью исхода в ситуацию near miss (едва не умершие, NM) [6], хотя и неравной в различных странах [7–10], федеральных округах РФ [11]. В Российской Федерации истинная частота разных исходов сепсиса неизвестна [1], имеются расхождения даже в статистических данных федерального уровня, публикуемых Минздравом РФ и Росстатом [4].

Цель исследования — оценка ресурса г. Москвы в снижении материнской смертности при угрожающих жизни СОА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено многоцентровое ретро- и проспективное исследование, основанное на экспертизе историй родов, осложнен-

ных угрожающими жизни СОА, с различным исходом. Период исследования: 2013 г. (1 января) — 2019 г. (31 декабря). Количество медицинских центров — 27 (г. Москва).

Отобрано 60 историй, составивших две группы: МС (n = 10) и NM (n = 50). В группу МС включались все пациентки с данным исходом в указанный период. Выборка историй с NM основывалась на применении таблицы случайных чисел, сгенерированной при помощи пакета анализа данных программы Excel 2007. Критерии СОА соответствовали федеральным клиническим рекомендациям (протоколу лечения) «Септические осложнения в акушерстве» (2017) [3], NM — рекомендациям ВОЗ [6].

Статистический анализ

Статистический анализ данных обеспечен программами Statistica 12.0, Microsoft Excel 2007.

Оценивали число женщин (n), диапазон значений (min — max), для параметрических данных среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$), для непараметрических — медиану (Me) и интерквартильный интервал (IQR). Статистическую значимость различий (p) при нормальности распределения данных определяли по t-критерию Стьюдента, при ненормальности распределения — по U-критерию Манна — Уитни. Для оценки различий в частоте исходов применяли критерий хи-квадрат (χ^2), при числе наблюдений менее 10 — χ^2 с поправкой Йейтса. Тесноту связи фактора риска с исходом интерпретировали с использованием отношения шансов (ОШ) и его 95%-го доверительного интервала (ДИ). Дифференцировку исхода на основании критического значения независимого предиктора оценивали методом бинарной логистической регрессии (англ. logit model). Различие групп (критерий лямбда Уилкса, его значимость — p) по выбранному параметру определяли при помощи дискриминантного анализа.

Зиядинов Арсен Аблямитович — к. м. н., кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7296-4584>. E-mail: ars-en@yandex.ru

Новикова Владислава Александровна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6109-7331>. E-mail: vladislavan@mail.ru

Радзинский Виктор Евсеевич — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4507-7510. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4956-0466>. E-mail: radzinsky@mail.ru
(Окончание. Начало см. на с. 7.)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Составлена сравнительная характеристика женщин с угрожающими жизни СОА, входивших в группы МС и NM.

Анализ прегестационных общеклинических данных не показал статистически значимых межгрупповых различий по возрасту (Me = 34 года; IQR = 28–35 (18–41) и Me = 31 год; IQR = 27–34 (19–41) в группах МС и NM соответственно; $p = 0,37$) и по ИМТ (Me = 23,60 кг/м²; IQR = 20,98–29,93 (19,26–30,86) и Me = 24,31 кг/м²; IQR = 22,00–27,20 (19,30–36,81); $p = 0,61$), хотя в группе NM величина ИМТ достигала 36,81 кг/м².

С учетом интенсификации миграционных процессов, значимых в отношении рисков развития угрожающих жизни состояний (в 2018 г. прирост мигрантов в Российскую Федерацию составил 124 854 человека, в Москву — 98 763, из них международных — 12 669 [12]) [13], большей величины обусловленной сепсисом материнской смертности у городских женщин в сравнении с сельскими (в 2018 г. — 0,75 против 0,50 [4]) оценена значимость местожительства как предиктора неблагоприятного исхода СОА. Доля жительниц Москвы в группах МС и NM была сопоставимой (40,0% и 60,0% соответственно; $\chi^2 = 1,41$; $p = 0,24$); процент жительниц иных стран (Украины, Республики Беларусь, Киргизии, Узбекистана, Армении) в группе МС статистически значимо превосходил таковой в группе NM (50,0% против 12,0%; $\chi^2 = 5,7$; $p = 0,02$), что было сопряжено с увеличением шанса неблагоприятного исхода (ОШ = 7,33; 95%-й ДИ: 1,63–33,02).

Зарегистрированный брак имел протективный эффект: он преобладал в группе NM (54,0% против 10,0%; $\chi^2 = 4,84$; $p = 0,03$), повышая шанс выживания (ОШ = 10,57; 95%-й ДИ: 1,24–89,76). Тренд современного мегаполиса — социальное неблагополучие чаще выявлялось в группе МС (20,0% против 6,0%; $\chi^2 = 0,7$; $p = 0,4$) и увеличивало шанс летального исхода, но его влияние не имело статистической значимости (ОШ = 3,92; 95%-й ДИ: 0,56–27,25). Этот результат продемонстрировал возможности мегаполиса в предупреждении СОА-обусловленной МС у наркозависимых и ВИЧ-инфицированных женщин.

Гинекологические заболевания, в отличие от социальных факторов, не предопределяли исход угрожающих жизни СОА ($p > 0,05$). Хронические ВЗОМТ повышали шанс МС, но статистически незначимо (ОШ = 12,25; 95%-й ДИ: 0,99–151,36).

Неотягощенный предыдущими беременностями репродуктивный анамнез не исключал угрозу жизни при СОА и не влиял на их исход. Доля первобеременных в группах МС и NM была сопоставимой и крайне высокой (по 40,0%; $\chi^2 = 0,13$; $p = 0,11$), значительно превышавшей общероссийский показатель (в 2018 г. — 17,4% [4]). Доля первородящих также имела сопоставимо высокие значения (40,0% и 56,0% в группах МС и NM соответственно; $\chi^2 = 0,02$; $p = 0,96$).

У женщин исследуемой когорты имелась прогнозируемо высокая [3], сопоставимая в группах ($p > 0,05$) частота экстрагенитальных заболеваний: болезней органов дыхания (хронический тонзиллит, ОРВИ), мочевой системы (хронический пиелонефрит, острый цистит), органов пищеварения (хронический панкреатит, гастрит), инфекционных болезней (ВИЧ, гепатиты В или С), ожирения, — а также перенесенных оперативных вмешательств на органах брюшной полости (ушивание перфоративной язвы желудка, холецистэктомия, осложненный перитонитом аппендицит, абдоминальное ранение). Этот параметр не увеличивал риск МС в условиях мегаполиса.

Таким образом, прегестационными конфаундерами МС при СОА явились социальные факторы (местожительство, социальное благополучие).

Осложненное течение беременности (отслойка хориона, ретрохориальная гематома, кровотечение, истмико-цервикальная недостаточность, требовавшая хирургической коррекции, ОРВИ, бактериальный вагиноз, обострение *Herpes labialis* и острый фарингит, полиартрит с болевым синдромом, острый флегмонозный аппендицит, обострение хронического вирусного гепатита С, флегмона желудка, распространенный серозно-фибринозный перитонит, приведший к абдоминальному сепсису, внебольничная пневмония) преобладало в группе NM. Только в этой группе отмечены пролабирование плодного пузыря, преждевременный разрыв плодных оболочек ($p = 0,047$).

Дифференцирована структура угрожающих жизни СОА с различным исходом (табл. 1). Как видно из таблицы 1, ресурс мегаполиса позволил искоренить инфекцию амниотической полости и плодных оболочек как причину МС, но синдром токсического шока остался непреодолимой преградой для выживания.

Несмотря на сопоставимый в группах срок беременности при первой явке в женскую консультацию (Me = 8 недель; IQR = 6–23 и Me = 10 недель; IQR = 8–12 в группах МС и NM соответственно; $p = 0,74$), отсутствие наблюдения в женской консультации ассоциировалось с фатальным исходом СОА, оно было отмечено у половины женщин в группе МС и у 14% — в группе NM ($\chi^2 = 4,69$; $p = 0,03$; ОШ = 6,14; 95%-й ДИ: 1,41–26,84).

Способ госпитализации в стационар не был сопряжен с исходом СОА. Пациентки групп МС и NM с сопоставимой частотой были доставлены бригадами скорой медицинской помощи (80,0% и 72,0% соответственно; $\chi^2 = 0,02$; $p = 0,9$), обратились в стационар самостоятельно (20,0% и 22,0%; $\chi^2 = 0,08$; $p = 0,78$). Направлялись врачом женской консультации только пациентки группы NM (6,0%; $\chi^2 = 0,0$; $p = 1,0$).

В акушерский стационар третьего уровня были госпитализированы 76,67% пациенток исследуемой когорты. Госпитализация в акушерский стационар второго уровня, независимо от канала госпитализации, статистически значимо чаще происходила в группе МС (50,0% против 10,0%; $\chi^2 = 6,97$; $p = 0,009$) и прогнозируемо повышала шанс неблагоприятного исхода (ОШ = 9,00; 95%-й ДИ: 1,92–42,24) [3, 14]. При госпитализации в стационар третьего уровня жительницы Москвы не имели преимуществ перед жительницами иностранных государств ни в группе МС ($\chi^2 = 0,39$; $p = 0,53$), ни в группе NM ($\chi^2 = 0,13$; $p = 0,72$).

СОА отличались гетерогенностью и развивались в разные гестационные периоды (на раннем, позднем сроке беременности, при родоразрешении), после родов, предопределяя исход угрожающих жизни СОА. Медианы срока беременности при возникновении СОА в группах МС (Me = 20 недель; IQR = 17–38) и NM (Me = 29 недель; IQR = 25–35) были сопоставимы ($p = 0,32$). Вероятность МС повышалась, если угрожающие жизни СОА возникали при беременности менее 22 недель (ОШ = 49,00; 95%-й ДИ: 4,74–506,62) или более 37 недель (ОШ = 4,10; 95%-й ДИ: 0,92–18,29). Ресурс мегаполиса значительно повысил шанс благоприятного исхода при угрожающем жизни СОА в сроке 22–36 недель беременности (ОШ = 47,25; 95%-й ДИ: 5,24–426,44).

При развитии СОА в стационаре интервал времени до критического ухудшения состояния при разных исходах был сопоставим ($p = 0,93$) и варьировал в группе МС

Дифференцированная структура угрожающих жизни септических осложнений в акушерстве с различным исходом (n = 60)

Different types of life-threatening septic complications in obstetric patients with various outcomes (n = 60)

Код МКБ-10 / ICD-10 code	Нозологическая формулировка диагноза заболевания (состояния) / Disease or condition (nosological diagnosis)	МС / MD (n = 10)		NM (n = 50)		Статистическая значимость различий / Statistical significance of differences	ОШ (95%-й ДИ) / OR (95% CI)
		абс. / abs.	%	абс. / abs.	%		
085	Послеродовой сепсис / Puerperal sepsis	2	20,0	4	8,0	$\chi^2 = 0,33, p = 0,56$	2,88 (0,45–18,40)
A41.9	Септицемия неуточненная / Septicemia, unspecified	2	20,0	2	4,0	$\chi^2 = 1,34, p = 0,25$	6,00 (0,74–48,90)
008.0	Инфекция половых путей и тазовых органов / Genital tract and pelvic infection	1	10,0	2	4,0	$\chi^2 = 0,00, p = 1,00$	2,67 (0,22–32,61)
086.0	Инфекция хирургической акушерской раны / Infection of obstetric surgical wound	2	20,0	3	6,0	$\chi^2 = 0,70, p = 0,40$	3,92 (0,56–27,25)
041.1	Инфекция амниотической полости и плодных оболочек / Infection of amniotic sac and membranes	0	0,0	39	78,0	$\chi^2 = 22,29, p < 0,001$	шанс при NM = 3,55 / the odds in case of NM = 3,55
A48.3	Синдром токсического шока / Toxic shock syndrome	3	30,0	0	0,0	$\chi^2 = 10,11, p = 0,002$	шанс при МС = 0,43 / the odds in case of MD = 0,43

Примечание. В таблицах 1–4 МС — материнская смерть, NM — near miss.
 Note: Abbreviations in Tables 1–4: MD = maternal death, NM = near miss.

от 0 до 3 суток (Me = 1; IQR = 0–2), в группе NM от 0 до 11 суток (Me = 1; IQR = 0–2). При поступлении в стационар с СОА медианы постгестационных суток не определяли исход и были сопоставимы (Me = 10; IQR = 9–11 и Me = 13,5; IQR = 8–19 в группах МС и NM соответственно; p = 0,77).

Дородовое излитие околоплодных вод / преждевременный разрыв плодных оболочек наблюдали у 31 из 49 женщин группы NM в сроке от 19 до 39 недель беременности (Me = 28; IQR = 25–31) и у единственной женщины группы МС в сроке 38 недель ($\chi^2 = 6,39; p = 0,012$); эти факторы повышали шанс благоприятного исхода СОА (ОШ = 13,78; 95%-й ДИ: 1,59–119,29). Диапазон безводного промежутка широко варьировал. Статистически значимого межгруппового различия по этому показателю не установлено, хотя максимальные его значения были при NM-исходе.

В исследуемой когорте отсутствовали статистически значимые межгрупповые различия в частоте родоразрешения через естественные родовые пути (10,0% и 48,0% в группах МС и NM соответственно; p = 0,06), интранатального кесарева сечения (КС) (10,0% и 8,0%; p = 0,68) и экстренного КС (40,0% и 42,0%; p = 0,82). В группе NM срок беременности при КС варьировал от 23 до 41 недели (Me = 31; IQR = 28–33), пациенткам зачастую требовался корпоральный или истмико-корпоральный разрез на матке, что минимизировало возможность попытки вагинальных родов в последующем. Доношенный срок беременности совокупно с родоразрешением путем КС повышал шанс МС (ОШ = 21,0; 95%-й ДИ: 1,83–240,53), равно как и выкидыш (40,0% и 2,0% в группах МС и NM соответственно; p < 0,001; ОШ = 32,67; 95%-й ДИ: 3,12–342,4). СОА в сроке до 22 недель при любом исходе беременности (выкидыше, неразвивающейся беременности) были сопряжены с еще более высоким шансом МС (ОШ = 49,0; 95%-й ДИ: 4,74–506,62).

Хориоамнионит требовал КС только в группе NM (68,0%; $\chi^2 = 5,32; p = 0,02$). В группе МС показанием к КС у единственной пациентки явилось СОА (диссеминированное внутри-

сосудистое свертывание крови (ДВС), сепсис), у одной — септическое, но не акушерское осложнение (деструктивная внебольничная пневмония), у остальных женщин показаниями были акушерские несептические осложнения (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, клинически узкий таз, хроническая внутриутробная гипоксия плода, выраженное маловодие у возрастной первородящей). Очевидно, что ресурс мегаполиса позволил преодолеть глобальный фактор риска МС — хориоамнионит, но оказался неэффективным при urgentном развитии тяжелых акушерских осложнений. Сочетание последних с септическими осложнениями, усугубленное неакушерскими конфаундерами (уровнем стационара, местом проживания, уровнем социального благополучия, наличием экстрагенитальных заболеваний), явилось фатальным.

Несостоятельность рубца на матке осложнила 10,0% от всех КС в когорте, статистически незначимо повысив вероятность МС (ОШ = 2,88; 95%-й ДИ: 0,21–39,68). Релапаротомия, отягчающий акушерский фактор [15], доминировала в группе МС и повышала шанс неблагоприятного исхода (ОШ = 6,71; 95%-й ДИ: 1,13–40,08), экстирпация матки была выполнена только в группе МС ($\chi^2 = 5,07; p = 0,03$).

Следствия СОА показаны на рисунке. Как видно из представленных данных, септический шок, ДВС/коагулопатия, пневмония, тромбоз эмболия легочной артерии, перитонит, острая почечная недостаточность / «шоковые почки», нетравматическое внутримозговое кровоизлияние, перипартальная кардиомиопатия и кишечная непроходимость диагностированы статистически значимо чаще (p < 0,05) или исключительно в группе МС. Вероятность неблагоприятного исхода значительно увеличивали септический шок (ОШ = 216,0; 95%-й ДИ: 17,66–2641,58), ДВС (ОШ = 36,0; 95%-й ДИ: 5,4–240,15) и пневмония (ОШ = 7,67; 95%-й ДИ: 1,51–38,98).

Пельвиоперитонит, гематома шва на матке, абсцесс малого таза или переднематочного пространства, нагноение раны

Рис. Следствия септических осложнений в акушерстве в группах исследования, %.

Fig. Sequelae of obstetric septic complications in groups studied, %

* $P < 0,05$



передней брюшной стенки, инфильтрат малого таза, гипотоническое кровотечение в раннем послеродовом периоде, флебит в условиях мегаполиса ассоциировались с выживанием. Острая печеночная недостаточность, в отличие от почечной, инфекционный эндокардит, плеврит, кровотечение, несостоятельность швов на матке, эндометрит, сохраняя угрозу жизни, не исключали исхода в ситуацию NM.

Установлены статистически значимые клинические маркеры исхода COA: стартовые (при поступлении в стационар) значения минимального систолического ($75,7 \pm 8,17$ и $96,38 \pm 9,84$ мм рт. ст. в группах MC и NM соответственно; $p < 0,0001$) и диастолического артериального давления (АД) ($Me = 41,5$ мм рт. ст.; $IQR = 40-45$ и $Me = 60$ мм рт. ст.; $IQR = 60-70$; $p < 0,0001$), частоты дыхательных движений (ЧДД) ($Me = 23$ /мин; $IQR = 20-40$ и $Me = 18$ /мин; $IQR = 16-18$; $p = 0,00003$) и сердечных сокращений (ЧСС) ($Me = 130$ уд/мин; $IQR = 120-160$ и $Me = 109$ уд/мин; $IQR = 96-114$; $p = 0,00001$).

Не выявлена значимость температуры тела ($38,48 \pm 2,63$ и $38,29 \pm 1,31$ °C в группах MC и NM соответственно; $p = 0,81$) — общепризнанного мировым сообществом признака COA [3], критерия «Системы раннего предупреждения» (англ. Early Warning Systems, EWS) и ее модификаций [2, 16]. Не являлся предиктором MC синдром системного воспалительного ответа, диагностированный у 100% женщин группы MC и сопоставимого числа пациенток группы NM (64,0%; $\chi^2 = 3,57$; $p = 0,06$). Кардиоваскулярные и респираторные критерии шкалы быстрой последовательной оценки органной недостаточности (англ. quick Sequential Organ Failure Assessment, qSOFA) при MC- и NM-исходах имели сопостави-

мую частоту ($p > 0,05$), оценка неврологической дисфункции по шкале Глазго в обеих группах превышала 15 баллов.

Клиническая вариабельность и неуниверсальность патогенеза угрожающих жизни COA [1, 17] отразились в диапазоне гематологических маркеров (табл. 2).

Достоверными признаками исхода угрожающих жизни COA явились показатель протромбина (лямбда Уилкса = 0,778; $p < 0,005$), но не тромбоцитов (лямбда Уилкса = 0,997; $p = 0,73$) [3], уровень креатинина (лямбда Уилкса = 0,676; $p < 0,0001$) [3], а также его комбинация с показателем мочевины (лямбда Уилкса = 0,577; $p < 0,0001$) при поступлении в стационар. Концентрация билирубина в крови, являющаяся маркером сепсиса [3], не была статистически значимым классификатором исхода (лямбда Уилкса = 0,925; $p = 0,26$). Кратность повышения/снижения гематологических показателей определила точку невозврата при COA (табл. 3).

Снижение уровней тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита и повышение значений АЧТВ, протромбинового времени, креатинина, мочевины, АЛТ, АСТ, билирубина подтвердили весомость коагуляционной, почечной и печеночной дисфункций при угрожающих жизни COA [1, 3]. Выявлена дифференцирующая исход кратность изменения показателей крови, рутинно не контролируемых при COA [2, 3], при дифференциальной диагностике NM [3, 6].

Оценена предиктивная значимость органной недостаточности по шкале оценки ассоциированной с сепсисом органной дисфункции (англ. Sepsis-related Organ Failure Assessment, SOFA) и биомаркеров сепсиса в отношении исхода угрожающих жизни COA [3] (табл. 4).

Гематологические маркеры исхода угрожающих жизни септических осложнений в акушерстве у женщин групп исследования
Hematological markers of outcomes of obstetric life-threatening septic complications in groups studied

Маркер / Marker	MC / MD		NM		P
	M ± SD / Me; IQR	min — max	M ± SD / Me; IQR	min — max	
При поступлении в стационар / At hospital admission					
Лейкоциты, 10 ⁹ /л / WBC, 10 ⁹ /L	8,22 ± 5,15	1,40–14,70	12,87 ± 4,88	6,50–31,50	0,01
АЧТВ, сек / APTT, sec	33,60; 28,70–34,40	24,50–75,90	29,05; 27,20–31,80	21,60–39,90	0,02
Протромбиновое время, сек / Prothrombin time, sec	13,75 ± 2,99	9,80–18,70	11,47 ± 1,30	9,50–14,70	0,004
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/L	96,75; 74,00–122,00	71,00–301,00	58,90; 50,45–70,50	32,00–114,80	< 0,001
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/L	4,50; 2,33–8,90	1,70–21,70	2,80; 2,20–3,20	1,40–5,50	0,0006
На пике тяжелого состояния / At peak disease severity					
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	63,20 ± 20,88	13,00–85,00	94,62 ± 15,54	60,00–126,00	< 0,001
Гематокрит / Hematocrit, %	22,04 ± 3,85	16,00–28,90	29,40 ± 3,97	22,90–37,50	< 0,001
АЧТВ, сек / APTT, sec	41,30; 37,30–121,00	26,40–180,00	31,30; 28,40–35,10	20,00–51,60	< 0,001
Протромбиновое время, сек / Prothrombin time, sec	16,30; 12,95–22,50	10,00–109,80	11,50; 10,90–12,50	9,60–21,80	0,01
АЛТ, Ед/л / ALT, U/L	62,45; 23,00–353,00	9,00–7603	16,00; 10,00–32,00	5,50–172,00	0,04
АСТ, Ед/л / AST, U/L	96,50; 35,00–765,00	20,00–13 059	19,00; 13,95–22,65	5,00–356,00	0,002
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/L	146,00; 119,00–158,00	66,00–505,00	63,00; 58,00–70,00	25,80–103,80	< 0,001
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/L	13,46 ± 7,94	3,55–23,60	3,30 ± 1,85	1,40–12,70	< 0,001
Общий белок, г/л / Total protein, g/L	49,81 ± 10,04	29,00–63,00	59,47 ± 7,40	47,00–79,00	0,002
Общий билирубин, мкмоль/л / Total bilirubin, μmol/L	32,85; 13,80–96,20	7,40–123,00	7,95; 5,50–12,10	2,10–125,90	0,0005

Кратность повышения/снижения лабораторных показателей на пике тяжести септических осложнений в акушерстве
Fold increase/decrease in laboratory parameters at peak severity of obstetric septic complications

Параметр / Parameter	MC / MD		NM		P
	Me; IQR	min — max	Me; IQR	min — max	
Тромбоциты / Platelets	0,21; 0,12–0,41	0,07–1,52	0,97; 0,88–1,10	0,40–3,89	0,0008
Лейкоциты / WBC	1,70; 1,00–3,49	0,16–7,86	1,71; 1,34–2,08	0,38–2,53	0,02
Гемоглобин / Hemoglobin	0,55; 0,49–0,76	0,13–1,00	0,89; 0,82–0,96	0,56–1,15	0,00002
Гематокрит / Hematocrit	0,70; 0,54–0,86	0,45–1,00	0,93; 0,86–1,00	0,66–1,26	0,00003
АЧТВ / APTT	2,80; 1,74–4,44	1,41–5,36	1,10; 0,96–1,20	0,78–1,51	0,00001
Протромбиновое время / Prothrombin time	1,65; 1,15–1,92	1,00–5,87	1,08; 0,97–1,16	0,86–1,32	0,01
АЛТ / ALT	2,09; 1,01–76,03	0,69–138,08	1,03; 0,75–2,08	0,65–3,15	0,02
АСТ / AST	8,22; 0,93–236,34	0,09–932,79	1,00; 0,83–1,60	0,38–10,59	0,002
Креатинин / Creatinine	1,39; 1,00–1,97	0,75–2,23	1,03; 0,83–1,21	0,52–1,44	0,001
Мочевина / Urea	2,71; 1,08–4,05	0,97–4,63	1,04; 0,75–1,18	0,47–2,36	0,000003
Билирубин / Bilirubin	1,32; 0,98–9,45	0,60–9,82	1,27; 0,99–1,74	0,28–2,56	0,04

Группы MC и NM статистически значимо различались по показателям шкалы SOFA, которые только при MC многократно превышали критерии сепсиса, а также по значениям лактата венозной крови, СРБ и прокальцитонина — высокоинформативных маркеров сепсиса и других критических состояний.

Созданы logit-модели прогнозирования исхода угрожающих жизни СОА, на основании которых установлены критические значения клинических и лабораторных маркеров

(точки возврата/невозврата). Шанс выживания повышали: систолическое АД более 80 мм рт. ст. и диастолическое — более 45 мм рт. ст.; ЧДД менее 30/мин; ЧСС менее 125 уд/мин; уровень лейкоцитов в крови более 5 × 10⁹/л и его повышение менее чем в 5 раз; АЧТВ менее 52 сек и его увеличение менее чем в 1,5 раза; протромбиновое время менее 14,5 сек и его увеличение менее чем в 1,4 раза; показатель креатинина менее 100 мкмоль/л и его увеличение менее чем в 1,7 раза; показатель мочевины менее 6 ммоль/л и его увеличение

Маркеры оценки тяжести септических осложнений в акушерстве в группах исследования
Markers for severity assessment of obstetric septic complications in groups studied

Параметр / Parameter	МС / MD		NM		P
	Me; IQR	min — max	Me; IQR	min — max	
SOFA, баллы / SOFA score	21; 19–22	17–24	0; 0–0	0–8	0,01
СРБ, мг/л / C-reactive protein, mg/L	194,9; 37,0–323,0	36,5–437,0	54,9; 33,0–97,0	12,0–447,0	0,0002
Прокальцитонин, нг/мл / Procalcitonin, ng/mL	10,9; 6,25–25,0	0,5–70,0	0,45	0,45–11,0	0,000004
Лактат, ммоль/л / Lactate, mmol/L	8,9; 4,6–17,65	3,5–28,0	2; 1,2–2,2	0,6–5,7	0,007

Примечание. SOFA — шкала оценки ассоциированной с сепсисом органной дисфункции.
Note: SOFA = Sepsis-related Organ Failure Assessment.

менее чем в 2,5 раза; рост уровней тромбоцитов более чем в 0,5 раза, гемоглобина более чем в 0,6 раза, гематокрита более чем в 0,7 раза, АЛТ менее чем в 5 раз, билирубина менее чем в 4 раза; содержание лактата менее 4,0 ммоль/л; уровень прокальцитонина ниже 7,0 нг/мл; оценка по шкале SOFA менее 12 баллов.

Основным локусом инфекции в группах МС (90,0%) и NM (94,0%) прогнозируемо явилась матка ($\chi^2 = 0,05$; $p = 0,82$) [3], у единиц это были легкие ($\chi^2 = 0,0$; $p = 1,0$) и почки ($\chi^2 = 0,81$; $p = 0,37$). Микробиота цервикального канала и полости матки при МС и NM статистически значимо не различалась. Отличием женщин группы МС стало выделение в крови живых культур *Staphylococcus saprophyticus* и *Klebsiella pneumoniae* ($p = 0,03$) либо более одного микроорганизма ($p = 0,04$).

Несмотря на крайне тяжелое состояние матерей, неблагоприятный исход для плода в группе МС отсутствовал, а в группе NM произошел у 6,12% пациенток ($\chi^2 = 0,63$; $p = 0,43$) при экстремальной недоношенности (22–23 недели). Исход для плода, в отличие от материнского, не был связан с социальными характеристиками женщины.

Весовые параметры новорожденных широко варьировали. В группе МС во всех случаях ($n = 5$) отсутствовали маловесные новорожденные — 2640–3850 г (Me = 3160 г; IQR = 2950–3520), что отражало потенциал организма матери противостоять экстрагенитальным заболеваниям и осложнениям гестации, urgentное развитие сочетанных септических и несептических акушерских осложнений, приведших к МС, возможность сохранить жизнь ребенку при родоразрешении в условиях мегаполиса. В группе NM медиана веса была статистически значимо ниже (Me = 1410 г; IQR = 940–2070; $p = 0,003$) и из 48 плодов 85,42% были маловесными: 29,17% — с экстремально низким (760 г; IQR = 670–900), 25,0% — с очень низким (1335 г; IQR = 1240–1400), 31,25% — с низким весом (1910 г; IQR = 1730–2170). 78,57% новорожденных с экстремальной недоношенностью выжили благодаря маршрутизации и госпитализации женщины в стационар соответствующего уровня.

Выводы

COA сохраняют угрозу жизни женщины, включая первобеременных, но в условиях мегаполиса МС потенциально предотвратима [18].

Крайняя гетерогенность COA, отсутствие универсальных предикторов обосновывают сложности их диагностики [1, 17, 19]. В представленной работе установлены критические

значения маркеров COA, определяющие лимит организма по противостоянию угрожающим жизни COA, и возможности мегаполиса в плане предотвращения МС.

Показано, что неблагоприятный исход угрожающего жизни COA конкурентно urgentным акушерским причинам предопределяют социальные конфаундеры (местожительство, социальное благополучие). Это согласуется с современным разделением факторов риска сепсиса на акушерские (англ. obstetric-related) и ассоциированные с пациенткой (англ. patient-related) [20], контроль и модификация последних находятся вне компетенции акушера-гинеколога. Гестационные факторы риска подтверждают значимость прекоцепционного консультирования, предполагающего профилактику осложненного течения беременности, обострения или дебюта экстрагенитальных заболеваний. Сопряженный с МС срок беременности менее 22 недель, связь МС с госпитализацией в стационар второго уровня требуют своевременной маршрутизации пациентки с угрожающим жизни COA в лечебное учреждение соответствующего уровня и профиля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ресурс мегаполиса позволяет исключить случаи материнской смерти (МС), обусловленной инфекцией амниотической полости и плодных оболочек, предоставляет возможность предотвратить МС вследствие послеродового сепсиса, септицемии неуточненной, инфекции хирургической акушерской раны, половых путей и тазовых органов, но бессилён при синдроме токсического шока.

Несмотря на потенциал мегаполиса, родоразрешение путем кесарева сечения при доношенном сроке беременности, несостоятельность рубца на матке повышают шанс МС при септических осложнениях в акушерстве (COA), релапаротомия и экстирпация матки, септический шок, диссеминированное внутрисосудистое свертывание и пневмония угрожаемы по МС.

Ресурс мегаполиса продемонстрировал высокую эффективность в отношении предотвращения МС у женщин с угрожающими жизни COA при дородовом излитии околоплодных вод / преждевременном разрыве плодных оболочек и длительном безводном промежутке, недоношенной беременности; обеспечил родоразрешение живыми плодами, в том числе в 78,57% случаев экстремально недоношенных, и позволил сохранить всем женщинам группы near miss репродуктивный орган (матку), потенциал естественной фертильности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Радзинский В.Е., Фукс А.М. *Акушерство: Учебник*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1040 с. [Radzinsky V.E., Fuks A.M. *Obstetrics: A Textbook*. М.: GEOTAR-Media; 2016. 1040 p. (in Russian)]
2. Bonet M., Souza J.P., Abalos E., Fawole B., Knight M., Kouanda S. et al. *The global maternal sepsis study and awareness campaign (GLOSS): study protocol*. *Reprod. Health*. 2018; 15(1): 16. DOI: 10.1186/s12978-017-0437-8
3. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Гельфанд Б.Р., Куликов А.В., Кан Н.Е. и др. *Септические осложнения в акушерстве: Клинические рекомендации (протокол лечения)*. М.; 2017. 59 с. [Adamyan L.V., Artyuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Gelfand B.R., Kulikov A.V., Kan N.E. et al. *Clinical recommendations (protocol of treatment) "Septic complications in obstetrics"*. Moscow. 2017. 59 p. (in Russian)]
4. *Материнская смертность в Российской Федерации в 2018 году (методическое письмо)*. М.; 2018. 99 с. [Maternal mortality in the Russian Federation in 2018 (methodical letter). Moscow. 2018. 99 p. (in Russian)]
5. Turner M.J. *Maternal sepsis is an evolving challenge*. *Int. J. Gynecol. Obstet*. 2019; 146: 39–42. DOI: 10.1002/ijgo.12833
6. World Health Organization, 2011. *Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications The WHO near-miss approach for maternal health*. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44692/9789241502221_eng.pdf?sequence=1 (дата обращения — 15.03.2020).
7. Witteveen T., Bezstarosti H., de Koning I., Nelissen E., Bloemenkamp K.W., van Roosmalen J. et al. *Validating the WHO maternal near miss tool: comparing high- and low-resource settings*. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017; 17(1): 194. DOI: 10.1186/s12884-017-1370-0
8. Einav S., Leone M. *Epidemiology of obstetric critical illness*. *Int. J. Obstet. Anesth*. 2019; 40: 128–39. DOI: 10.1016/j.ijoa.2019.05.010
9. Mu Y., Wang X., Li X., Liu Z., Li M., Wang Y. et al. *The national maternal near miss surveillance in China: A facility-based surveillance system covered 30 provinces*. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(44): e17679. DOI: 10.1097/MD.00000000000017679
10. de Lima T.H.B., Amorim M.M., Buainain Kassar S., Katz L. *Maternal near miss determinants at a maternity hospital for high-risk pregnancy in northeastern Brazil: a prospective study*. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019; 19(1): 271. DOI: 10.1186/s12884-019-2381-9
11. *Аудит критических акушерских состояний в Российской Федерации в 2016 году: Методическое письмо МЗ РФ*. М.; 2017. 44 с. [Audit of critical obstetric conditions in the Russian Federation in 2016. Methodical letter of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow. 2017. 44 p. (in Russian)]
12. *Россия в цифрах. 2019: Краткий статистический сборник*. М.; Росстат; 2019. 549 с. [Russia in numbers. 2019: Short Stats./Rosstat- M. 2019. 549 p. (in Russian)]
13. David M., Razum O., Henrich W., Ramsauer B., Schlembach D., Breckenkamp J. *The impact of migration background on maternal near miss*. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2019; 300(2): 285–92. DOI: 10.1007/s00404-019-05179-9
14. *Организация медицинской эвакуации беременных женщин, рожениц и родильниц при неотложных состояниях: Клинические рекомендации (протокол лечения) 2015*. Медицинский алфавит. 2016; 2(15; 278): 50–3. [Organization of medical evacuation of pregnant women, women in childbirth and parturient women in emergency conditions. Clinical recommendations (treatment protocol) 2015. Medicinskij alfavit/Medical alphabet. 2016; 2 (15 (278): 50–3. (in Russian)]
15. Белоцерковцева Л.Д., Иванников С.Е., Мирзозода М.Т. *Аудит случаев релапаротомии после родов*. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2019; 2(40): 50–6. [Belotserkovtseva L.D., Ivannikov S.E., Mirzozoda M.T. *Audit of relaparotomy cases after childbirth*. *Bulletin of SurGU. Medicine*. 2019; 2 (40): 50–6. (in Russian)]
16. Umar A., Ameh C.A., Muriithi F., Mathai M. *Early warning systems in obstetrics: A systematic literature review*. *PLoS ONE*. 2019; 14(5): e0217864.
17. Labib A. *Sepsis Care Pathway 2019*. *Qatar Med. J*. 2019; 2019(2): 4. DOI: 10.5339/qmj.2019.qccc.4
18. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Plante L.A., Pacheco L.D., Louis J.M. *SMFM Consult Series #47: Sepsis during pregnancy and the puerperium*. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2019; 220(4): B2–10. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.01.216
19. Singer M. *Biomarkers for sepsis — past, present and future*. *Qatar Med. J*. 2019; 2019(2): 8. DOI: 10.5339/qmj.2019.qccc.8
20. Ali A., Lamont R.F. *Recent advances in the diagnosis and management of sepsis in pregnancy*. Version 1. *F1000Res*. 2019; 8: F1000 Faculty Rev-1546. DOI: 10.12688/f1000research.18736.1

Поступила / Received: 01.05.2020

Принята к публикации / Accepted: 12.05.2020