

На правах рукописи

**Батракова
Татьяна Валерьевна**

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА РИСКОВ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕРОДОВОГО
ЭНДОМЕТРИТА**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Зазерская Ирина Евгеньевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,

Казанская государственная медицинская академия –

филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия

непрерывного профессионального образования»,

Министерства здравоохранения РФ,

профессор кафедры акушерства и гинекологии

Мальцева Лариса Ивановна

доктор медицинских наук, профессор,

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский

центр акушерства, гинекологии и перинатологии

имени академика В.И. Кулакова» Министерства

здравоохранения РФ, ведущий научный сотрудник

отдела инновационных научных проектов

департамента организации научной деятельности

Тютюнник Виктор Леонидович

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.021.01 при ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» (199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия дом 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» и на сайте https://ott.ru/files/news/pg/2021_batrakova/dissertatsiia_batrakova.pdf

Автореферат разослан «___» _____ 2021г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук

Русина Елена Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. Гнойно-воспалительные заболевания остаются одной из актуальных проблем современного акушерства (Айламазян Э.К., 2016, Куликов А.В., Шифман Е.М., 2018, Plante L.A., 2019). В РФ септические осложнения в послеродовом периоде занимают 4-е место среди причин материнской смертности (данные Федеральной службы госстатистики, 2018). Наиболее частым проявлением послеродовой инфекции является эндометрит, частота которого после самопроизвольных родов составляет 2-15%, после кесарева сечения – до 20% случаев. У беременных с высоким инфекционным риском частота послеродового эндометрита достигает 80,4% (Самойлова Т.Н., 2018, Naas D.M., 2018). В 10 % случаев послеродовой эндометрит протекает с осложнениями в виде перитонита, сепсиса, септического шока, вплоть до летального исхода у 20 % родильниц, при развитии септического шока - до 60% (Куликов А.В., Шифман Е.М., 2018). Росту гнойно-септической патологии способствует ряд факторов: тяжелая соматическая патология, индуцированная беременность, внедрение инвазивных вмешательств при беременности, абдоминальное родоразрешение (Радзинский В.Е., 2018, Аржанова О.Н., 2019, Knight M., 2019). В связи с широким и не всегда обоснованным применением антибактериальных препаратов у беременных произошла селекция штаммов бактерий, являющихся возбудителями послеродовых гнойно-септических осложнений и обладающих множественной устойчивостью к антибиотикам, что может быть причиной неэффективного лечения (Самойлова Т.Н., 2018, Савичева А.М., 2019).

Ранняя диагностика эндометрита может быть затруднена в связи с трансформацией клинической симптоматики в сторону стертых форм и атипичного течения, поздней манифестацией клинических проявлений, что в условиях тенденции к ранней выписке родильниц приводит к запоздалому началу лечения, повторной госпитализации родильниц, хирургической санации очага инфекции, развитию тяжелых форм гнойно-септических осложнений с летальным исходом (Клинические рекомендации МЗ. Септические состояния в акушерстве, 2018, Alexsson D., 2018).

До настоящего времени не выявлено унифицированных объективных методов прогнозирования послеродового эндометрита и единых критериев оценки степени инфекционного риска (Самойлова Т.Н., 2018, Singer M., 2016).

Изучение содержания лабораторных показателей целесообразно для оценки факторов риска развития, а также выраженности течения инфекционно-воспалительного процесса в послеродовом периоде (Газазян М.Г., 2015, Bowyer L., 2017). Проведенный

анализ литературных данных демонстрирует отсутствие единого подхода к определению сроков и норм содержания наиболее распространенных лабораторных показателей (субпопуляции лейкоцитов, лейкоцитарный индекс интоксикации, С-реактивный белок) в послеродовом периоде в качестве ранних диагностических и прогностических критериев инфекционно-воспалительных осложнений.

Взаимосвязь цервико-вагинальной микрофлоры с инфекционно-воспалительными осложнениями беременности, родов и послеродового периода неоспорима и широко демонстрируется в доступной литературе (Самойлова Т.Н., 2018, Савичева А.М., 2019, Tanaka H., 2019). Однако соответствие клинических проявлений инфекции и выявление возбудителя происходит менее чем в половине случаев. Применяемая антибиотикопрофилактика не всегда позволяет снизить частоту инфекционных осложнений, что обусловлено нарастающей полирезистентностью возбудителей (Низяева Н.В., 2018, Armstrong B., 2017). Кроме того, на сегодняшний день не выяснена взаимосвязь между видом инфекционного возбудителя, инициацией развития воспалительных изменений в структурах плаценты, а также клиническими проявлениями гнойно-септических осложнений после родов.

В связи с вышесказанным актуальным является дальнейшее изучение и внедрение в клиническую практику доступных, высокоинформативных и прогностически значимых показателей, позволяющих на доклинической стадии выявить родильниц с высоким риском развития гнойно-септических осложнений.

Цель исследования. Оценить вклад клинических, лабораторных и инструментальных показателей как предикторов развития послеродового эндометрита у родильниц с высоким риском гнойно-септических осложнений для организации мониторингового наблюдения и своевременного лечения.

Задачи исследования:

1. Выявить прогностические факторы риска развития послеродового эндометрита на основании данных анамнеза, течения беременности и родов.
2. Изучить этиологические факторы послеродового эндометрита у родильниц.
3. Оценить значимость определения уровня СРБ и лейкоцитарного индекса интоксикации в динамике в послеродовом периоде для ранней диагностики послеродового эндометрита.
4. Проанализировать взаимосвязь между данными гистоморфологического исследования последа в родах и развитием перинатальных осложнений у матери и плода.

5. Разработать шкалу стратификации факторов риска развития послеродового эндометрита на основании совокупности анамнестических, эхографических и лабораторных данных.

Научная новизна и теоретическая значимость работы. В результате проведенного многофакторного анализа доказана прогностическая ценность гемодинамически значимых пороков сердца, сопровождающихся снижением сатурации, абдоминального родоразрешения с расширением объема оперативного вмешательства, длительного безводного периода на фоне проводимой антибиотикопрофилактики в развитии послеродового эндометрита.

Выявлен лабораторный предиктор развития послеродового эндометрита - С-реактивный белок, прогнозирующий развитие послеродового эндометрита с высокими показателями клинической информативности на 3 сутки после родов.

На основании результатов работы впервые установлено, что совместная оценка уровня С-реактивного белка и субпопуляций лейкоцитов на 3 сутки послеродового периода является клинически информативным и обоснованным способом прогнозирования послеродового эндометрита (заявка на изобретение «Способ прогнозирования развития послеродового эндометрита» № 02-05-4554/20 от 02.06.2020).

Впервые установлено, что у родильниц с высоким риском развития послеродового эндометрита отмечается компенсированное морфофункциональное состояние фетоплацентарного комплекса, при этом очаги острого нарушения кровообращения ассоциированы с наличием сердечно-сосудистых заболеваний. Признаки воспалительных изменений плаценты, соответствующие 1-2 стадиям восходящей бактериальной инфекции, могут выявляться у родильниц с физиологическим течением послеродового периода, тогда как признаки, соответствующие 3 стадии восходящей бактериальной инфекции, характерны для гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде.

Практическая значимость работы. Выявлены значимые факторы риска развития послеродового эндометрита, на основании которых разработана шкала стратификации факторов риска, позволяющая своевременно выявить родильниц с высоким риском реализации инфекции в послеродовом периоде.

На основании совокупности выявленных лабораторных и эхографических показателей разработан алгоритм ранней диагностики послеродового эндометрита, позволяющий своевременно организовать мониторинг родильниц и начать лечение в условиях акушерского стационара.

Разработан способ раннего прогнозирования послеродового эндометрита на основании совместной оценки уровня С-реактивного белка и субпопуляций лейкоцитов на 3 сутки послеродового периода, позволяющий выявить родильниц с высокой вероятностью развития послеродового эндометрита.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У родильниц с высоким риском развития гнойно-септических осложнений доказанными факторами риска являются заболевания сердечно-сосудистой системы, операция кесарева сечения с увеличением длительности операции и патологической кровопотерей, длительный безводный период на фоне проводимой антибиотикопрофилактики.

2. Этиологическим фактором послеродового эндометрита у родильниц с высоким риском развития гнойно-септических осложнений являются представители семейств *Enterobacteriaceae* и *Enterococcaceae* виде монокультуры. Установлена причина антибиотикорезистентности микроорганизмов, вызывающих послеродовый эндометрит - необоснованная антибактериальная терапия бессимптомного носительства условно патогенной микрофлоры в цервикальном канале в период беременности.

3. Выявлен лабораторный предиктор развития послеродового эндометрита - С-реактивный белок, демонстрирующий высокие показатели клинической информативности на 3 сутки послеродового периода при его уровне выше установленного диагностического. Совместная оценка уровня С-реактивного белка и субпопуляций лейкоцитов на 3 сутки послеродового периода при их уровнях выше установленного диагностического является клинически высокоинформативным способом прогнозирования послеродового эндометрита.

4. Выявление признаков гнойного фуникулита при гистоморфологическом исследовании плаценты является значимым фактором риска развития послеродового эндометрита.

Методология и методы диссертационного исследования. В работе использованы клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Объектом исследования явились родильницы с наличием факторов риска развития гнойно-септических осложнений, которые были разделены на 2 группы по факту развития послеродового эндометрита. Предмет исследования – сыворотка крови, лохии, плаценты. Результаты, полученные в ходе работы, проанализированы с применением методов

статистического параметрического и непараметрического, дискриминантного, ROC-анализа, ANOVA.

Апробация работы. По теме диссертации опубликованы 4 научные работы, в том числе 3 в ведущих рецензируемых научных изданиях. По теме исследования подана заявка на изобретение («Способ прогнозирования послеродового эндометрита», уведомление о приеме и регистрации заявки № 2020120620 от 16.06.2020).

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии и лечебный процесс клиники Перинатального Центра ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Основные результаты исследования представлены и доложены на XX Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, сентябрь 2019г), Алмазовском молодежном медицинском форуме (Санкт-Петербург, май 2020).

Личный вклад автора в исследование. Автором лично проведена работа по подбору, клиническому обследованию пациенток, анализу результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований, анализу результатов специальных методов исследования, подготовке публикаций основных результатов исследования.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 176 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав – обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, приложений, списка литературы, содержащего 215 источников, из них: 140 отечественных и 75 зарубежных. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 28 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на базе ФГБУ НМИЦ им.В.А.Алмазова в 2013-2019гг. В исследование включены 199 родильниц, которые ретроспективно разделены на 2 группы: основная группа - родильницы с симптомокомплексом, соответствующим воспалительным заболеваниям матки (n=72) и группа сравнения- родильницы с физиологическим течением послеродового периода (n=127). Все пациентки поступали в клинику Перинатального центра ФГБУ НМИЦ имени В.А. Алмазова для родоразрешения в период с 2013 по 2019 гг. Лабораторные исследования проводили в экспресс- лаборатории Перинатального центра ФГБУ НМИЦ имени В.А. Алмазова (зав. отделением – к.м.н. Скоробогатова Ю.В.), микробиологические исследования – в центральной клинико- диагностической лаборатории ФГБУ НМИЦ имени

В.А. Алмазова (зав. отделением – Васильева Е.Ю.). Метод проточной цитометрии по технологии Nematoflow Cytodiff проводили в центральной клиничко-диагностической лаборатории Клиники имени Петра Великого СЗГМУ имени И.И.Мечникова (зав. отделением – д.м.н. Гайковая Л.Б.), гистоморфологическое исследование последа проводилось в патологоанатомическом отделении ФГБУ НМИЦ имени В.А. Алмазова (врач-патологоанатом – Рощина Т.Ю., зав. отделением – к.м.н. Антонова И.В.).

Для выявления у рожильниц исследуемых групп симптомокомплекса, соответствующего воспалительным заболеваниям матки, использованы критерии диагностики послеродового эндометрита Клинических рекомендаций «Гнойно-воспалительные заболевания и сепсис в акушерстве» Минздрава РФ (2017):

1. Повышение температуры тела (38°C и выше).
2. Болезненность матки при пальпации.
3. Выделения из половых путей с неприятным запахом/гнойные выделения
4. Субинволюция матки.

Для диагностики воспалительных заболеваний матки достаточно 2 критериев.

В основную группу распределение рожильниц происходило по следующим критериям (критерии включения):

1. Наличие критериев симптомокомплекса, соответствующего воспалительным заболеваниям матки.

2. Информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в группу сравнения:

1. Физиологическое течение послеродового периода
2. Факторы риска развития гнойно-септических осложнений
3. Информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

1. Экстрагенитальная патология в состоянии декомпенсации
2. Применение глюкокортикостероидов в период беременности и послеродовом периоде.
3. Отказ от участия в исследовании

При отборе пациенток для исследования клинические диагнозы рожильниц распределялись следующим образом:

- 50 рожильниц (70%) с первоначальным диагнозом «субинволюция матки»

- 22 родильницы (30%) с первоначальным диагнозом «послеродовый эндометрит».

Распределение родильниц в соответствии с диагнозом осуществлялось на основании разных сочетаний и степени выраженности клинических симптомов.

Дизайн исследования представлен в таблице 1.

Таблица 1 - Дизайн исследования

Показатель	Сутки послеродового периода					
	1	2	3	4	5	6
Подписание информированного согласия	+					
Сбор анамнеза	+					
Оценка течения беременности и родов	+					
Оценка состояния родильницы	+	+	+	+	+	+
Клиническая оценка состояния новорожденного	+	+	+	+	+	+
Клинический анализ крови на гематологическом анализаторе, вычисление ЛИИ, проточная цитометрия Hematoflow Cytodiff	+		+			
СРБ	+		+			
Посев лохий			+			
Эхографическое исследование матки			+			
Гистоморфология плаценты	+					

Методы исследования:

1. Клинические: сбор анамнеза, оценка течения беременности, родов, послеродового периода, оценка состояния новорожденного (вес при рождении, оценка по шкале Апгар).

2. Лабораторные:

- клинический анализ крови на автоматическом гематологическом анализаторе с подсчетом лейкоцитарной формулы по технологии Hematoflow Cytodiff (Гематологический анализатор UniCel® DxH800, Beckman Coulter, проточный цитофлуориметр Cytomics FC500, Beckman Coulter, набор реагентов Cytodiff Panel, программное обеспечение Cytodiff CXP, США).

По технологии Hematoflow Cytodiff определялись: В-лимфоциты, CD16 Т-лимфоциты, CD16+ Т-лимфоциты, Т- и NK-лимфоциты, все лимфоциты, классические моноциты (CD16-моноциты), неклассические моноциты (CD16+ моноциты), все моноциты, незрелые гранулоциты, эозинофилы, зрелые нейтрофилы, все нейтрофилы, бластные В-клетки, бластные Т-клетки, бластные нейтрофилы, бластные моноциты, все бластные клетки, базофилы.

Вычисление лейкоцитарного индекса интоксикации: Индекс Костюченко А.Л., Хомича С.Ф. (2000)

$$\text{ЛИИ} = \frac{0,1 \times \text{лейкоциты (тыс. в мкл)} \times \text{нейтрофилы (\%)}}{100 - \text{нейтрофилы (\%)}}$$

- биохимический анализ крови: СРБ (определение иммунотурбодиметрическим методом, автоматический биохимический анализатор Vitros 350, Франция, реактивы Johnson & Johnson, Великобритания).

- микробиологическое исследование: посев лохий на питательные среды (мясопептонный агар, среда Эндо).

3. Инструментальные:

- ультразвуковое исследование матки: длина, ширина, переднезадний размер, вычисление объема матки, измерение ширины полости матки (диагностическая ультразвуковая система GE Voluson E8 Expert, Германия).

4. Гистоморфологическое исследование последа (фиксация материала в 10% растворе формалина, окраска гематоксилин-эозин)

5. Статистические методы исследования.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ: PAST, Fisher's exact test p-value calculator, LePAC, StatXact-8, MetaboAnalyst и электронная таблица ROCanalysis.xls, DiagStat.xls). Обработка статистических данных проводилась в НИЛ биостатистики ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная характеристика пациенток исследуемых групп по данным анамнеза. Средний возраст рожениц в основной группе составил 31,3 года (ДИ 30-32,1), в группе сравнения – 31,2 года (ДИ 30,3-32,1) ($p = 0,96$). При анализе соматической патологии выявлено, что заболевания сердечно-сосудистой системы (гемодинамически значимые пороки сердца, сопровождающиеся снижением сатурации) статистически значимо чаще встречались у рожениц основной группы, что увеличивало риск развития послеродового эндометрита в 4,9 раз ($OR=4,9$, $p < 0,005$). В основной группе первобеременные пациентки составили 46% (33 роженицы), в группе сравнения – 36% (46 рожениц). Доля повторобеременных пациенток в основной группе составила 54% (39 рожениц), в группе сравнения – 63% (80 рожениц) ($p=0,2$). Анализ акушерско-гинекологического анамнеза не выявил статистически значимых различий между группами рожениц.

Анализ течения настоящей беременности у родильниц исследуемых групп выявил, что выделение микроорганизмов в цервикальном канале бактериологическим методом при беременности статистически значимо чаще отмечалось у пациенток основной группы ($p < 0,005$). По данным анамнеза в период беременности в основной группе у 26,4% родильниц выявляли рост микроорганизмов в цервикальном канале: у 8,3% родильниц - рост представителей семейств *Enterobacteriaceae* и *Enterococcaceae* (*E.coli*, *E.faecalis*), у 15% - генитальные микоплазмы и уреаплазмы, у 3% - гемолитический стрептококк группы В, по поводу чего все родильницы получали системную антибактериальную терапию. В группе сравнения выделение микроорганизмов при беременности отмечено у 8% родильниц: рост представителей семейств *Enterobacteriaceae* и *Enterococcaceae* в цервикальном канале не выявили ни в одном из случаев ($p < 0,005$), генитальные микоплазмы и уреаплазмы - у 7% родильниц, гемолитический стрептококк группы В - у 1% родильниц, по поводу чего им также проводилась системная антибактериальная терапия. В обеих группах выделение микроорганизмов в цервикальном канале являлось бессимптомным. В последствии у 90% родильниц основной группы, получавших антибактериальную терапию в период беременности в связи с бессимптомным носительством условно патогенной микрофлоры в цервикальном канале, при развитии эндометрита выявлена антибиотикорезистентность микроорганизмов, являющихся этиологическим фактором послеродового эндометрита.

В исследуемых группах беременность завершилась срочными родами у 76% родильниц основной группы и 66% родильниц группы сравнения. Преждевременные роды чаще встречались у родильниц группы сравнения - 34%, в основной группе - у 24% родильниц ($p = 0,13$). Среднее значение безводного периода у родильниц основной группы составило 12 часов (95% ДИ 9-16), у родильниц группы сравнения - 11 часов (95% ДИ 8-14) ($p = 0,77$) (рисунок 1).

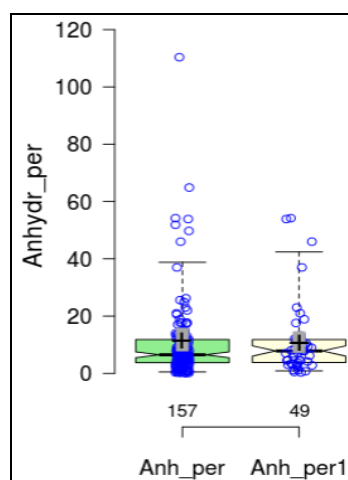


Рисунок 1 – Графическое изображение значений безводного периода в группах рожениц

Примечание: Anh per – безводный период для рожениц основной группы; Anh_per1 – безводный период для рожениц группы сравнения.

Длительный безводный промежуток (более 12 часов) отмечался у 16 рожениц основной группы (22%; 95% ДИ – 16-25) и 11 рожениц группы сравнения (8,7%; 95% ДИ 6-13) ($p=10^{-6}$). Выявлено, что длительный безводный период на фоне проводимой антибиотикопрофилактики повышает риск развития послеродового эндометрита в 11 раз ($OR = 11$; 95% ДИ 4-30).

Наиболее значимым фактором развития послеродового эндометрита являлось абдоминальное родоразрешение: в основной группе пациентки родоразreshались путем операции кесарева сечения в 2,4 раза чаще по сравнению с группой здоровых рожениц преимущественно за счет операции кесарева сечения в экстренном порядке: 48 рожениц основной группы (65%; 95% ДИ – 55-75) и 34 роженицы группы сравнения (27%; 95% ДИ – 20-35) ($OR = 5,0$, $p=3 \cdot 10^{-8}$). Исходя из вышесказанного, операция кесарева сечения повышает вероятность развития послеродового эндометрита в 5 раз. Не менее важное значение в развитии послеродового эндометрита имело увеличение продолжительности операции и патологическая кровопотеря, что в 5,8 раз чаще выявлялось у рожениц основной группы (25 рожениц основной группы (35%; 95% ДИ 25-46) и 8 рожениц группы сравнения (6%; 95% ДИ -3-12) и увеличивало риск послеродового эндометрита в 7,5 раз ($RR=5,8$, $OR= 7,5$, $p=3 \cdot 10^{-7}$).

Сравнительная характеристика течения послеродового периода в исследуемых группах рожениц. У рожениц группы сравнения послеродовый период протекал физиологически, выписка из стационара произошла на 4 -5 сутки. В основной группе рожениц симптомы, соответствующие диагнозу «послеродовый эндометрит», выявлены

на 4,8 сутки послеродового периода (95% ДИ 4,5-5,1), после операции кесарева сечения – на 3,4 сутки (95% ДИ 2,3-4,0) ($p=10^{-7}$). Повышение температуры тела более 38°C и выше отмечалось у 54 родильниц (75%), болезненность при пальпации матки выявлена у 54 родильниц (75%), патологический характер лохий выявлен у 60 родильниц (83%).

Оценка клинической информативности определения субпопуляций лейкоцитов и лейкоцитарного индекса интоксикации в прогнозировании развития послеродового эндометрита. При сравнении содержания лейкоцитов и их субпопуляций (как абсолютного числа нейтрофилов, так и их процентного содержания) между группами родильниц статистически значимые отличия выявлены только на 3 сутки послеродового периода. При оценке диагностической информативности определения лейкоцитов выявлено пороговое значение на 1 сутки послеродового периода - $13,5 \cdot 10^9/\text{л}$, на 3 сутки – $12,5 \cdot 10^9/\text{л}$. На 1 сутки послеродового периода показатель обладает низкими чувствительностью - 68% (95% ДИ 56-78,6) и специфичностью - 63% (95% ДИ 54,8 -72,1). На 3 сутки послеродового периода чувствительность низкая - 56 % (95% ДИ 43,4 -67,3), тогда как специфичность высокая – 93% (95% ДИ 87-96,7). Прогностичность на 1 сутки после родов составляет 52% (95% ДИ 42,3 - 64,7), на 3 сутки – 82% (95% ДИ 69,4-88). При оценке диагностической информативности определения нейтрофилов выявлено пороговое значение на 1 сутки послеродового периода составляет 80%, на 3 сутки – 72%. Чувствительность показателя на 1 сутки после родов низкая - 57% (95% ДИ 44,7-68,6), специфичность умеренная - 76% (95% ДИ 67-82,8). На 3 сутки послеродового периода чувствительность показателя составляет 47% (95% ДИ 35-59), тогда как специфичность высокая – 95% (95% ДИ 89-98). Прогностичность на 1 сутки после родов составляет 57% (95% ДИ 46,6- 68,6), на 3 сутки – 83% (95% ДИ 70-89). Клиническая информативность исследуемых показателей гемограммы оценивалась с помощью ROC-анализа: численное значение клинической информативности (AUC) для нейтрофилов составляет 80% (95% ДИ 73-86), что свидетельствует о высокой клинической информативности ($p= 6 \cdot 10^{-15}$), для лейкоцитов – 76% (95% ДИ 68-83), что свидетельствует о низкой клинической информативности (рисунок 2).

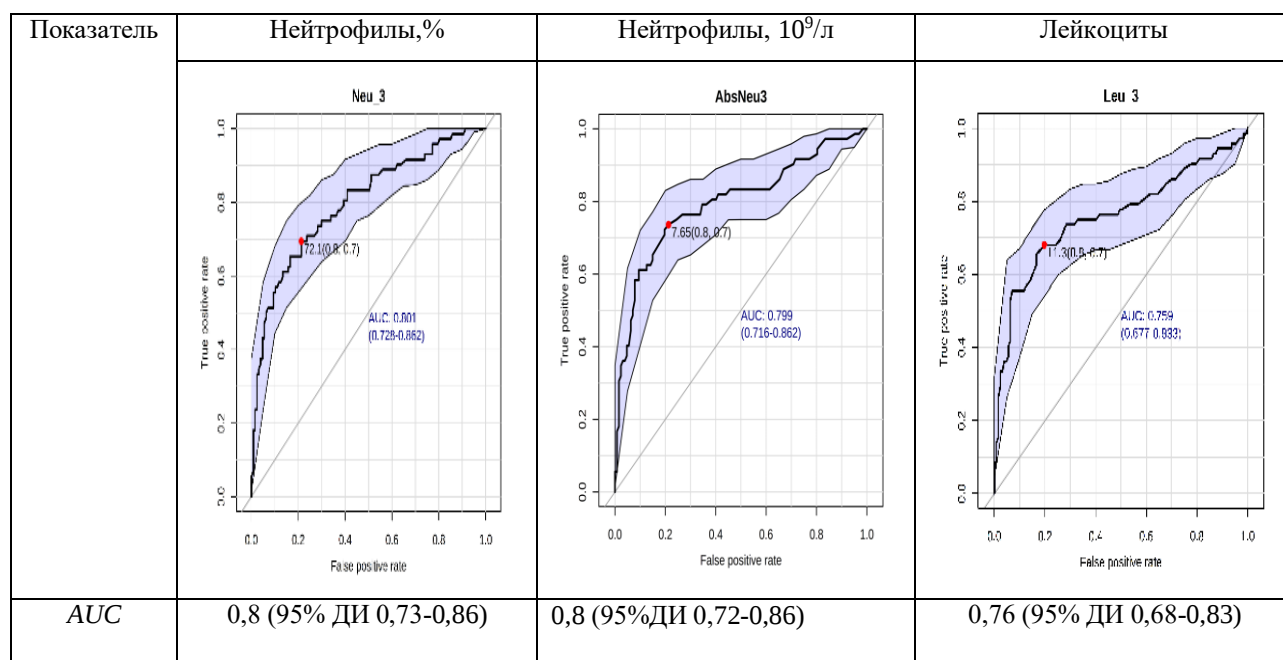


Рисунок 2 - ROC-анализ оценки клинической информативности лейкоцитов и нейтрофилов

По результатам ROC-анализа определение абсолютного числа нейтрофилов не имеет преимуществ перед определением процентного соотношения нейтрофилов. Оба показателя обладают одинаковой клинической информативностью и могут равнозначно использоваться в клинической практике.

При оценке клинической информативности ЛИИ выявлено, что на 1 сутки послеродового периода показатель обладает низкой чувствительностью - 54% (95% ДИ 42-66) и умеренной специфичностью - 80% (95% ДИ 72-82) ($p = 10^{-13}$). На 3 сутки послеродового периода чувствительность составляет 72% (95% ДИ 60-82), специфичность – 85% (95% ДИ 77,6-90,7). Прогностичность на 1 сутки после родов составляет 61% (95% ДИ 50-72), на 3 сутки – 73% (95% ДИ 62,6 – 83), что свидетельствует о низкой клинической информативности показателя.

Оценка клинической информативности определения субпопуляций лейкоцитов методом проточной цитометрии (Naematoflow Cytodiff) в прогнозировании развития послеродового эндометрита. Статистически значимые различия показателей проточной цитометрии между группами родильниц выявлены только на 3 сутки послеродового периода. Установлено, что в основной группе родильниц на 3 сутки послеродового периода содержание CD16(-) Т-лимфоцитов, Т- и NK-лимфоцитов, общего количества лимфоцитов было статистически значимо ниже по сравнению с группой родильниц с физиологическим

послеродовым периодом, тогда как уровень зрелых нейтрофилов и общего количества нейтрофилов статистически значимо выше в основной группе родильниц ($p = 0,001-0,004$).

По результатам ROC-анализа определение субпопуляций лейкоцитов методом проточной цитометрии обладает недостаточной клинической информативностью для прогнозирования развития послеродового эндометрита (рисунок 3).

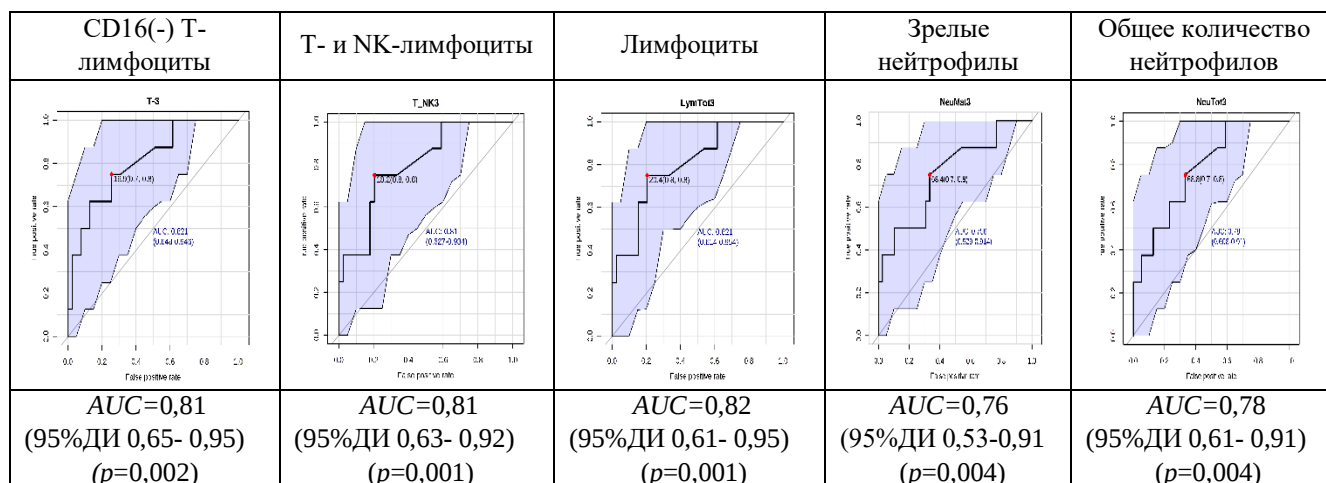


Рисунок 3 - ROC-анализ показателей проточной цитометрии в исследуемых группах родильниц

Оценка клинической информативности определения уровня СРБ в прогнозировании развития послеродового эндометрита. На 1 сутки послеродового периода пороговое значение СРБ у родильниц составило 69 мг/л. При анализе клинической информативности установлено, что на 1 сутки послеродового периода чувствительность и специфичность показателя низкие – 62 % (95% ДИ 50-74) и 65% (95% ДИ 51-76) соответственно. Прогностичность при уровне СРБ выше 69 мг/л составляет 67% (95% ДИ 54-77). На 3 сутки послеродового периода пороговое значение СРБ составило 60 мг/л. При этом чувствительность умеренная - 79% (95% ДИ 68-86), специфичность высокая - 93% (95% ДИ 85-98). Прогностичность при уровне СРБ выше 60 мг/л составляет 93% (95% ДИ 84-96). Показатель отношения правдоподобий для диагностического уровня СРБ составил 12,5: шансы развития послеродового эндометрита у родильниц на 3 сутки послеродового периода при уровне СРБ выше 60 мг/л повышаются в 12,5 раз (95% ДИ 5-30). При сравнении уровня СРБ в исследуемых группах родильниц на 1 сутки послеродового периода статистически значимых отличий не было. На 3 сутки послеродового периода уровень СРБ был статистически значимо выше в основной группе родильниц (таблица 2).

Таблица 2 - Оценка уровня С-реактивного белка в группах родильниц на 3 сутки послеродового периода

Показатель	Основная группа (n=72)	Группа сравнения (n=63)	SES	p
СРБ, мг/л	148 (95% ДИ 126-171)	43 (95% ДИ 38-49)	1,4	$6 \cdot 10^{-14}$

Примечание: SES- стандартизированный размер эффекта.

Клиническая значимость определения уровня СРБ на 3 сутки послеродового периода подтверждена вычислением показателя стандартизированного размера эффекта, равному больше 1: $SES=1,4$ ($p=6 \cdot 10^{-14}$), а также данными ROC-анализа (рисунок 4). Анализ клинической информативности совместной оценки СРБ и субпопуляций лейкоцитов на 3 сутки послеродового периода выявил, что чувствительность возрастает до 92% (95% ДИ 85-97), при их значениях выше порогового уровня (60 мг/л, $12,5 \cdot 10^9/\text{л}$, 72%) вероятность развития эндометрита повышается до 96%.

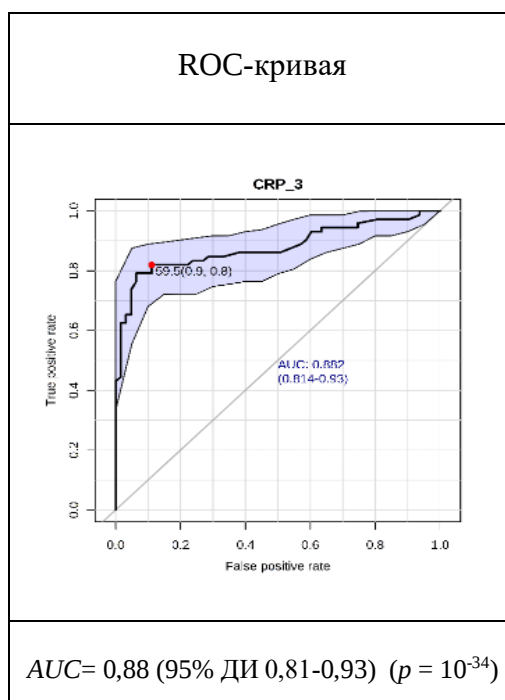


Рисунок 4 – ROC- анализ определения уровня СРБ у родильниц на 3 сутки после родов

Сравнительная характеристика микробиологического исследования лохий у родильниц исследуемых групп. При микробиологическом исследовании лохий в

основной группе родильниц выделение микроорганизмов отмечено у 68% родильниц (95% ДИ 51-78). У 32% родильниц (95% ДИ 22-49) возбудителя эндометрита выявить не удалось при неоднократных бактериологических исследованиях лохий. В группе сравнения выделение микроорганизмов в лохиях отмечено у 15% родильниц (95% ДИ 10-22) ($p < 0,005$). При анализе видового состава микроорганизмов в лохиях у пациенток исследуемых групп статистически значимо чаще выделяли представителей семейств *Enterobacteriaceae* и *Enterococcaceae*: *Escherichia coli* (40% родильниц основной группы и 2,4% родильниц группы сравнения) и *Enterococcus faecalis* (25% родильниц основной группы vs 4,7% родильниц группы сравнения ($p < 0,005$)). Выделение *E.coli* в лохиях бактериологическим методом на ранние сутки послеродового периода повышает риск развития эндометрита в 23 раза ($OR=23$, $p < 0,005$). У 46% родильниц основной группы инфекционные возбудители статистически значимо чаще выявлялись в виде монокультуры по сравнению с группой здоровых родильниц (10,2%) ($p < 0,005$). По частоте обнаружения микробных ассоциаций статистически значимых отличий в группах не было – 23,6% родильниц основной группы и 5 % родильниц группы ($p > 0,005$). В основной группе родильниц наиболее часто выявляемая микробная ассоциация- *E.coli* совместно с *E.faecalis*- 11 родильниц, что составляет 22% от всех случаев эндометрита с установленной этиологией.

Сравнительная характеристика данных эхографического исследования у родильниц исследуемых групп. По данным эхографического исследования субинволюция матки выявлена у 26 родильниц основной группы (36%; 95% ДИ – 26-48) и 29 родильниц группы сравнения (23%; 95% ДИ – 16-31) ($p = 0,05$). Объем матки у родильниц сравниваемых групп статистически значимо не отличался ($p = 0,65$). Ширина полости матки в основной группе была статистически значимо больше, чем в группе сравнения ($p = 0,0006$) (таблица 3).

Таблица 3 – Объем и ширина полости матки у родильниц исследуемых групп

Показатель	Основная группа ($n=72$)	Группа сравнения ($n=127$)	p
Объем матки, см ³	540 (95% ДИ 500-580)	550 (95% ДИ 530-570)	0,65
Ширина полости матки, см	2,1 (95% ДИ 1,8-2,4)	1,6 (95% ДИ 1,4-1,7)	0,0006

Установлен пороговый уровень ширины полости матки по данным УЗИ – 1,6 см. Чувствительность и специфичность показателя составляют 73,1% (95% ДИ- 52,2- 88,4) и 72,4% (95% ДИ – 52,8- 87,3). Прогностичность показателя составляет 70,4%, шансы развития эндометрита повышаются в 2,64 раз при значении ширины полости матки более 1,6см ($LR [+] = 2,64$; 95% ДИ – 1,4-5) и оцениваются как низкие и неинформативные.

Сравнительная характеристика данных гистологического исследования у родильниц исследуемых групп. Статистически значимые изменения данных гистологического исследования плаценты (продуктивные и экссудативные воспалительные изменения) в группах родильниц отсутствовали. Нормальная гистологическая структура плацентарной ткани, оболочек и пуповины отмечалось у 20 родильниц основной группы (28%) (95% ДИ – 18-38) и 32 родильниц группы сравнения (25,2%) (95% ДИ – 15-29) ($p = 1,0$). Воспалительные изменения последа (продуктивное воспаление) выявлены у 31 родильниц основной группы (43%) (95% ДИ 32 -55) и 31 родильниц группы сравнения (24,4%) (95% ДИ 18-33) ($p=0,071$). Экссудативные (гнойные) воспалительные изменения последа выявлены у 21 родильницы основной группы (29,2%) (95% ДИ – 20-41) и 63 родильниц группы сравнения (49,6%) (95% ДИ – 40-57) ($p = 0,074$).

При оценке морфофункционального состояния плаценты установлено, что морфофункциональное состояние плаценты чаще всего выявлялось в стадии компенсации в обеих группах родильниц. Очаги острого нарушения кровообращения статистически значимо чаще встречались в основной группе родильниц (29 родильниц основной группы (40,3%) и 15 родильниц группы сравнения (11,8%) ($p < 0,005$) и ассоциированы с сердечно-сосудистой патологией у пациенток исследуемых групп, а также с развитием послеродового эндометрита в дальнейшем.

При оценке основных морфологических признаков восходящего инфицирования последа (по классификации Глуховца Н.Г., 1998) выявлено: гистоморфологические признаки, соответствующие 3 стадии ВБИ, статистически значимо чаще выявлялись у родильниц основной группы ($p < 0,005$). При морфологическом анализе продуктивных воспалительных изменений структур плаценты статистически значимых отличий в группах родильниц не выявлено ($p > 0,005$). Морфологический анализ гнойных изменений структур плаценты выявил, что гнойно-воспалительные изменения пупочного канатика, артерии и вены пуповины (фуникулит), соответствующие 3 стадии восходящей бактериальной инфекции, статистически значимо чаще встречались у родильниц основной группы: 11 %

родильниц основной группы и 2% родильниц группы сравнения ($OR = 6,3$, $p < 0,005$), что повышало риск развития послеродового эндометрита в 6,3 раз.

ВЫВОДЫ

1. Риск развития гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде повышается в 4,9 раз при наличии у родильницы заболеваний сердечно-сосудистой системы, в 5 раз при выполнении операции кесарева сечения, в 7,5 раз при патологической кровопотере, потребовавшей дополнительного хирургического гемостаза, в 11 раз при длительном безводном периоде на фоне проводимой антибиотикопрофилактики. Выделение *E.coli* в лохиях при бактериологическом исследовании на ранние сутки послеродового периода повышает риск развития воспалительных заболеваний матки в 23 раза.

2. Выделение микроорганизмов при бактериологическом исследовании лохий отмечено у 68% пациенток с симптомокомплексом, соответствующим воспалительным заболеваниям матки. Этиологическим фактором развития послеродового эндометрита в 65% случаев являются бактерии семейств *Enterobacteriaceae* и *Enterococcaceae* (40% *Escherichia coli*, 25% *Enterococcus faecalis*), выявляемые в титре 10^6 КОЕ/мл и более и в виде монокультуры. 90% случаев антибиотикорезистентности микрофлоры, вызывающей воспалительные заболевания матки, обусловлены необоснованной антибактериальной терапией бессимптомного носительства условно патогенных микроорганизмов в цервикальном канале в период беременности.

3. Уровень С-реактивного белка выше 60 мг/л на 3 сутки послеродового периода прогнозирует развитие эндометрита с вероятностью 93 %, чувствительностью 79 % и специфичностью 93 %. Совместная оценка С-реактивного белка, лейкоцитов, нейтрофилов на 3 сутки после родов при их уровне выше установленного диагностического повышает чувствительность до 92% и вероятность развития послеродового эндометрита до 96%.

4. Выявление гистологических признаков гнойного фуникулита при гистоморфологическом исследовании плаценты повышает риск развития послеродового эндометрита в 6,3 раз. Гнойно-воспалительные изменения плаценты обуславливают рождение детей в состоянии легкой и среднетяжелой асфиксии. Острые очаговые нарушения плацентарного кровообращения ассоциированы с сердечно-сосудистой патологией у родильниц и развитием послеродового эндометрита в дальнейшем.

5. Разработанная шкала стратификации факторов риска развития послеродового эндометрита у родильниц позволяет своевременно выявить родильниц с высоким риском развития эндометрита с целью организации дальнейшего мониторингового наблюдения и своевременного лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам с наличием пороков сердца, сопровождающихся снижением сатурации, в III триместре беременности рекомендуется бактериологическое исследование микрофлоры цервикального канала для выявления потенциальных возбудителей послеродового эндометрита и индивидуальной оценки их чувствительности к антибактериальным препаратам.

2. Необоснованное назначение антибактериальных препаратов при бессимптомном носительстве условно патогенной микрофлоры в период беременности не рекомендуется в связи с высоким риском антибиотикорезистентности микроорганизмов, вызывающих послеродовой эндометрит.

3. Пациенткам, родоразрешенным путем операции кесарево сечение, рекомендовано наблюдение в условиях акушерского стационара с определением уровня С-реактивного белка, субпопуляций лейкоцитов в периферической крови на 3 сутки послеродового периода с целью ранней диагностики эндометрита. При повышении этих значений выше установленного порогового уровня родильницам показано микробиологическое исследование лохий для выявления антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, что повлияет на выбор препаратов эмпирической антибактериальной терапии при развитии заболевания.

4. Пороговое значение уровня лейкоцитов в крови на 1 сутки послеродового периода составляет $13,5 \cdot 10^9/\text{л}$, для нейтрофилов - 80%. Пороговое значение уровня лейкоцитов в крови на 3 сутки после родов – $12,5 \cdot 10^9/\text{л}$, для нейтрофилов – 72%. Пороговое значение уровня СРБ у родильниц на 1 сутки послеродового периода составляет 69 мг/л, на 3 сутки - 60 мг/л.

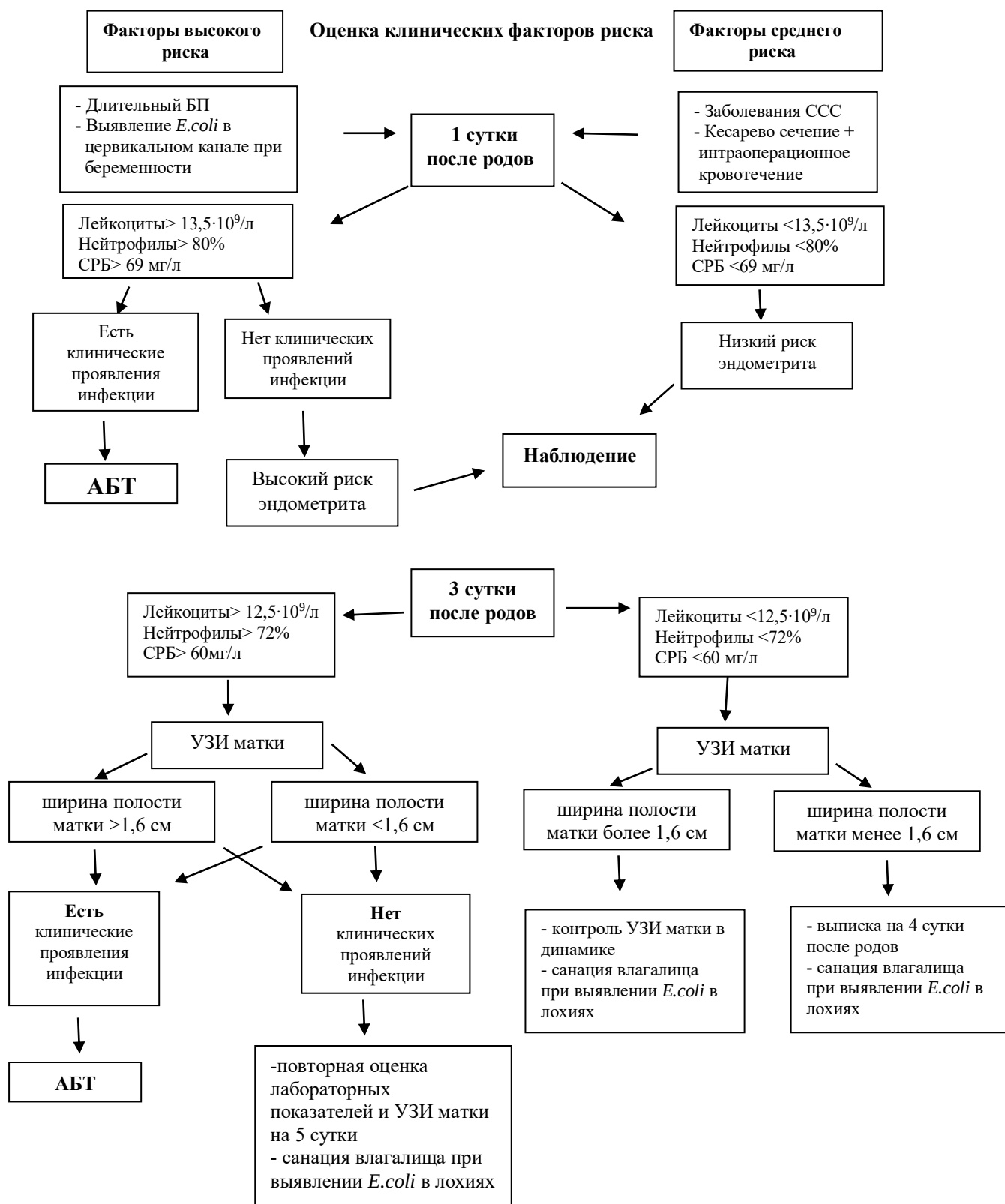
5. Разработана шкала стратификации факторов риска развития послеродового эндометрита (Приложение 1) и алгоритм обследования родильниц с высоким риском развития послеродового эндометрита (Приложение 2).

Приложение 1. Шкала стратификации факторов риска развития послеродового эндометрита.

Анамнестические		
Фактор риска	OR / LR [+]	Интерпретация риска
Сердечно-сосудистые заболевания	4,9	средний
Клинические		
Длительный безводный период	11	высокий
Кесарево сечение	5	средний
Патологическая кровопотеря в ходе КС	7,5	средний
Инструментальные		
Ширина полости матки по УЗИ более 16 мм	2,6	низкий
Лабораторные		
Выделение микроорганизмов в лохиях	12	высокий
Выявление <i>E.coli</i> в лохиях	23	высокий
Лейкоциты $>12,5 \cdot 10^9/\text{л}$ на 3 сутки после родов	2,2	низкий
Нейтрофилы $>72\%$ на 3 сутки после родов	2,4	низкий
СРБ $> 60 \text{ мг/л}$ на 3 сутки после родов	10	высокий
Гистоморфологические		
Выявление признаков гнойного фуникулита при гистологическом исследовании последа	6,3	средний

Приложение 2. Алгоритм обследования родильниц с высоким риском развития послеродового эндометрита.

Родильница с высоким риском развития гнойно-септических осложнений



СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Батракова Т.В. Роль острофазных белков в диагностике послеродового эндометрита (обзор литературы) / Т.В. Батракова, Т.В. Вавилова, Н.А. Осипова // Гинекология. – 2016. – Т.18. -№1. - – С. 37-39.

2. Клиническая информативность определения уровня С-реактивного белка в прогнозировании развития послеродового эндометрита / Т.В. Батракова, И.Е.Зазерская, Т.В. Вавилова, В.Н. Кустаров // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т.69. – №2. – С. 5-14.

3. Батракова Т.В. Особенности этиологии послеродового эндометрита у родильниц с высоким риском гнойно-септических осложнений // Трансляционная медицина. - Тезисы Алмазовского молодежного медицинского форума - 2020. - Приложение 1. – с.77.

4. Особенности этиологии послеродового эндометрита у родильниц с высоким риском гнойно-септических осложнений / Т.В. Батракова, И.Е.Зазерская, Ю.В.Долго-Сабурова, Е.Ю.Васильева, Д.О. Сапрыкина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т.69. – № 6. – С.13-20.