

**ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
институт проблем переработки углеводов Сибирского
отделения российской академии наук**

**Профилактика послеродового
эндометрита: вопросы морфогенеза
миометрия у рожениц высокого
инфекционного риска**

проф. д.м.н. С.В. Баринов

доц. к.м.н. Ю.И. Тирская

к.б.н. Л.Г. Пьянова

Послеродовые гнойно-воспалительные заболевания представляют важную медицинскую и социальную проблему, так как до настоящего времени являются одной из основных причин материнской заболеваемости и смертности.

Их частота находится пределах 13.3 - 54.3%, а в структуре причин материнской смертности они занимают 2-4 место.

Гнойно-воспалительные осложнения после операции кесарева сечения встречаются в 8-10 раз чаще, чем после самопроизвольных родов.

[Абрамченко В.В. 2005, Серов В Н. 2007, Тютюнник В.Л. 2013]

Наиболее распространенным проявлением инфекции у рожениц является послеродовой эндометрит, частота которого после самопроизвольных физиологических родов составляет 1-5%, после патологически протекающих- 15-20%, после кесарева сечения - свыше 20%, у женщин с высоким инфекционным риском она достигает 80,4%.

Даже при проведении антимикробной профилактики в родах, частота данных осложнений остается достаточно высокой (0,06% до 10,6% после родов и от 8,8% до 35,3% после кесарева сечения).

[Краснопольский В.И. 2012, Ractitis S. 2007, Чернуха Е.А. 2003]

Материалы и методы.

В исследование было включено 394 родильниц инфекционного риска, которые были разделены на 2 группы: **основная** (n=96), **группа сравнения** (n=268)

Группа контроля (n=30)

В **группе сравнения** проводилась традиционная антибиотикопрофилактика.

В **основной группе** проводилась комбинированная профилактическая терапия с внутриматочным введением формованного сорбента.

Критерии включения:

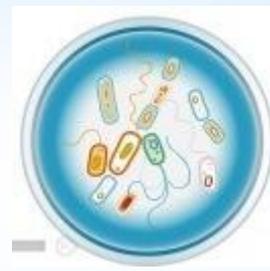
- ❖ добровольное информированное согласие пациенток,
- ❖ беременные с хроническим и острым многоводием,
- ❖ с обострением генитальных и экстрагенитальных заболеваний инфекционной природы во время беременности,
- ❖ роженицы с хориоамнионитом,
- ❖ родильницы с проявлениями ВУИ у детей.

Критерии исключения:

- ❖ здоровые беременные,
- ❖ беременные с активным течением специфических инфекционных (туберкулез, вирусные гепатиты В, С) и венерических (сифилис, гонорея, хламидиоз) заболеваний,
- ❖ пациентки с криминальным вмешательством,
- ❖ с антенатальной гибелью плода.

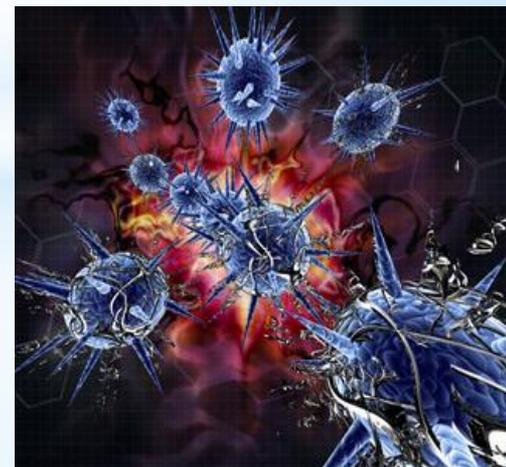
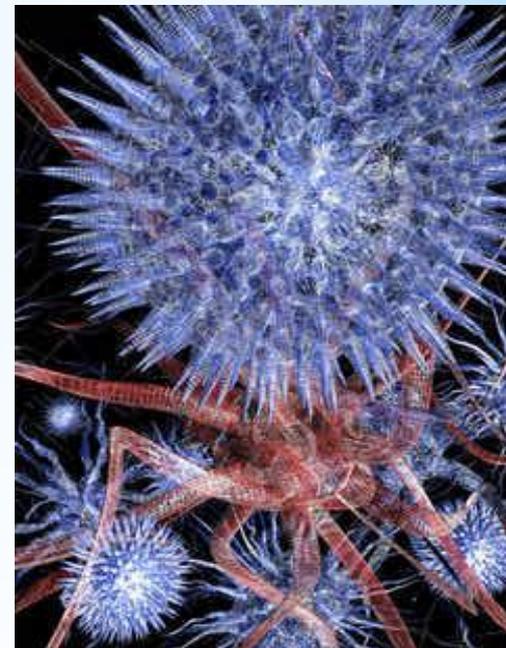
Бактериологическое исследование отделяемого влагалища, цервикального канала, аспирата из полости матки у беременных и рожениц группы инфекционного риска

Влагалище		Цервикальный канал		Полость матки	
Возбудитель	%	Возбудитель	%	Возбудитель	%
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	42,5	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	34,5	<i>Enterococcus</i>	41,0
<i>Staphylococcus</i>	32,2	<i>Enterococcus</i>	27,6	<i>Staphylococcus</i>	38,1
<i>Enterococcus</i>	28,7	<i>Mycoplasma hominis</i>	17,2	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	20,9
<i>Escherichia coli</i>	14,9	<i>Escherichia coli</i>	14,9	<i>Escherichia coli</i>	20,9
<i>Candida</i>	13,8	<i>Candida</i>	11,5	<i>Corynebacterium</i>	13,4
<i>Streptococcus</i>	9,2	<i>Gardnerella</i>	5,7	<i>Candida</i>	9,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2,3	<i>Staphylococcus</i>	4,6	<i>Mycoplasma hominis</i>	6,7
<i>Corynebacterium</i>	2,3	<i>Proteus vulgaris</i>	1,1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2,9
<i>Proteus vulgaris</i>	1,1	-	-	<i>Pseudomonas aerug.</i>	2,9
<i>Acinetobacter</i>	1,1	-	-	<i>Enterobacter cloacae</i>	2,2
-	-	-	-	<i>Acinetobacter</i>	1,5
-	-	-	-	<i>Streptococcus</i>	0,92



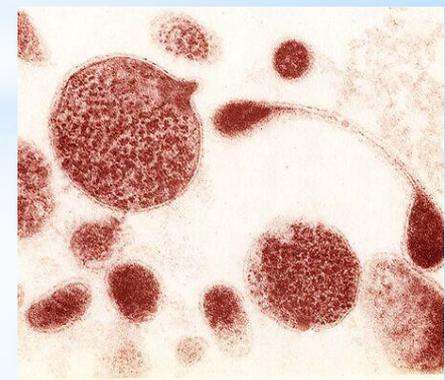
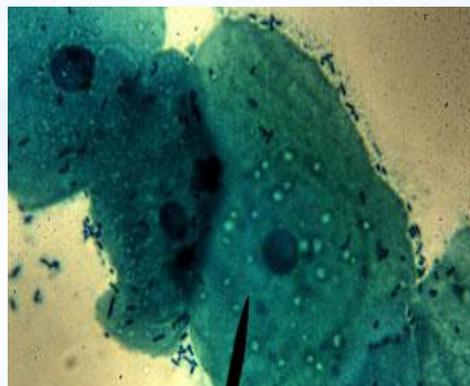
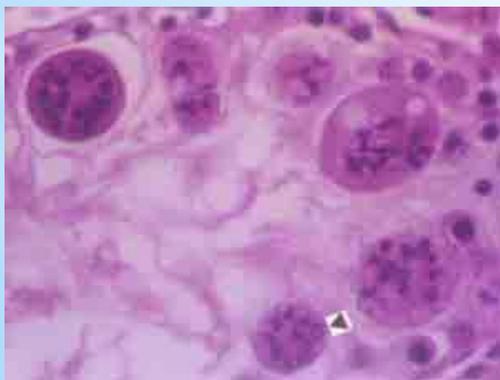
Исследование содержимого цервикального канала методом ПЦР у беременных группы инфекционного риска (n=87)

Возбудитель	%	95% ДИ
Epstein-Barr virus	17,2	(10-26,8%)
Chlamidia trachomatis	8,0	(3,3-15,9%)
Human Herpesvirus 6	8,0	(3,3-15,9%)
Herpes simplex virus I,II	6,9	(2,6-14,4%)
Mycoplasma hominis	6,9	(2,6-14,4%)
Toxoplasma gondii	6,9	(2,6-14,4%)
Mycoplasma genitalium	4,6	(1,3-11,4%)
Cytomegalovirus hominis	2,3	(0,3-8,1%)
Rotavirus	2,3	(0,3-8,1%)
Listeria monocytogenes	1,1	(0,02-6,2%)



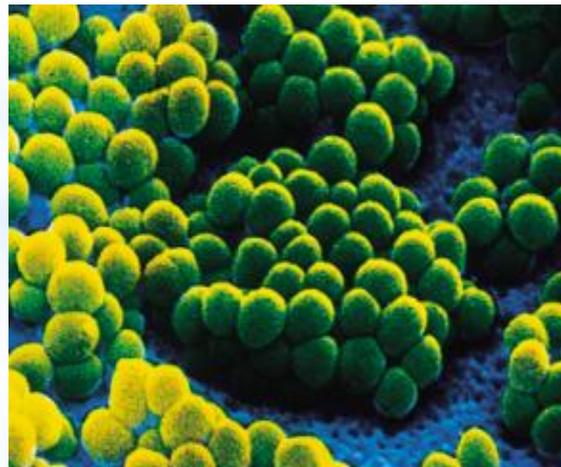
Резистентность к антибактериальным препаратам представители семейства Mycoplasmataceae (*Ureaplasma urealiticum*; *Mycoplasma hominis*) (n=87)

Препарат	<i>Ureaplasma urealiticum</i>		<i>Mycoplasma hominis</i>	
	%	95% ДИ	%	95% ДИ
Josamycin	70,5	(57,4-81,5%)	77,8	(52,4-93,6%)
Clarithromycin	29,5	(18,5-42,6%)	83,3	(58,5-96,4%)
Erythromycin	23,0	(13,2-35,6%)	83,3	(58,5-96,4%)
Clindamycin	14,8	(7-26,2%)	22,2	(6,4-47,6%)



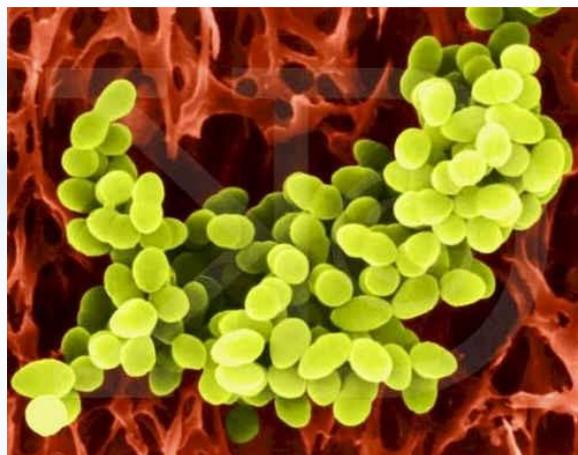
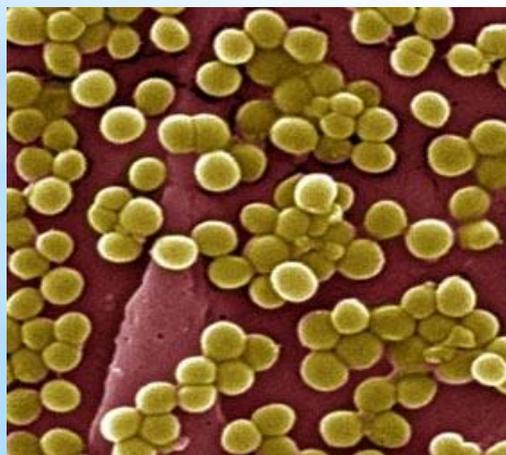
Резистентность к антибактериальным препаратам представители рода *Enterococcus* (*faecalis*, *faecium*) (n=87)

Антибактериальный препарат	%	95% ДИ
Azithromycin	66,7	(43,1-85,4%)
Benzympenicillin	47,6	(25,7-70,2%)
Doxycycline	47,6	(25,7-70,2%)
Co-trimoxazole	47,6	(25,7-70,2%)
Sextaphag (pyobacteriofag)	42,9	(21,9-66,0%)
Bacteriophagum intestinalis fluidum	37,1	(17,4-60,6%)
Vancomycin	19	(5,4-41,9%)
Linezolid	4,8	(0,13-23,9%)



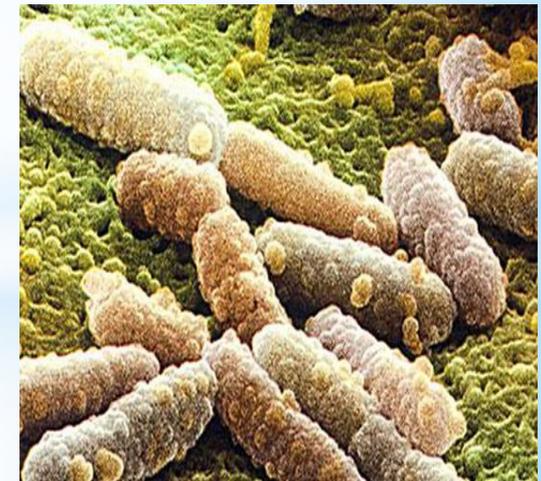
**Резистентность к антибактериальным препаратам
представители рода *Staphylococcus* (*haemolyticus*, *chromogenes*,
aureus, *intermedius*, *cohnii*, *warneri*) (n=87)**

Антибактериальный препарат	%	95% ДИ
Benzylpenicillin	66,7	(41,0-86,7%)
Erythromycin	66,7	(41,0-86,7%)
Ofloxacin	55,6	(30,8-78,5%)
Azithromycin	33,3	(13,3-59%)
Cefotaxime	33,3	(13,3-59%)
Levofloxacin	22,2	(6,4-47,6%)
Doxycycline	16,7	(3,6-41,5%)
Clindamycin	5,6	(0,2-27,4%)



Резистентность *escherichia coli* к антибактериальным препаратам (n=87)

Антибактериальный препарат	%
Bacteriophagum intestinalis fluidum	100
Sextaphag (pyobacteriofag)	100
Amoxicillin/clavulanate	75
Ampicillin/sulbactam	75
Cefotaxime	75
Ceftriaxone	75
Cefuroxime	75
Gentamicin	50
Moxifloxacin	50
cefoperazone /sulbactam	50
Ceftazidime	50
Ciprofloxacin	50



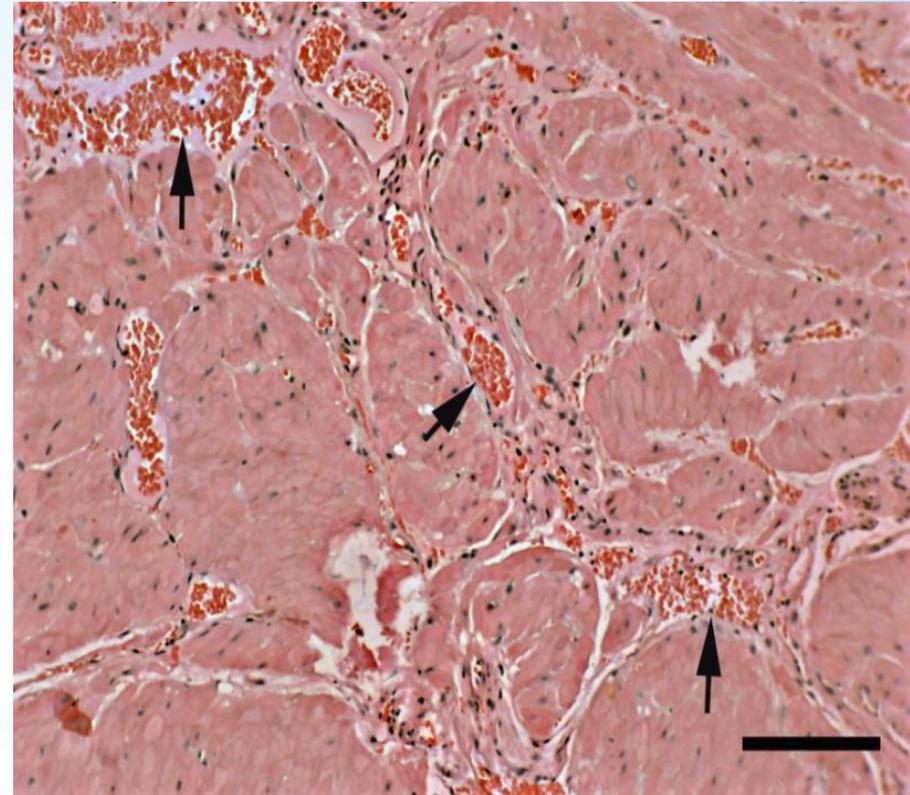
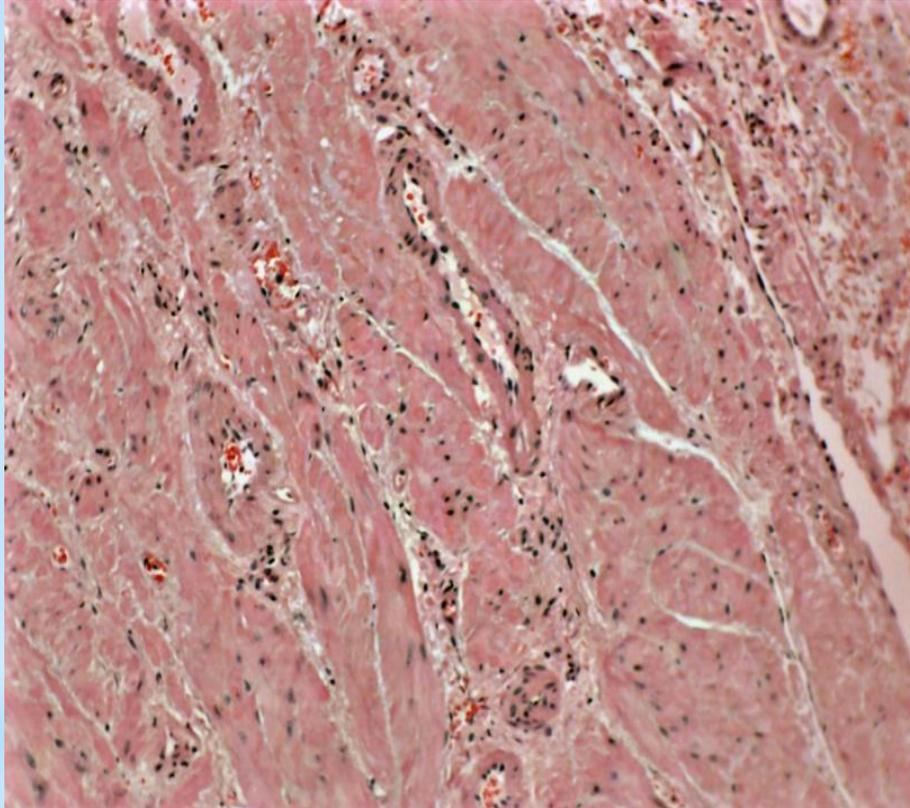
Показатели иммунофенотипирования лимфоцитов и уровень цитокинов периферической крови беременных инфекционного риска (M±s) (n=364)

	Группа инфекц. риска	Группа контроля	р-уровень
Т-лимфоциты CD3+ (%)	66,69±1,58	66,95±1,15	0,605517
Т-хелперы CD3+ CD4+ (%)	34,01±1,36	31,03±0,77	0,387624
Т-цитотоксические CD3+ CD8+ (%)	28,44±1,15	32,44±0,78	0,017961*
В-лимфоциты CD19+ CD20+ (%)	11,1±0,86	11,05±0,5	0,452504
ИРИ	1,33±0,12	0,99±,03	0,148135
IgA (г/л)	2,05±0,14	1,81±0,09	0,382486
IgM (г/л)	1,7±0,16	1,97±0,11	0,012828*
IgG (г/л)	12,22±0,65	11,02±0,37	0,560421
ИНФ γ спонтанный	13,52±3,35	72,29±25,16	0,000000*
ИНФ γ стимулированный	1155,42±68,20	1374,65±66,08	0,004569*
ИЛ-1β (pg/ml)	91,26±8,17	8,38±2,66	0,000000*
ИЛ-6 (pg/ml)	19,79±3,21	16,56±2,91	0,002346*
ИЛ-8 (pg/ml)	72,75±12,44	68,18±8,32	0,014625*
ИЛ-10 (pg/ml)	4,2±1,12	11,63±2,10	0,059092
ФНО (pg/ml)	80,83±13,57	8,16±1,85	0,000000*
Лактоферрин (ng/ml)	1319,75±133,79	1456,76±128,23	0,347700
активированные моноциты CD14+ HLA-DR+ (%)	83,21±1,63	82,55±1,26	0,925184

Окраска гематоксилином-эозином

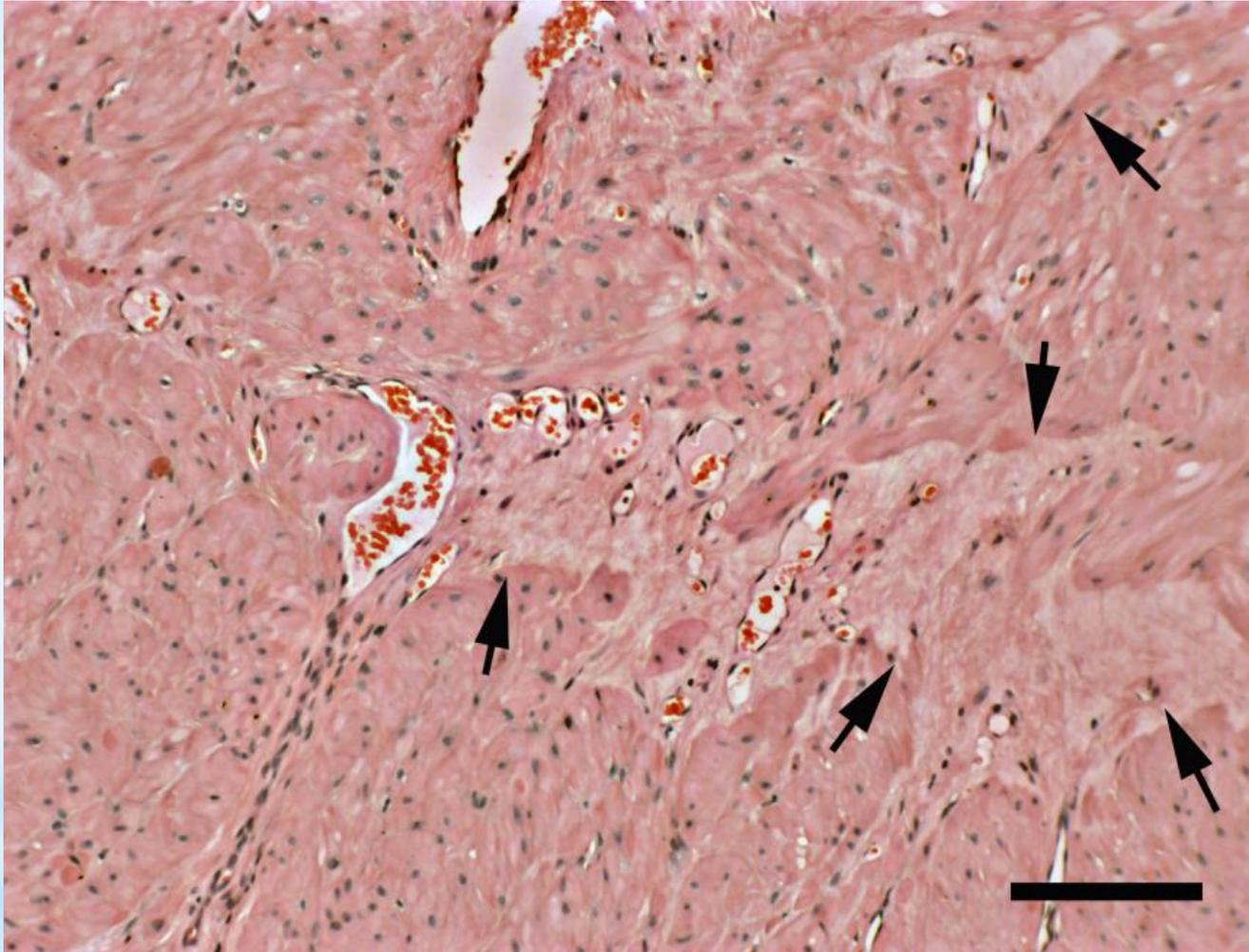
группа контроля

основная группа



Участки миометрия пациенток сравниваемых групп. Зоны выраженного полнокровия сосудов (стрелки).
Об. x10. Шкала – 100 мкм.

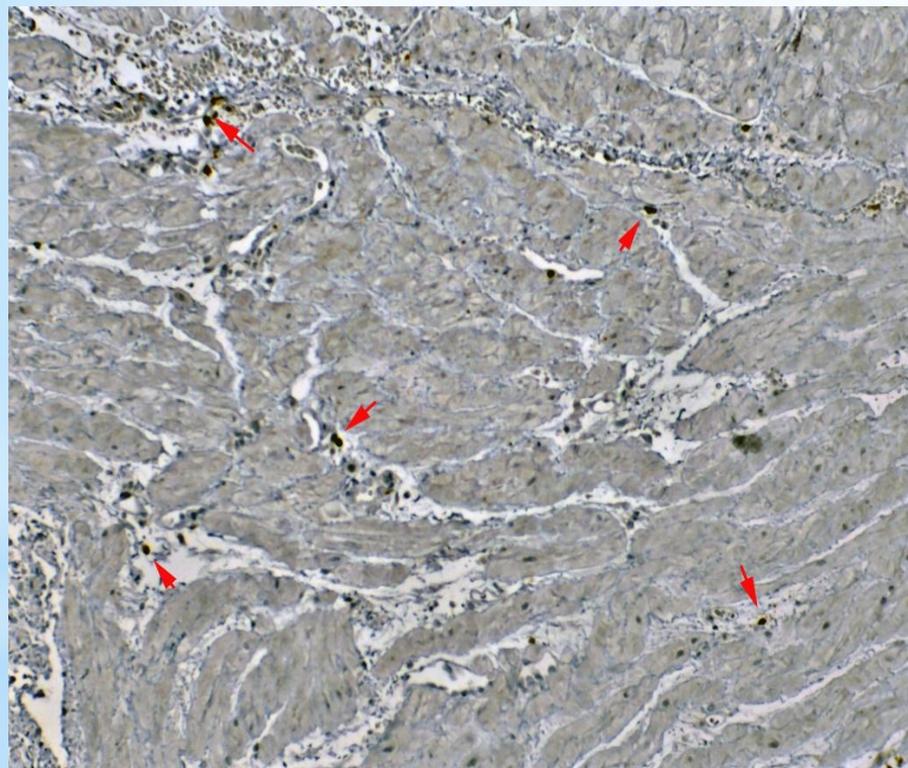
Участок миометрия пациентки основной группы



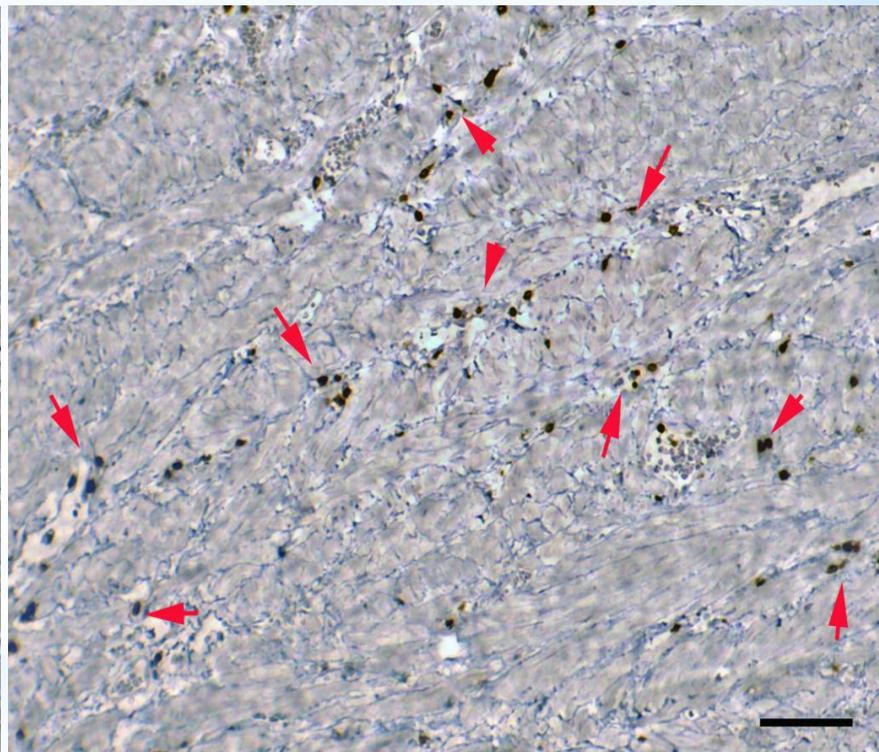
Зоны дистрофии и деструкции мышечных волокон, нетипичные для группы контроля, разрастание соединительной ткани (стрелки). Об. x10, окраска гематоксилином-эозином. Шкала – 100 мкм

CD3-позитивные клетки (Т-лимфоциты) в поле зрения среза миометрия.

группа контроля

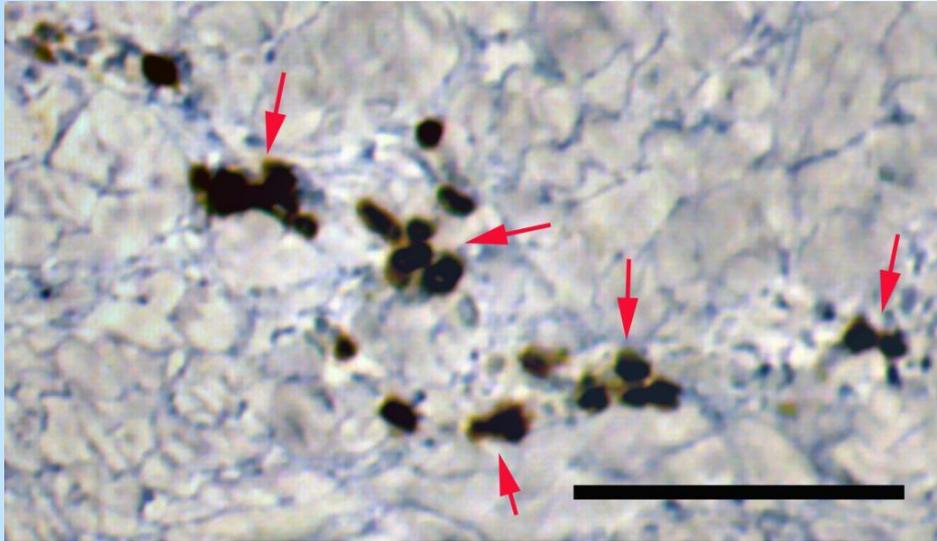


основная группа

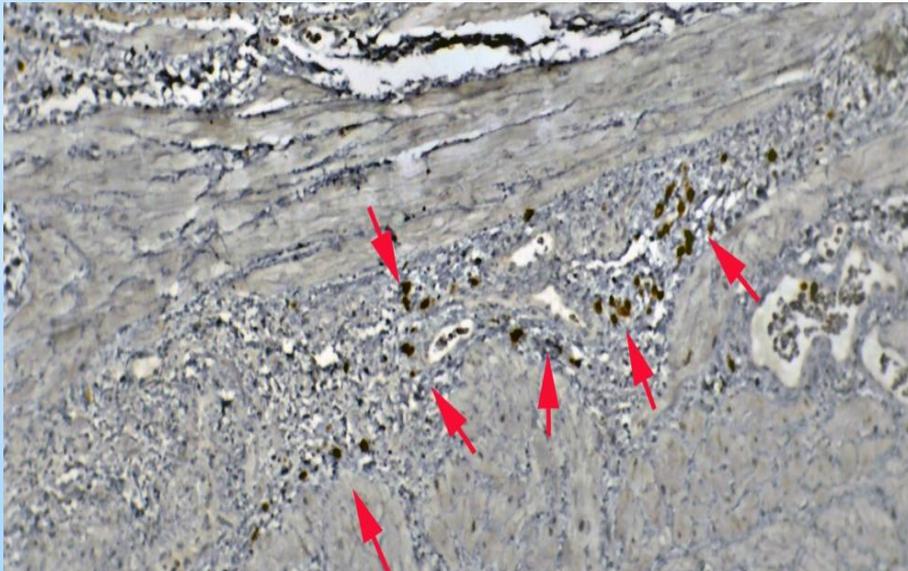


Иммуногистохимическое исследование. Об. x10. Шкала – 100 мкм.

CD3-позитивные клетки (Т-лимфоциты) в поле зрения среза миометрия.



Скопление CD3-позитивных клеток (Т-лимфоциты) в рыхлой соединительной ткани внутри мышечного пласта между волокнами миометрия (основная группа).

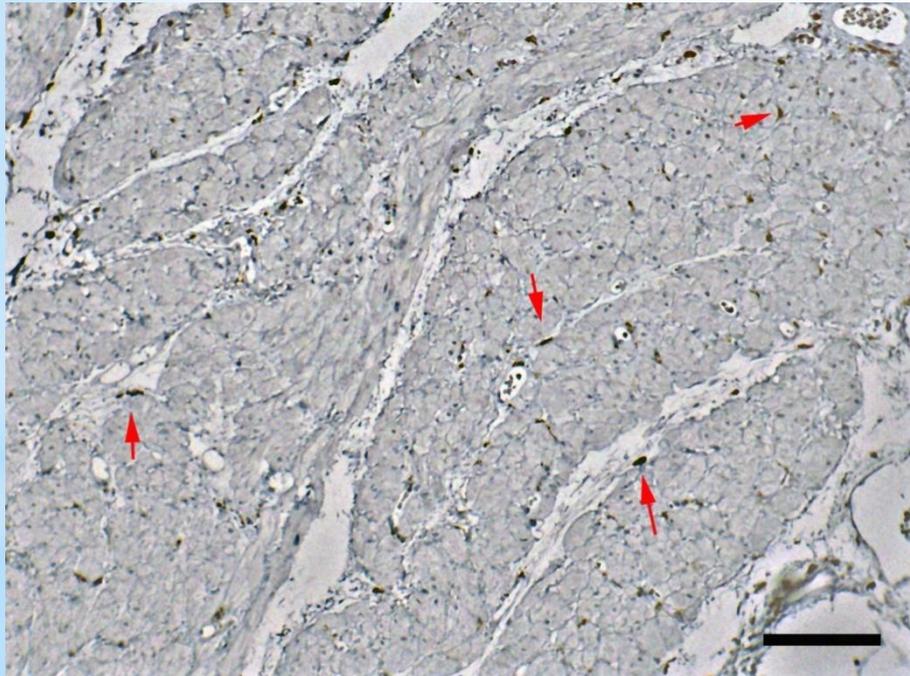


Периваскулярное расположение CD3-позитивных клеток (Т-лимфоциты) (основная группа).

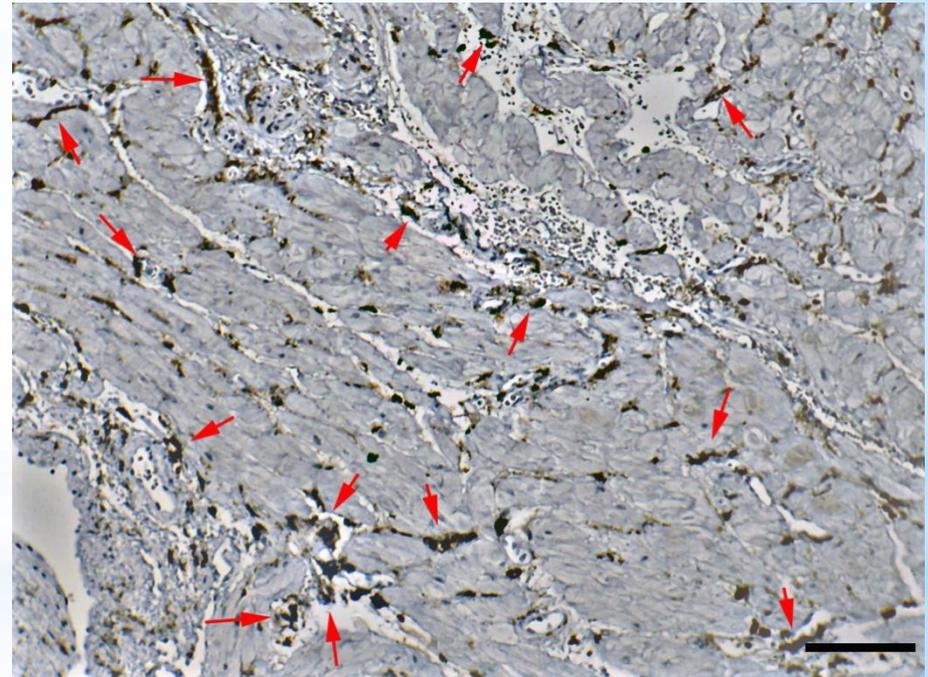
Иммуногистохимическое исследование. Об. x10. Шкала – 100 мкм

CD68-позитивные клетки (тканевые макрофаги) между волокнами миометрия

основная группа

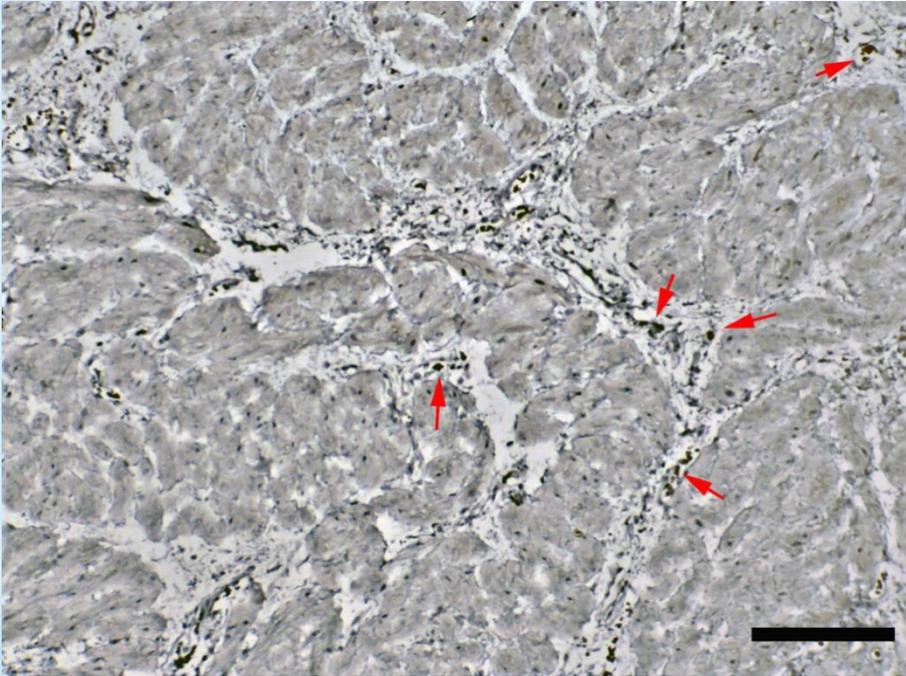


группа контроля

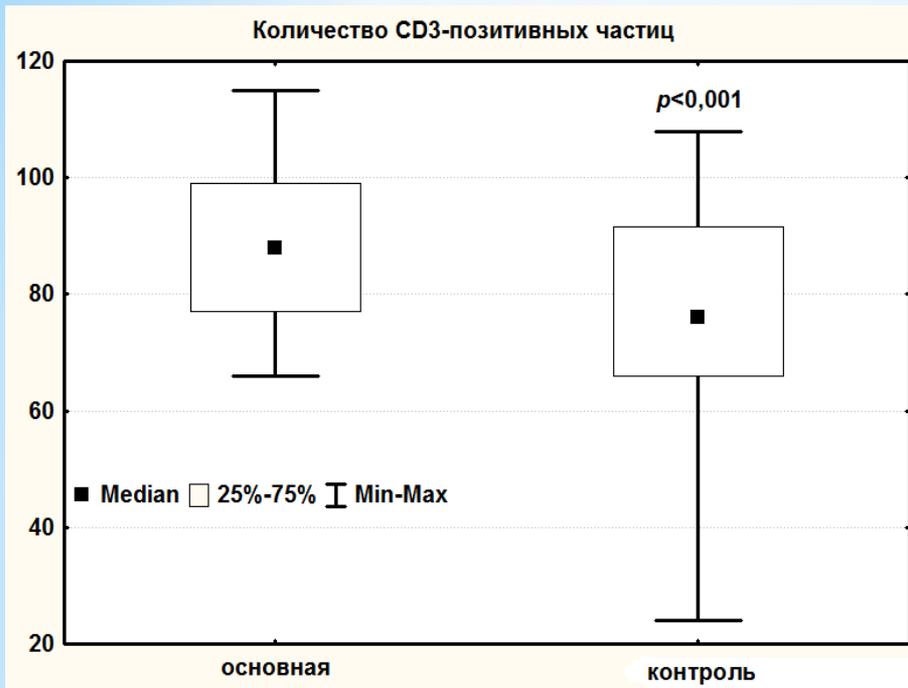


Иммуногистохимическое исследование. Об. x10. Шкала – 100 мкм.

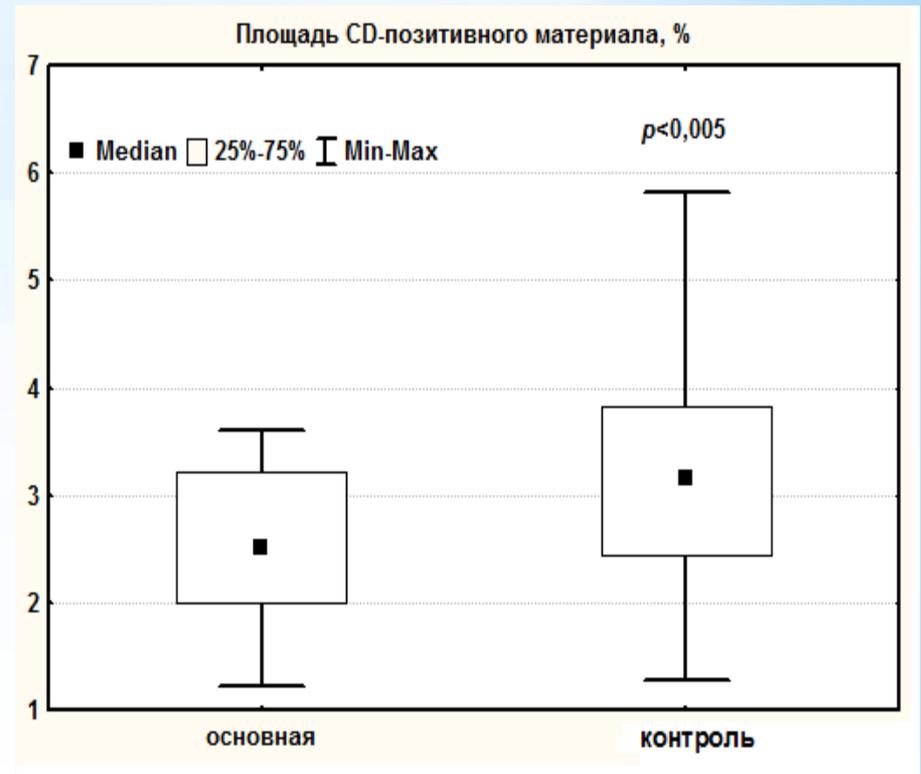
CD20-позитивные клетки (Б-лимфоциты) в поле зрения среза миометрия пациентов основной группы.



Иммуногистохимическое исследование. Об. x10. Шкала – 100 мкм



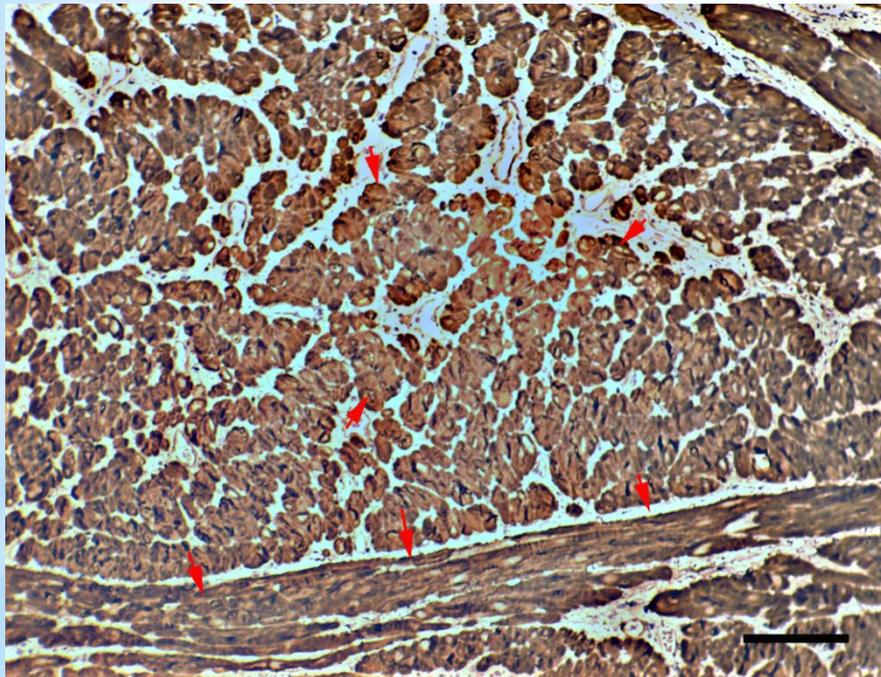
Количество CD3-позитивных частиц в поле зрения среза миометрия (об. x10)



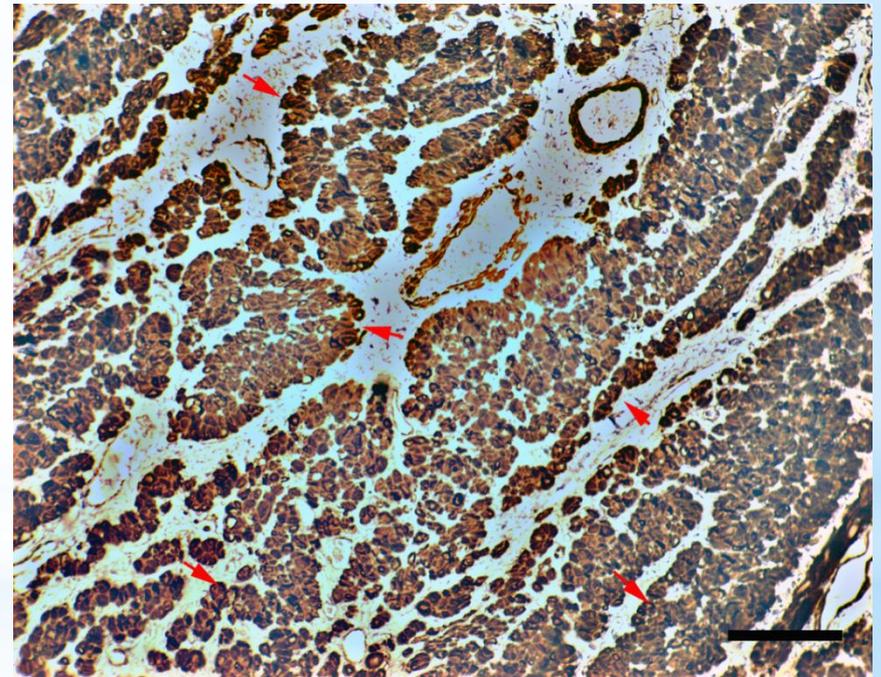
Относительная площадь CD68-позитивных клеток (макрофаги) и их отростков в поле зрения среза миометрия (об. x10)

Актин-позитивные гладкомышечные волокна в поле зрения среза миометрия (поперечное и продольное сечение)

группа контроля

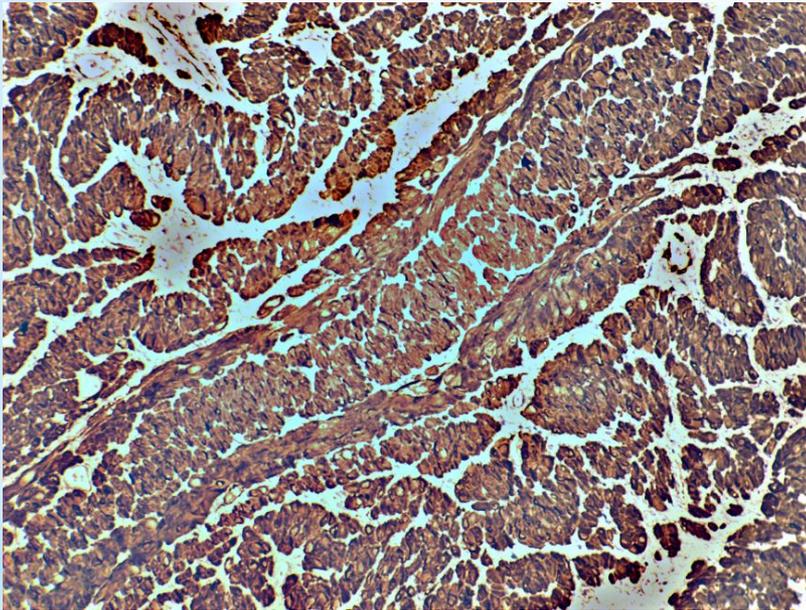


основная группа

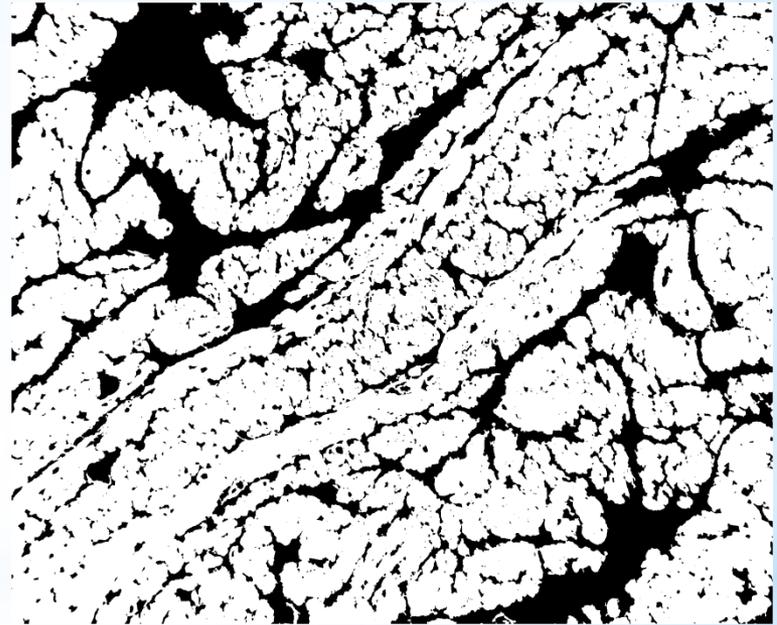


Иммуногистохимическое исследование. Об. x10. Шкала – 100 мкм.

**Оригинальное RGB
изображение меченых
вторичными антителами
гладкомышечных волокон
миометрия**



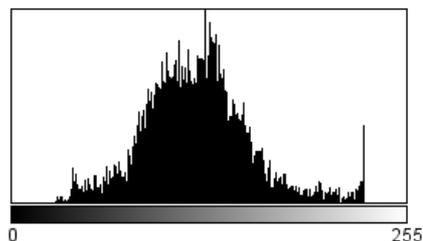
**Маска этого изображения
после его трансформации в
8-битовое (черно-белое)
изображение (программа
ImageJ 1.46).**



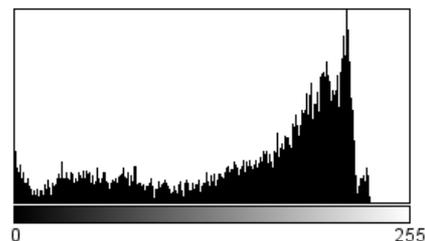
Актин-негативные структуры на маске изображения представлены в виде черных полей, актин-позитивные – светлые Об. x10.

Гистограммы распределения пикселей на сравниваемых участках оригинального изображения.

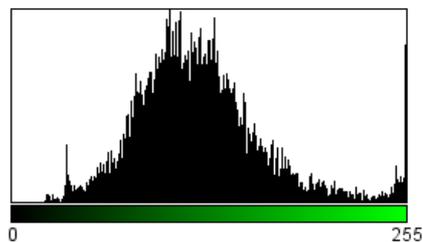
Программа ImageJ 1.46.



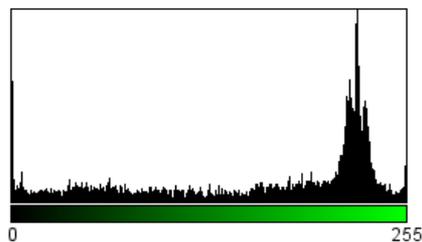
Count: 9216
Mean: 119.807
StdDev: 35.540
Min: 27
Max: 229
Mode: 125 (154)



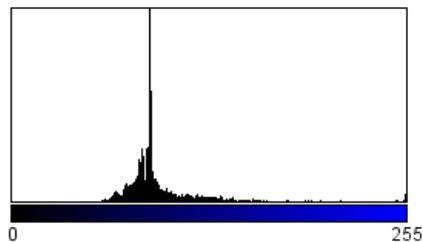
Count: 9216
Mean: 151.971
StdDev: 64.666
Min: 0
Max: 230
Mode: 215 (183)



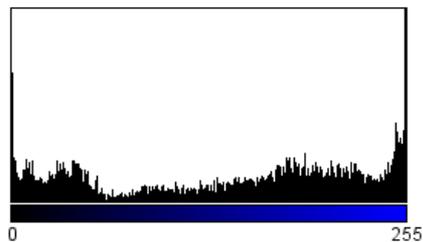
Count: 9216
Mean: 121.693
StdDev: 42.568
Min: 21
Max: 255
Mode: 102 (124)



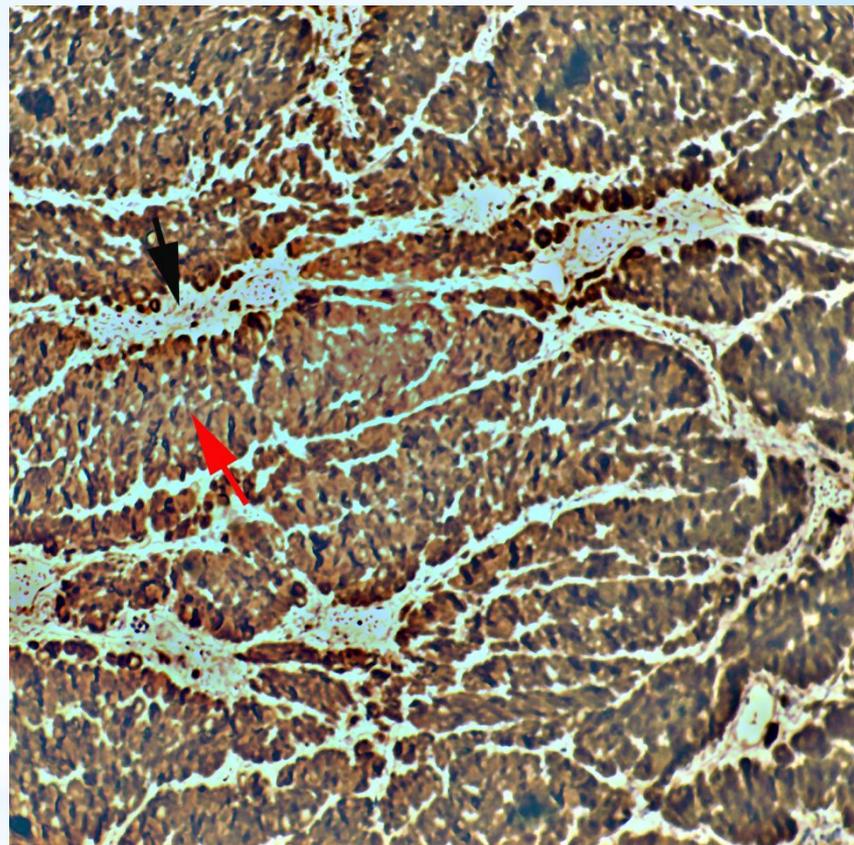
Count: 9216
Mean: 159.297
StdDev: 77.531
Min: 0
Max: 255
Mode: 224 (320)



Count: 9216
Mean: 100.908
StdDev: 35.174
Min: 53
Max: 255
Mode: 89 (1219)



Count: 9216
Mean: 144.191
StdDev: 84.342
Min: 0
Max: 255
Mode: 255 (471)



формованный сорбент в виде пористого углеродного аппликатора в капроновом сетчатом контейнере с нитью для последующего удаления.

Регистрационное удостоверение №ФСР 2008/03492 от 01 марта 2010года – изделие медицинского назначения, разрешено к производству и продаже на территории РФ.

Токсикологическое заключение № 219-08 от 28.082008.

Производитель: Институт проблем переработки углеводородов СО РАН.

**Директор: член-корреспондент РАН, д.х.н., проф. Лихолобов В. А.
к.б.н., старший научный сотрудник Пьянова Л.Г.
к.т.н. Бакланова О.Н.**

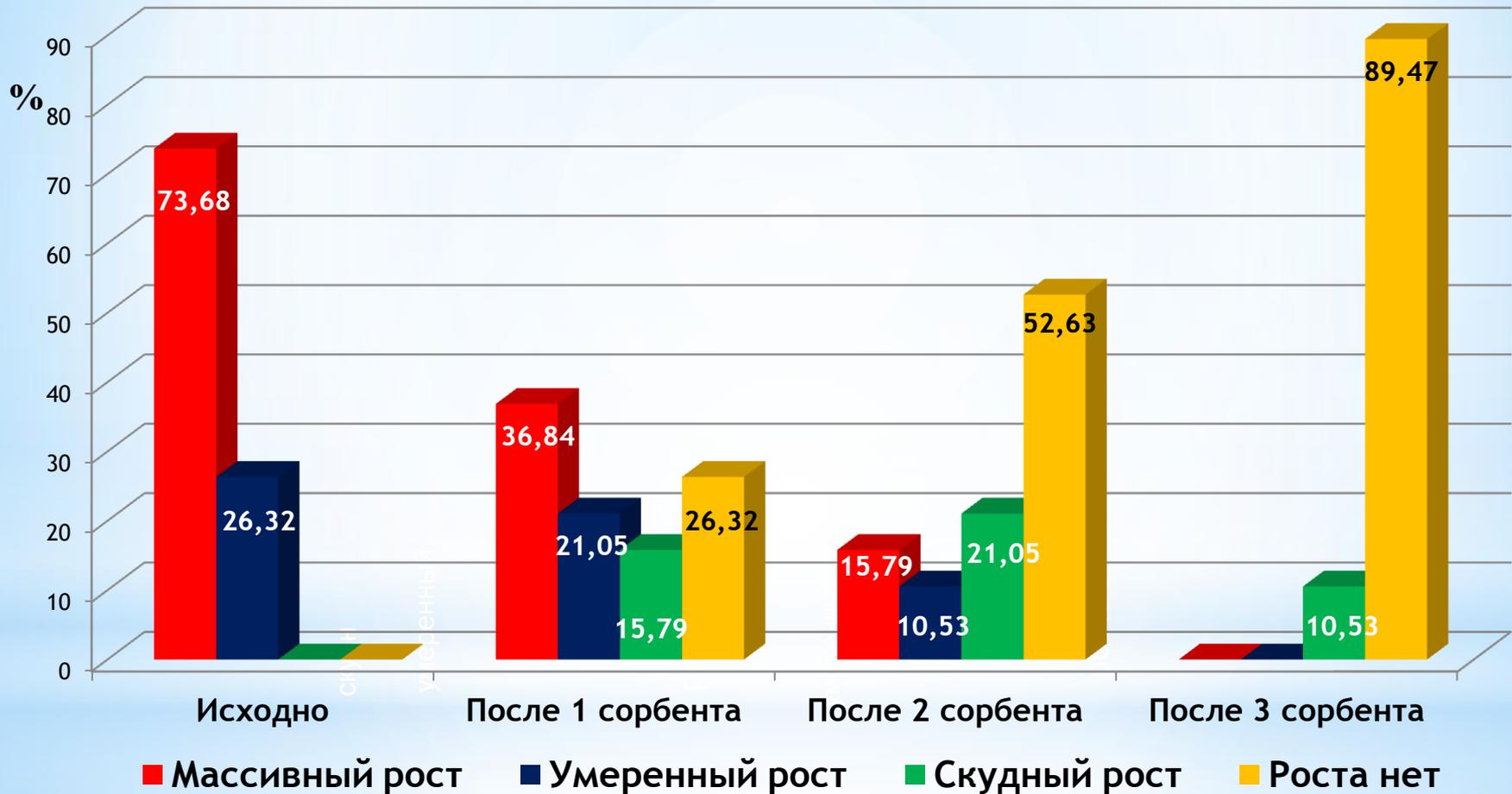


Сорбционная способность сорбента контролировалась с помощью проведения посевов с определением степени



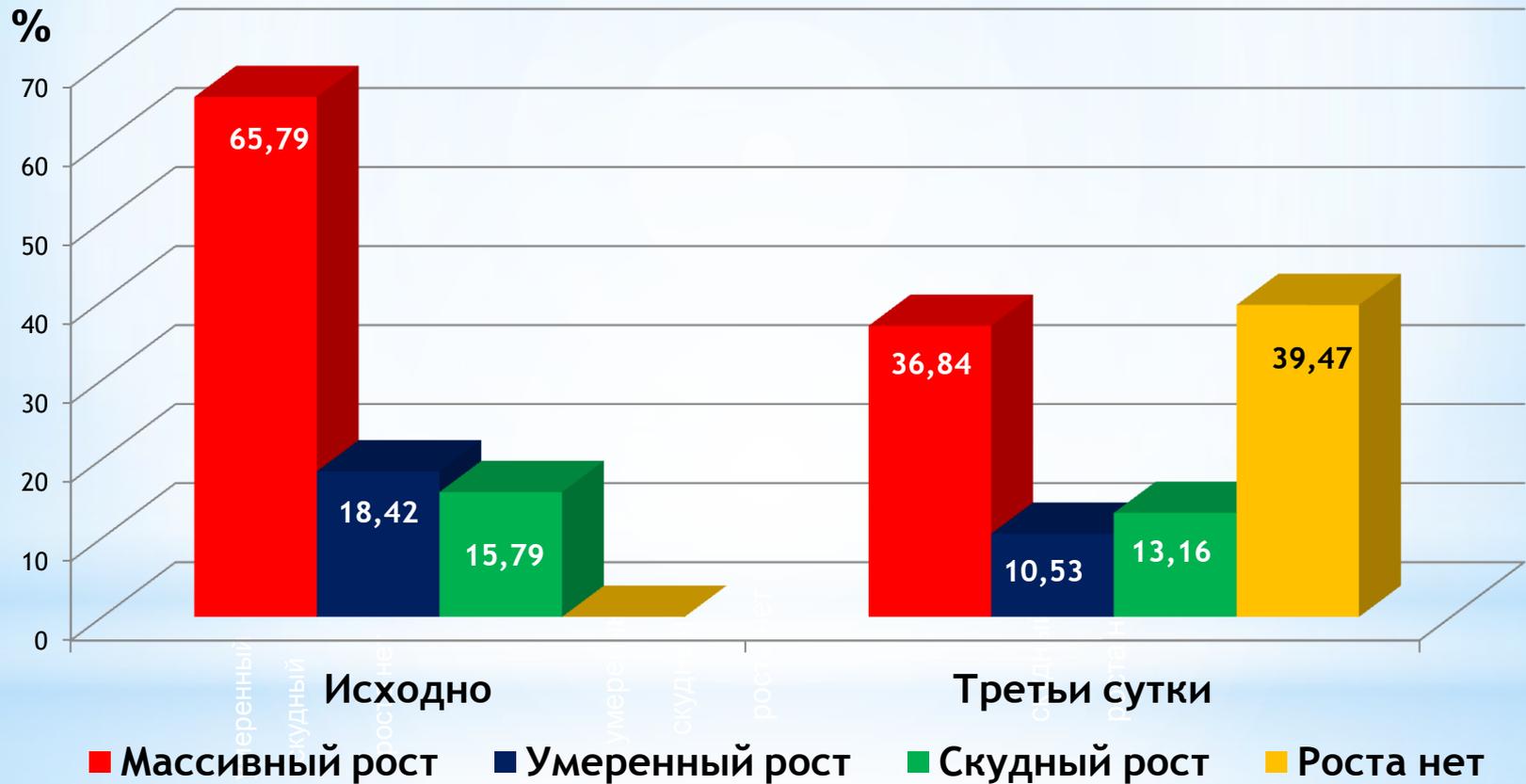
обсемененности полости матки после профилактической терапии (посев осуществлялся сразу же после извлечения сорбента).

Пациенткам **основной группы** сорбент вводился трижды с одновременным применением антибиотикопрофилактики в течение 72 часов. Контроль посевов из полости матки осуществлялся трижды после извлечения каждого сорбента.



Динамика роста микрофлоры на фоне проводимой терапии

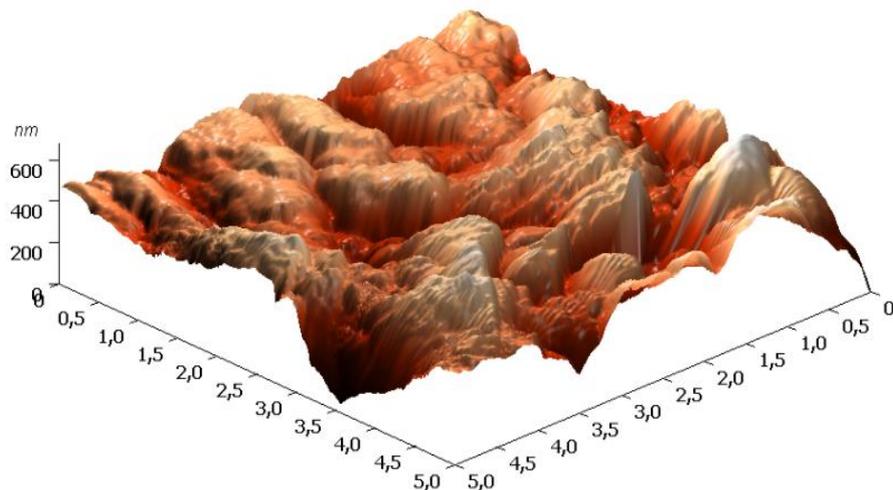
После проведения традиционной антибиотикопрофилактики (группа сравнения) патогенная микрофлора продолжала определяться у 60,5% родильниц.



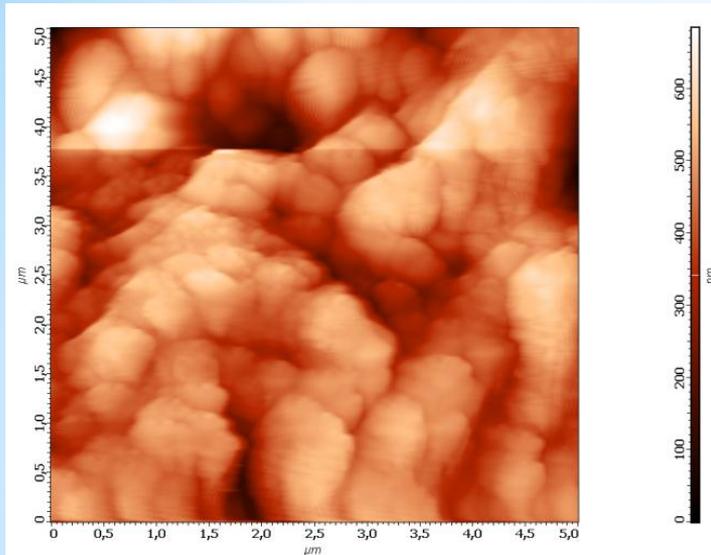
Динамика роста микрофлоры на фоне проводимой терапии

С целью оценки сорбционной способности формованного сорбента была проведена электронная микроскопия стержня сорбента после извлечения из полости матки.

**Федеральное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии „Вектор“»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ГНЦ ВБ «Вектор»).**



метод атомно-силовой микроскопии (Solver P47Bio, NT-MDT, Россия) в полуконтактном режиме. Зонды NSG 30 производства фирмы NT-MDT, имеющие радиус острия 10 нм.

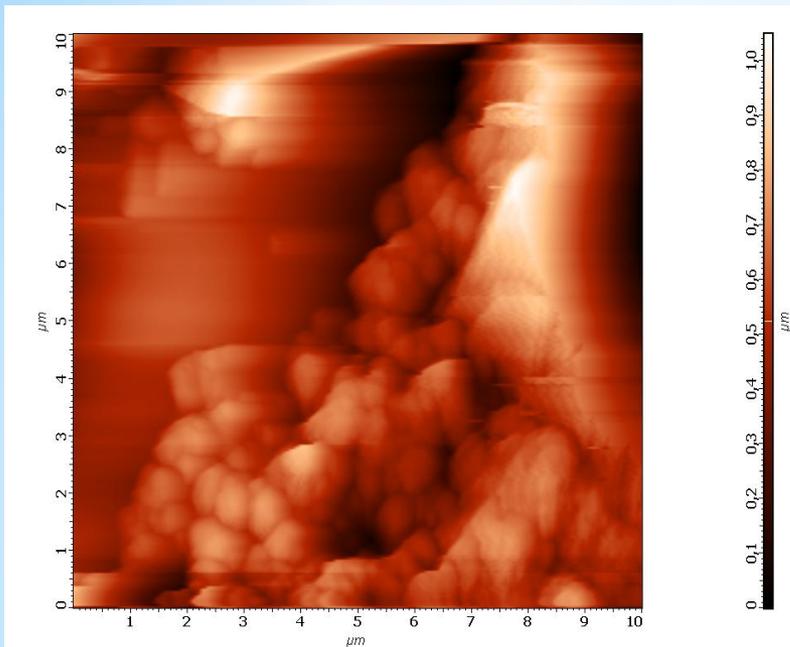


Образец №1

На снимках представлены микроорганизмы и их фрагменты преимущественно сферической формы (*Ureaplasma urealyticum*, *Staphylococcus*)

Большая часть поверхности стержня покрыта слоем органического материала, который, вероятно, образован микроорганизмами и выделяемыми ими продуктами, а также клеточным детритом.

Рельеф слоя материала, покрывающего внешнюю поверхность стержня, аналогичен рельефу материала, покрывающего поверхность внутренних каналов сечения.

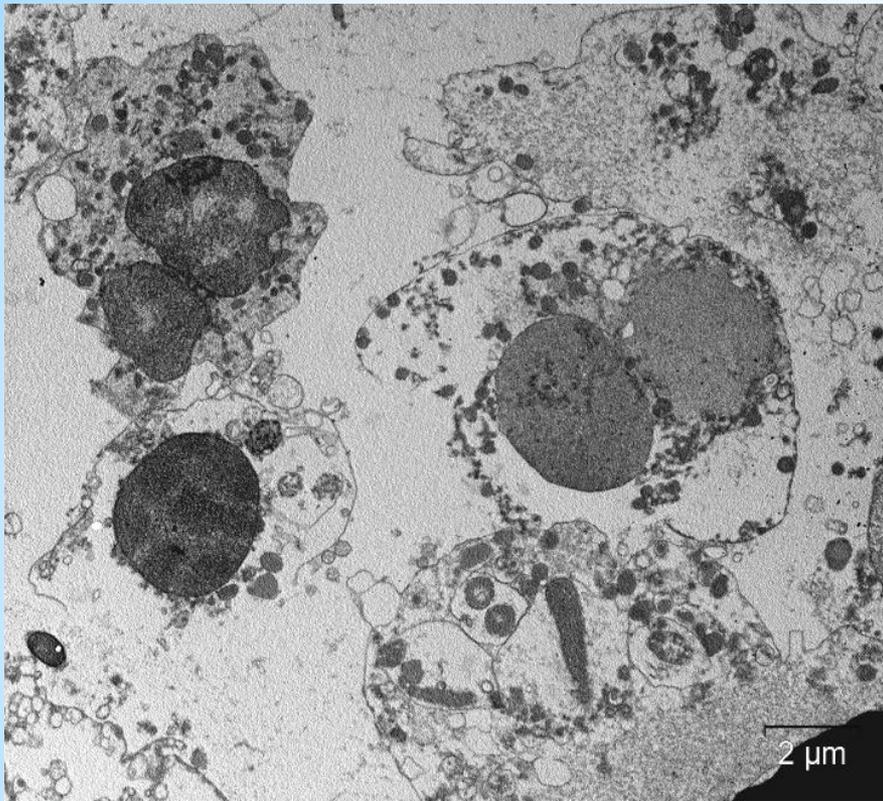


Образец №2

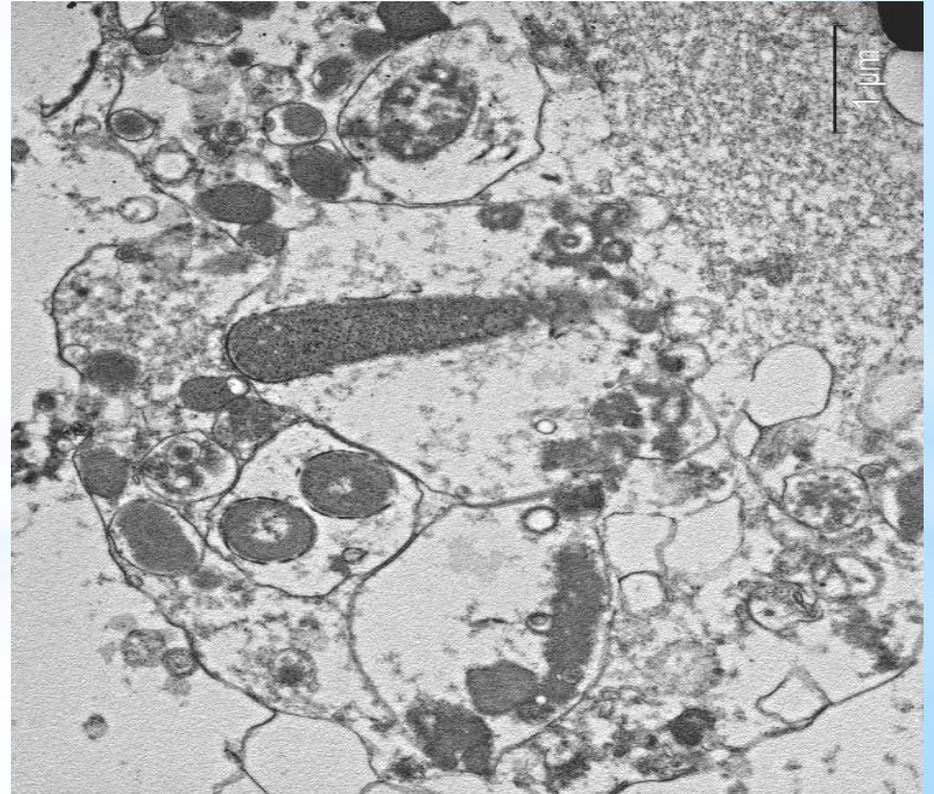
На снимках представлены микроорганизмы и их фрагменты преимущественно овоидной формы (Enterococcus, E. coli)

Большая часть поверхности стержня покрыта слоем органического материала, который, вероятно, образован микроорганизмами и выделяемыми ими продуктами, а также клеточным детритом.

Рельеф слоя материала, покрывающего внешнюю поверхность стержня, аналогичен рельефу материала, покрывающего поверхность внутренних каналов сечения.

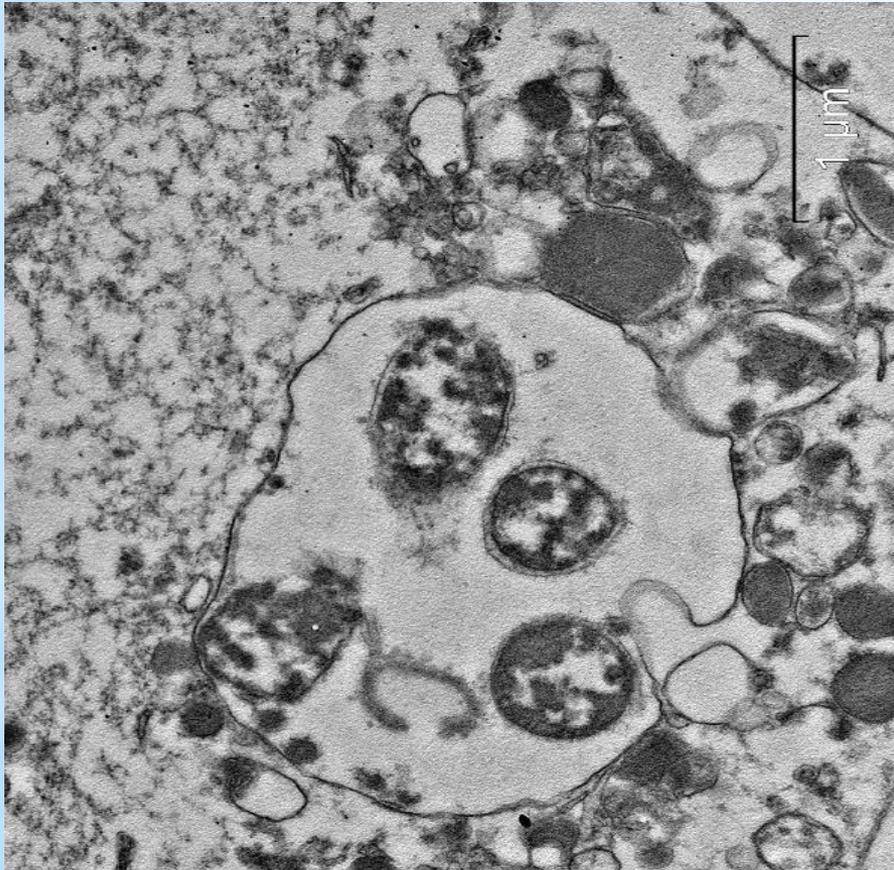


Снимок: клеточный детрит, лейкоцит, бактерии в фагосомах разрушенного макрофага.

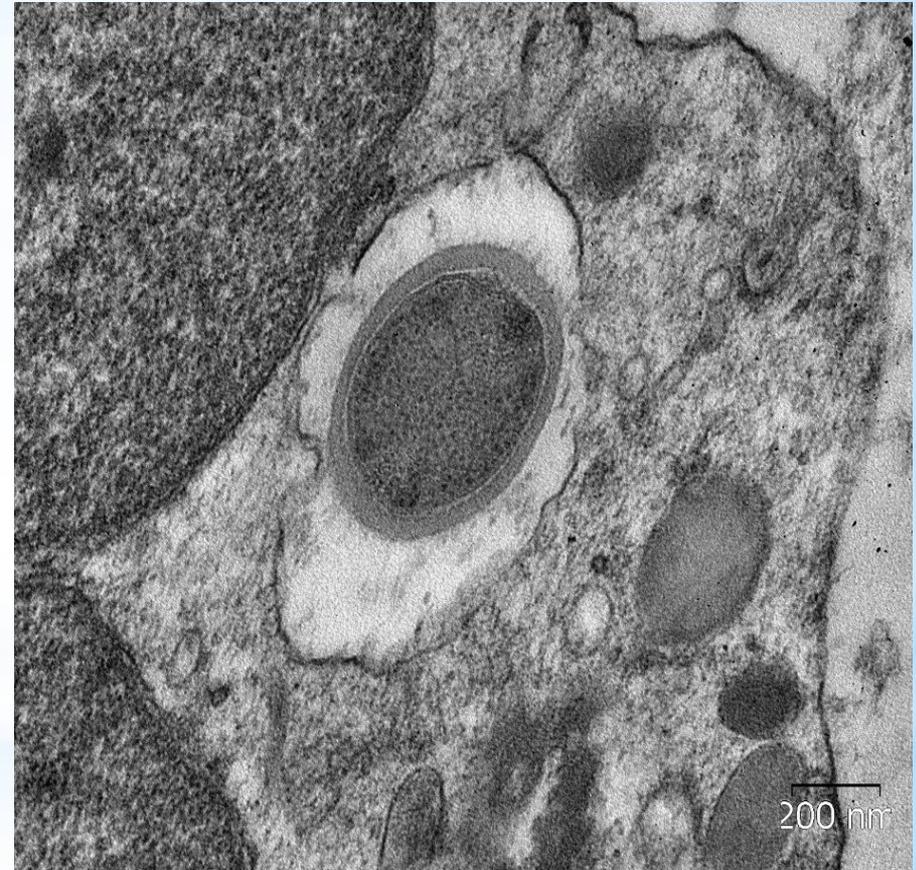


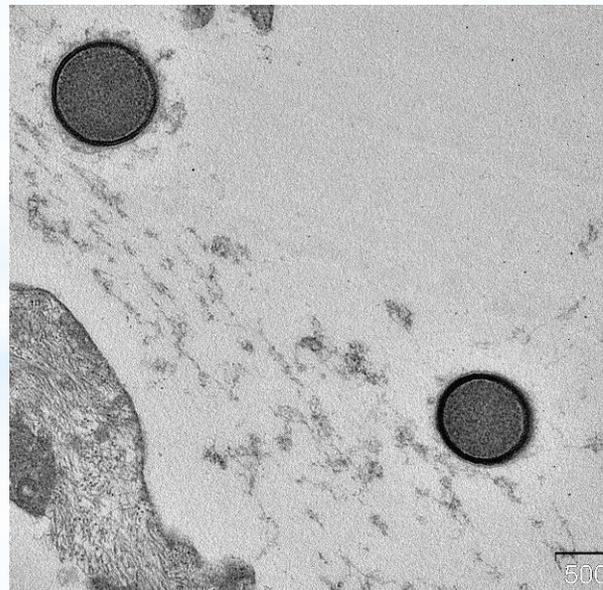
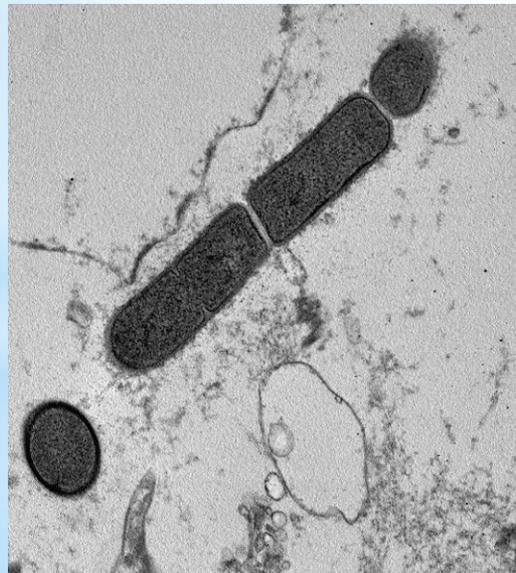
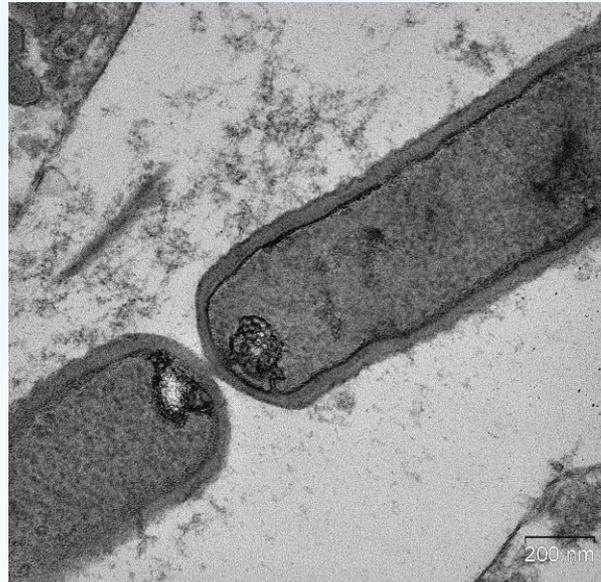
Увеличенный фрагмент.

**Полуразрушенные
Грам– бактерии в
фагосоме макрофага.**



**Грам+бактерия в
фагосоме макрофага**





Грам+ палочки в свободном состоянии.

В зависимости от плоскости среза, выглядят как палочки или шарики

**Динамика показателей уровня цитокинов, лактоферрина, секреторного иммуноглобулина в аспирате из полости матки и показателей периферической крови у рожениц высокого инфекционного риска при сравниваемых методах профилактической терапии
(Медиана (25%;75%))**

Показатель	3 сутки		Манна-Уитни р-уров.
	Основная группа (n=96)	Группа сравнения (n=268)	
IgA	27,17 (11,84;33,73)	6,23 (3,66;10,15)	0,0000
Лактоферрин(нг/мл)	3580 (1560;5881)	5648,5 (4382;6722)	0,0068
IL-1β (пг/мл)	338,35 (232,05;421,8)	543,9 (399,5;638)	0,0000
IL-10 (пг/мл)	3,17 (0,68;11,4)	2,33 (0;9,36)	0,4929
IL-RAIL (пг/мл)	270,04 (193,4;360,5)	183 (140;253,2)	0,0476
Лейкоциты (10⁹/л)	12,6 (9,5;16,7)	9,3 (5,7;11,8)	0,0531
ЛИИ (ЕД)	3,3 (2,1;5,8)	3,65 (2,6;4,9)	0,9932

**Динамика показателей сонографии в подгруппах высокого инфекционного риска на фоне профилактической терапии
(Медиана (25%;75%))**

Показатель	1 сутки (n=364)	3 сутки		Манна-Уитни U критерий	
		Основная группа (n=96)	Группа сравнения (n=268)	U	p-уров.
IR правая маточная артерия	0,6 (0,55;0,63)	0,72 (0,69;0,76)	0,69 (0,64;0,73)	227,5	0,0238
IR левая маточная артерия	0,59 (0,54;0,62)	0,71 (0,68;0,75)	0,68 (0,63;0,71)	221,5	0,0182
Объем полости матки (см ³)	22,75 (15;34,57)	10,03 (6,96;13,56)	14,81 (10,5;24,79)	199,0	0,0061
Длина полости матки (см)	120 (108;128)	106 (96;116)	106,5 (96;115)	345,5	0,7930
Ширина полости матки (см)	67 (59;82)	70 (62;74)	55,5 (50;66)	141,5	0,0002
Высота полости матки (см)	9 (6;11)	4 (3;5)	8 (5;12)	140,0	0,0002

Определение эффекта комплексного метода профилактики в отличие от традиционного проводилось по четырехпольной таблице

Relative risk	0,07
95% CI	0,02 to 0,2
z statistic	4,845
Significance level	P < 0,0001

ratio	0,006
95% CI	0,002 to 0,02
z statistic	8,14
Significance level	P < 0,0001

Относительный риск (0,07; 95% ДИ: 0,02-0,2) и отношение шансов (0,006; 95% ДИ: 0,002-0,02)

ВЫВОДЫ:

1) В развитии гнойно-воспалительных заболеваний у родильниц группы инфекционного риска наибольшее значение имеет микстинфицирование, при этом ведущая роль в формировании патологии принадлежит бактериальной грам-положительной микрофлоре с высоким уровнем антибиотикорезистентности и герпесвирусной инфекции, в результате чего традиционная антибиотикопрофилактика оказывается низко эффективной.

2) Активация Т-лимфоцитов (CD3) в миометрии у пациенток группы инфекционного риска на фоне снижения защитной функции тканевых макрофагов (CD68) способствует появлению небольших очагов дистрофии гладкомышечных клеток, разрастанию соединительной ткани, что в послеродовом периоде приводит к снижению контрактильных свойств матки.

ВЫВОДЫ:

3) Сохраняющаяся рост патогенная микрофлора в полости матки после проведения традиционной антибиотикопрофилактики способствует повышению активности местных провоспалительных цитокинов (IL-1 β), острофазового белка лактоферина на фоне снижения активности противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-RAIL), что свидетельствует о сохраняющейся высокой активности местных макрофагов, отсутствию тенденции к подавлению воспалительного каскада

4) Предложенный способ профилактики ПЭ у родильниц с инфекционным риском с помощью внутриматочного введения пористого углеродного аппликатора ВНИИТУ-1 является более эффективным, способствует полноценной элиминации возбудителей и выделяемых ими токсинов из полости матки, блокированию местного провоспалительного каскада, интенсификации инволютивных процессов миометрия на фоне восстановления гемодинамии, что в конечном итоге позволяет улучшить результаты на 41,6%.

Спасибо за внимание