



Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА

Баринов С.В.

**зав. каф. акушерства и гинекологии №2
Омского государственного медицинского
университета, д.м.н., профессор**

Блауман Е.С.

аспирант каф. акушерства и гинекологии №2

Инфекционные осложнения послеродового периода – одна из наиболее серьезных проблем современного акушерства.

В настоящее время, несмотря на совершенствование тактики ведения беременности, родов и послеродового периода, достигнутые успехи (внедрение инновационных технологий асептики и антисептики, новых антибактериальных препаратов, современных схем лечения и профилактики), от септических осложнений в мире ежегодно погибает около 150 тыс. женщин

По данным различных авторов, частота гнойно-септических заболеваний (ГСЗ) в послеродовом периоде варьирует от 5,2 до 48%, что свидетельствует об отсутствии объективности в регистрации ГСЗ и недостоверности статистических показателей о частоте встречаемости данной патологии.

Частота послеродового эндометрита составляет 2-10% в общей популяции рожениц, а в группах высокого инфекционного риска достигает 80,4%, при сочетании нескольких факторов – 91%.

По данным Американской академии педиатрии и Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG), эндометрит развивается примерно у 60% женщин после кесарева сечения (КС), проведенного по медицинским показаниям и у 24% после elective КС

Дискуссионными остаются вопросы трактовки таких состояний, как субинволюция матки, гематометра, лохиометра.

Одни авторы рассматривают их как предстадию эндометрита, другие – как самостоятельные послеродовые гнойно-септические осложнения, третьи – как промежуточное состояние между нормой и патологией.

Широкое, бесконтрольное и не всегда обоснованное применение в современном клиническом акушерстве антибактериальных препаратов с профилактической и лечебной целями достаточно быстро, по сравнению с хирургической практикой, привело к селекции полирезистентных штаммов бактерий.

Кроме того, многие условно-патогенные микроорганизмы приобрели такие свойства, как: гемолитическая, фибринолитическая, плазмокоагуляционная активность

Факторами риска формирования и распространения антибиотикорезистентности являются:

- а) предшествующее применение препарата, особенно чрезмерное потребление в течение длительного времени;**
- б) использование катетеров (мочевых, венозных, артериальных);**
- в) длительное пребывание пациента в стационаре, особенно в отделении реанимации и интенсивной терапии.**



Актуальность

Изменение
видового
состава
микробиоты

Послеродовая
гнойно-
воспалительная
инфекция

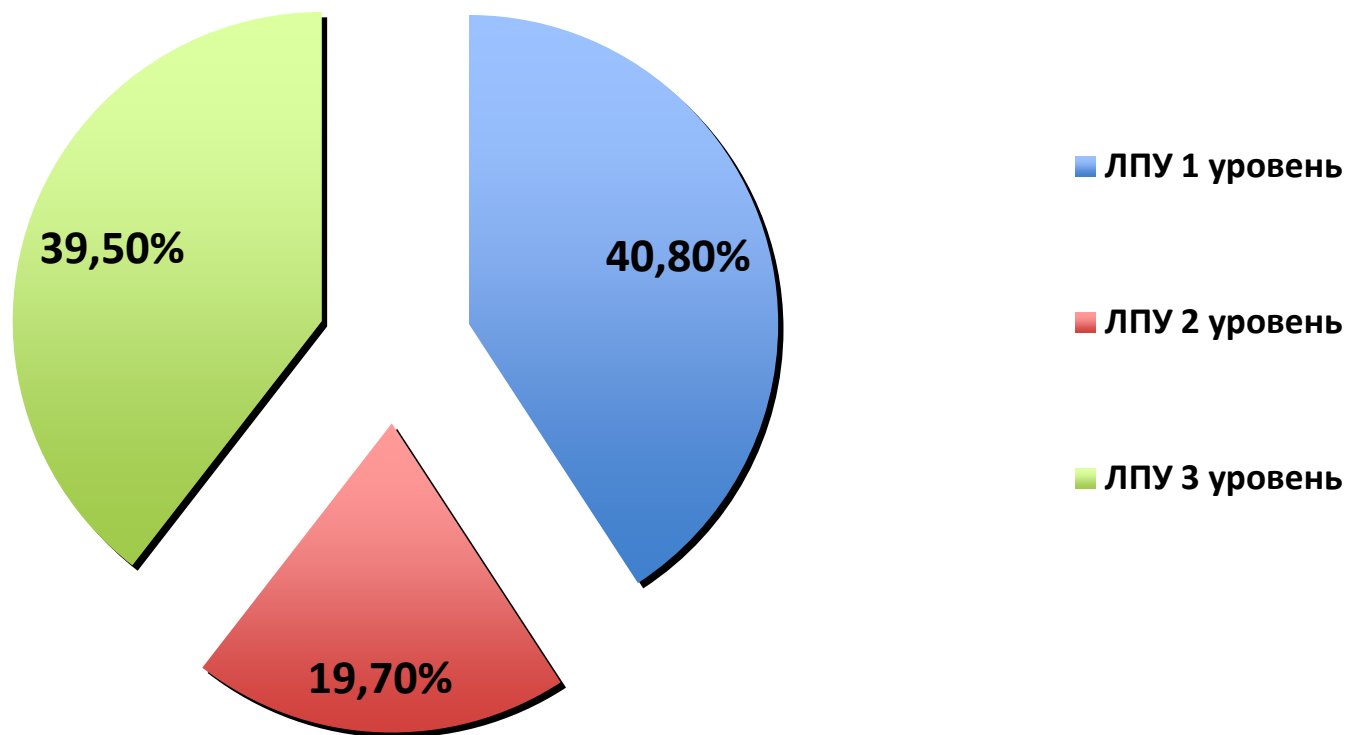
Микробные
ассоциации

Постантибиотиковая
эра (ВОЗ 2014)

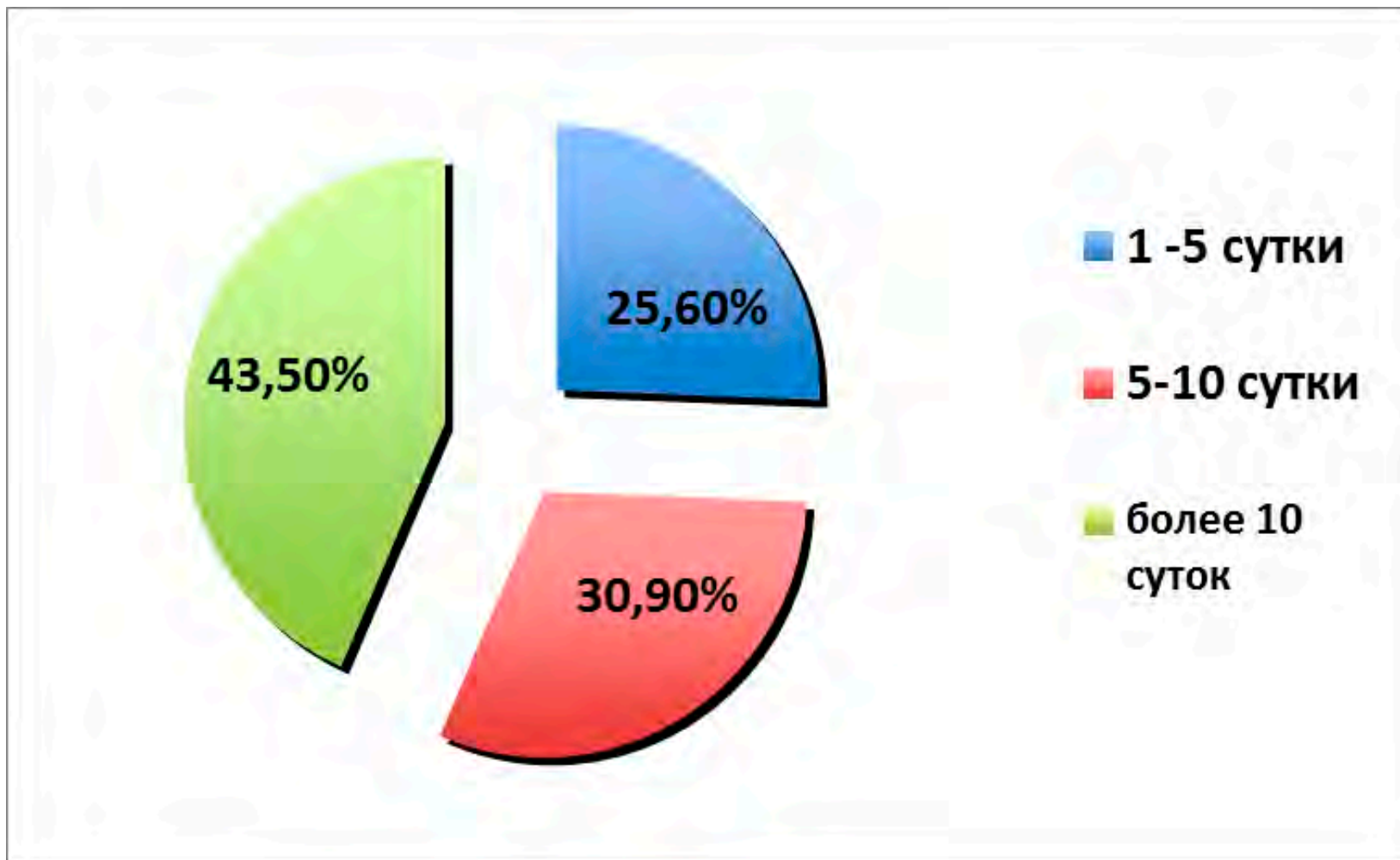
Цель исследования:

Повышение эффективности лечения послеродового эндометрита путем разработки и внедрения комплексного подхода с внутриматочным использованием аппликационной формы сорбента, модифицированного поливинилпирролидоном.

Частота послеродового эндометрита в зависимости от уровня лечебного учреждения (n=181), %




Начало заболевания по суткам послеродового периода, (n=181), %



Жалобы больных с послеродовым эндометритом, (n=181), %



**Послеродовой
эндометрит n=181**



Бактериологические исследования: оценка микробного пейзажа родовых путей в послеродовом периоде с оценкой чувствительности к антибактериальным препаратам.

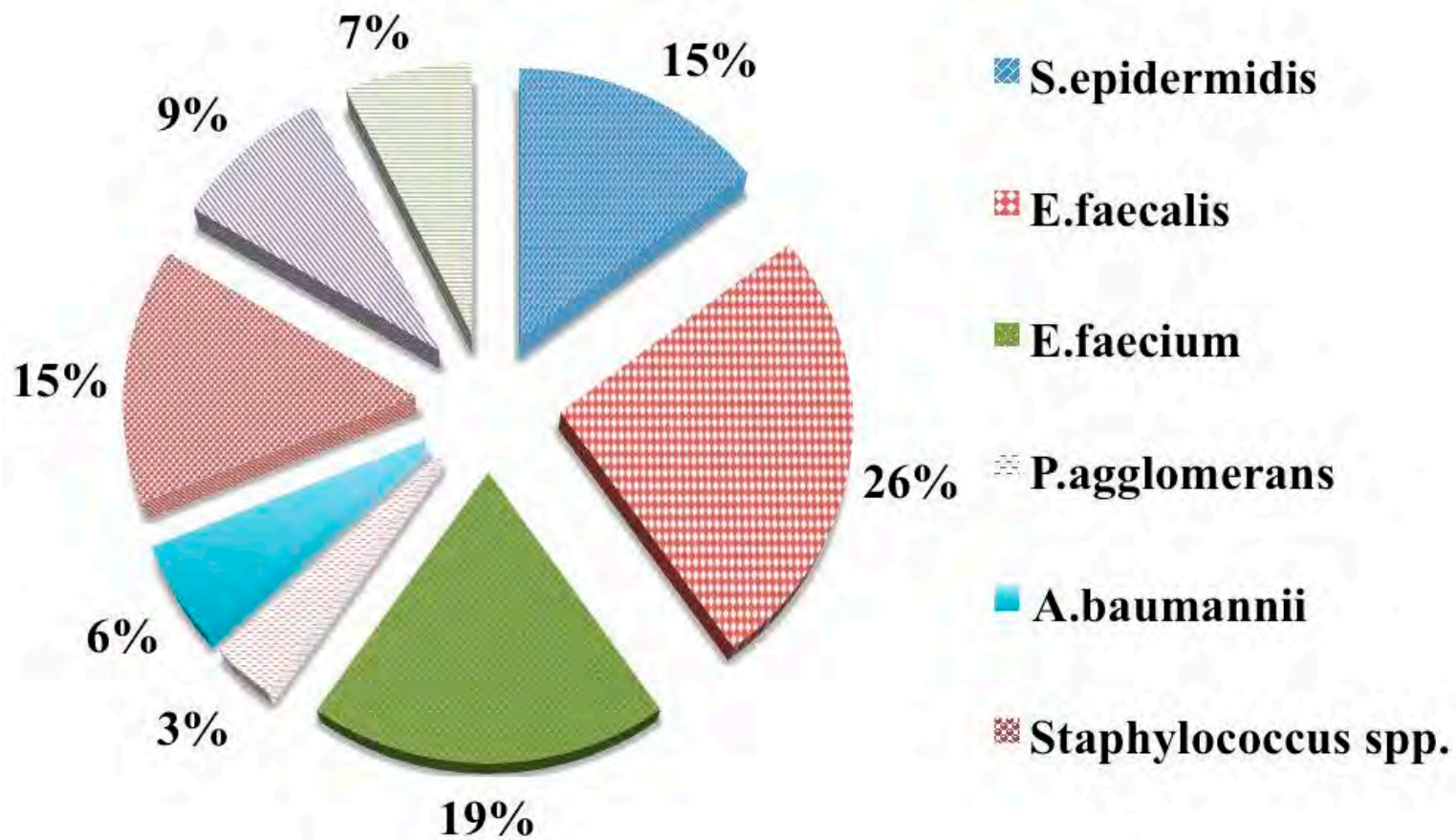


Рис. Процентное соотношение наиболее часто высеваемых микроорганизмов у пациенток с послеродовыми гнойно-септическими осложнениями за 2009 - 2015гг. , n=103

Бактериологическое исследование отделяемого у пациенток с послеродовыми гнойно-септическими осложнениями за 2009-2015 гг. (n=103)

Влагалище, задний свод		Цервикальный канал		Полость матки		Раневая поверхность		Брюшная полость	
Возбудитель	%	Возбудитель	%	Возбудитель	%	Возбудитель	%	Возбудитель	%
Enterococcus spp.	19,4	Enterococcus spp.	28,16	Enterococcus spp.	10,68	Staphylococcus spp.	6,80	Enterococcus spp.	8,73
Streptococcus spp.	9,70	Corynebacterium spp.	7,80	Streptococcus spp.	3,80	Acinetobacter baumannii	6,80	Acinetobacter baumannii	1,94
Staphylococcus spp.	4,85	Staphylococcus spp.	7,80	Corynebacterium spp.	2,90	Enterococcus spp.	5,80	Pantoea agglomerans	1,94
Candida spp.	4,85	Escherichia coli	4,85	Escherichia coli	1,94	Streptococcus spp.	4,85	Streptococcus spp.	1,94
Corynebacterium spp.	3,80	Candida spp.	4,85	Acinetobacter baumannii	0,97	Pantoea agglomerans	3,80	Escherichia coli	1,94
Escherichia coli	2,90	Ureaplasma urealiticum	3,80	Candida spp.	0,97	Escherichia coli	1,94		
Ureaplasma urealiticum	2,90	Proteus vulgaris	1,94	Ureaplasma urealiticum	0,97	Corynebacterium spp.	0,97		
Klebsiellae pneumoniae	2,90	Mycoplasma hominis	0,97	Mycoplasma hominis	0,97				
Proteus vulgaris	1,94	Gardnerella	0,97	Pseudomonas aeruginosa	0,97				
Acinetobacter baumannii	0,97			Klebsiellae pneumoniae	0,97				

Enterococcus faecalis был резистентный:

группе фторхинолонов (Ципрофлоксацин, Моксифлоксацин, Левофлоксацин) составила - 46,2%,

к пенициллинам (Ампициллин) – 30,8%,

к защищенным пенициллинам ингибиторами бета-лактамаз (Амоксиклав) – 23,1%,

цефалоспорином I поколения – 15,4%,

цефалоспорином III поколения – 53,8%,

карбапенемам и макролидам – в 7,7%.

В 30,8% случаев был нечувствителен более, чем к трем антибактериальным препаратам

Enterococcus faecium был резистентен:

к цефалоспорином III поколения – в 44,5% случаев,

к макролидам в 33,3%,

к пенициллинам и защищенным пенициллинам ингибиторами бета-лактамаз – в 22,3%.

В 19,6% E. faecium был нечувствителен более, чем к трем антибактериальным препаратам.

Staphylococcus epidermidis был резистентный:

к фторхинолонов и макролидов в 71,4% случаев,

к пенициллинам – в 57,1%,

к цефалоспорином I поколения – в 42,9%,

к цефалоспорином II и III поколения – в 28,6%.

Более, чем к трем препаратам *S. epidermidis* был устойчив в 42,9% случаев.

Acinetobacter baumannii был резистентный:

к защищенным пенициллинам ингибиторами бета-лактамаз - 98,6%,

к цефалоспорином III поколения – 59,7%

к карбапенемам - 50,7%,

к фторхинолонам и аминогликозидам - в 64,3% .

более, чем к трем антибактериальным препаратам был устойчив в 79% случаев

**Послеродовой эндометрит
n=181**

Основная группа n=36

Группа сравнения n=145

Определение содержания цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-RAIL), острофазового белка С-реактивного белка, альфа-2 глобулинов, иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) в периферической крови, в аспирате из полости матки.

Бактериологические исследования: оценка микробного пейзажа родовых путей в послеродовом периоде с оценкой чувствительности к антибактериальным препаратам.

Ультразвуковое исследование: измерение размеров полости матки (длина, ширина, высота), объем полости матки; измерения скорости кровотока в маточных артериях с регистрацией индекса резистентности (IR).

Гистероскопия

**Консервативное лечение
n=23**

**Оперативное лечение
n=13**

**Оперативное лечение
n=31**

**Консервативное лечение
n=114**



ВНИИТУ-1ПВП

Создан в Федеральном государственном бюджетном учреждении Институте проблем переработки углеводородов Сибирского отделения Российской академии наук (ИППУ СО РАН) разработан и получен углеродный мезопористый сорбент с антибактериальными свойствами (патент РФ №2545743). ВНИИТУ-1 ПВП

Сорбент углеродный стерильный ВНИИТУ-1ПВП по ТУ 9398-044-71069834-2013, регистрационное удостоверение №РЗН 2015/2969 от 14.08.2015

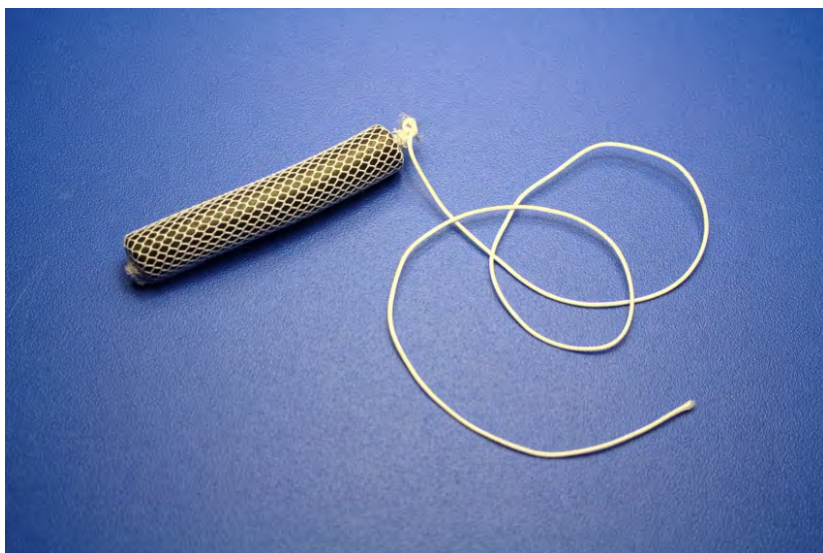
Показания к применению: профилактика и лечение гнойно-септических осложнений больных различными формами эндометрита.

*Краткая аннотация на медицинское изделие формованный углеродный сорбент ВНИИТУ-1 ПВП.

Имеется схожее по химической формуле строение Поливинилпирролидона (ПВП) и β -лактамных антибиотиков. По соответствующей классификации ПВП относится к γ -лактамам. Можно предположить, что формованный сорбент ВНИИТУ-1-ПВП в отношении патогенной микрофлоры действует подобно β -лактамным антибиотикам и проявляет бактерицидные свойства.

В настоящее время известно, что к β -лактамным антибиотикам бактерии постепенно вырабатывают устойчивость за счет синтеза и действия лактамаз (группа бактериальных ферментов, направленных на борьбу с β -лактамными антибиотиками).

В отличие от β -лактамных антибиотиков, γ -лактамное кольцо в ПВП менее доступно для «атак» лактамаз, и количество таких центров в полимере значительно превышает концентрацию ферментов, вырабатываемых бактериями.



Изделие медицинского назначения «Формованный сорбент ВНИИТУ-1ПВП» - углеродный аппликатор в виде цилиндра длиной 40-45 мм, диаметром 4-5 мм

Способ применения:

Предварительно, в первые сутки послеродового периода, производился посев из полости матки на микрофлору и чувствительность к антибиотикам. По результатам посева, в течение 24 часов оценивалась степень обсемененности полости матки. Стерильный сорбент вводился пятикратно в полость матки в асептических условиях через цервикальный канал на 24 часа, и через указанное время извлекали потягиванием за нить. Параллельно проводилась лечение антибактериальными препаратами в соответствии с чувствительностью выявленной патогенной микрофлоры.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2646496

Способ лечения послеродового эндометрита с использованием внутриматочного введения формованного сорбента ВНИТУ-1 ПВП

Патентообладатель: *федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Омский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России) (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2017100632

Приоритет изобретения **10 января 2017 г.**

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации **05 марта 2018 г.**

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает **10 января 2037 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ившин





Динамика роста патогенной флоры на фоне проводимой комбинированной терапии в послеродовом периоде у родильниц основной группы (n=34)

Характер роста микрофлоры	До введения сорбента		После 1 сорбента		После 2 сорбента		После 5 сорбента	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Массивный рост	14	73,68	7	36,84	3	15,79	0	0
Умеренный рост	5	26,32	7	36,84	6	31,58	2	10,53
Роста нет	0	0	5	26,32	10	52,63	17	89,47



Динамика роста патогенной флоры на фоне проводимой традиционной терапии в послеродовом периоде у родильниц группы сравнения (n=34)

Характер роста микрофлоры	Первые сутки		Пятые сутки	
	абс.	%	абс.	%
Массивный рост	25	65,79	14	36,84
Умеренный рост	13	34,21	9	23,69
Роста нет	0	0,00	15	39,47

Содержание нейтрофилов и цитокинов у

Показатель	Основная группа (n = 48)		Группа сравнения (n = 61)		Критерий Вилкоксона, р- уровень*
	1-е сутки	5-е сутки	1-е сутки	5-е сутки	
IL-10, пг/мл ¹ (0-20)	10,2 (5,2; 15,6)	10,3 (6,0; 21,0)	6,6 (2,8; 19)	10,0 (2,5; 12,9)	p ₁ p ₂ = 0,766 p ₃ p ₄ = 0,9528
IL-1β, пг/мл ¹ (0-11)	24,0 (13,4; 52,2)	9,6 (3,0; 19,3)	13,4 (4,0; 23,0)	7,0 (5,0; 11,0)	p ₁ p ₂ = 0,012* p ₃ p ₄ = 0,3139
TNFα, пг/мл ¹ (0-6)	2,3 (1,5; 6,0)	2,0 (1,3; 7,5)	5,0 (1,6; 6,0)	5,0 (4,0; 5,0)	p ₁ p ₂ = 0,861 p ₃ p ₄ = 0,7237
IL-10, пг/мл ²	34,8 (12,6; 101,7)	9,7 (4,3; 29,7)	74,1 (15,3; 145,1)	9,5 (4,3; 42,0)	p ₁ p ₂ = 0,0006* p ₃ p ₄ = 0,00035*
IL-1β, пг/мл ²	86,9 (30,7; 215,5)	15,6 (13,5; 33,0)	145,0 (89,0; 168,4)	62,5 (20,4; 87,0)	p ₁ p ₂ = 0,000034* p ₃ p ₄ = 0,00036*
TNFα, пг/мл ²	24,6 (13,5; 95,2)	4,2 (4,2; 8,5)	16,5 (10,5; 25,7)	13,6 (4,2; 60,0)	p ₁ p ₂ = 0,000136* p ₃ p ₄ = 0,8107
Лейкоциты ¹ , 10 ⁹ /л	10,6 (7,8; 14,6)	7,1 (5,9; 8,9)	8,0 (6,3; 10,1)	6,1 (5,3; 8,3)	p ₁ p ₂ = 0,000037* p ₃ p ₄ = 0,7834
Палочкоядерные нейтрофилы ¹ , 10 ⁹ /л	6,0 (2,5; 10,0)	2,0 (1,0; 4,0)	4,0 (2,0; 7,0)	4,0 (2,0; 8,0)	p ₁ p ₂ = 0,00109* p ₃ p ₄ = 0,1797

X¹ – показатели, получаемые из сыворотки крови

X² – показатели, получаемые из аспирата полости матки

p₁p₂ - критерий достоверности для основной группы между первыми и пятыми сутками

p₃p₄ - критерий достоверности для группы сравнения между первыми и пятыми сутками

* - различия достоверны, p < 0,05

ROC-анализ диагностической значимости показателей периферической крови и аспирата эндометрия для основной группы на при поступлении

Показатель	p-level	Порог отсечения	Оптимальная чувствительность (ДИ) %	Оптимальная специфичность (ДИ) %
Альбумин	p<0,001	<23,1 г/л	70,6% (44,0% - 89,7%)	95,5% (77,2% - 99,9%)
Общий белок	p<0,001	<46 г/л	64,7% (38,3% - 85,8%)	95,5% (77,2% - 99,9%)
α2- глобулин	p<0,001	<9,6 г/л	100,0% (80,5% - NaN)	54,5% (32,2% - 75,6%)
β1- и β2- глобулины	p<0,001	<7,5 г/л	94,1% (71,3% - 99,9%)	81,8% (59,7% - 94,8%)
IL-10 сыворотка крови	p<0,001	>47,44 пг/мл	58,8% (32,9% - 81,6%)	95,5% (77,2% - 99,9%)
IL-10 аспират	p<0,001	<28,47 пг/мл	94,1% (71,3% - 99,9%)	86,4% (65,1% - 97,1%)
t° тела	p<0,001	>38,6°C	70,6% (44,0% - 89,7%)	100,0% (84,6% - NaN)

ROC-анализ диагностической значимости показателей периферической крови и аспирата эндометрия после проведенной терапии

Показатель	p-level	Порог отсечения	Оптимальная чувствительность (ДИ) %	Оптимальная специфичность (ДИ) %
α1- глобулин	p<0,001	>4,7 г/л	94,1% (71,3% - 99,9%)	90,9% (70,8% - 98,9%)
γ-глобулин	p<0,001	>13,4 г/л	82,4% (56,6% - 96,2%)	95,5% (77,2% - 99,9%)
IL-10 сыворотка крови	p<0,001	>56,1 пг/мл	58,8% (32,9% - 81,6%)	100,0% (84,6% - NaN)
TNFα сыворотка крови	p<0,001	>6,26 пг/мл	82,4% (56,6% - 96,2%)	86,4% (65,1% - 97,1%)
TNFα аспират	p<0,001	>4,8 пг/мл	94,1% (71,3% - 99,9%)	77,3% (54,6% - 92,2%)

Эффективность терапии

Основная группа (n=48)

Группа сравнения (n=61)

Консервативное лечение



ВНИИТУ-1 ПВП (n=30)



Традиционная терапия (n=46)

Оперативное лечение



Метропластика (n=17)

ВНИИТУ-1 ПВП

Традиционная терапия



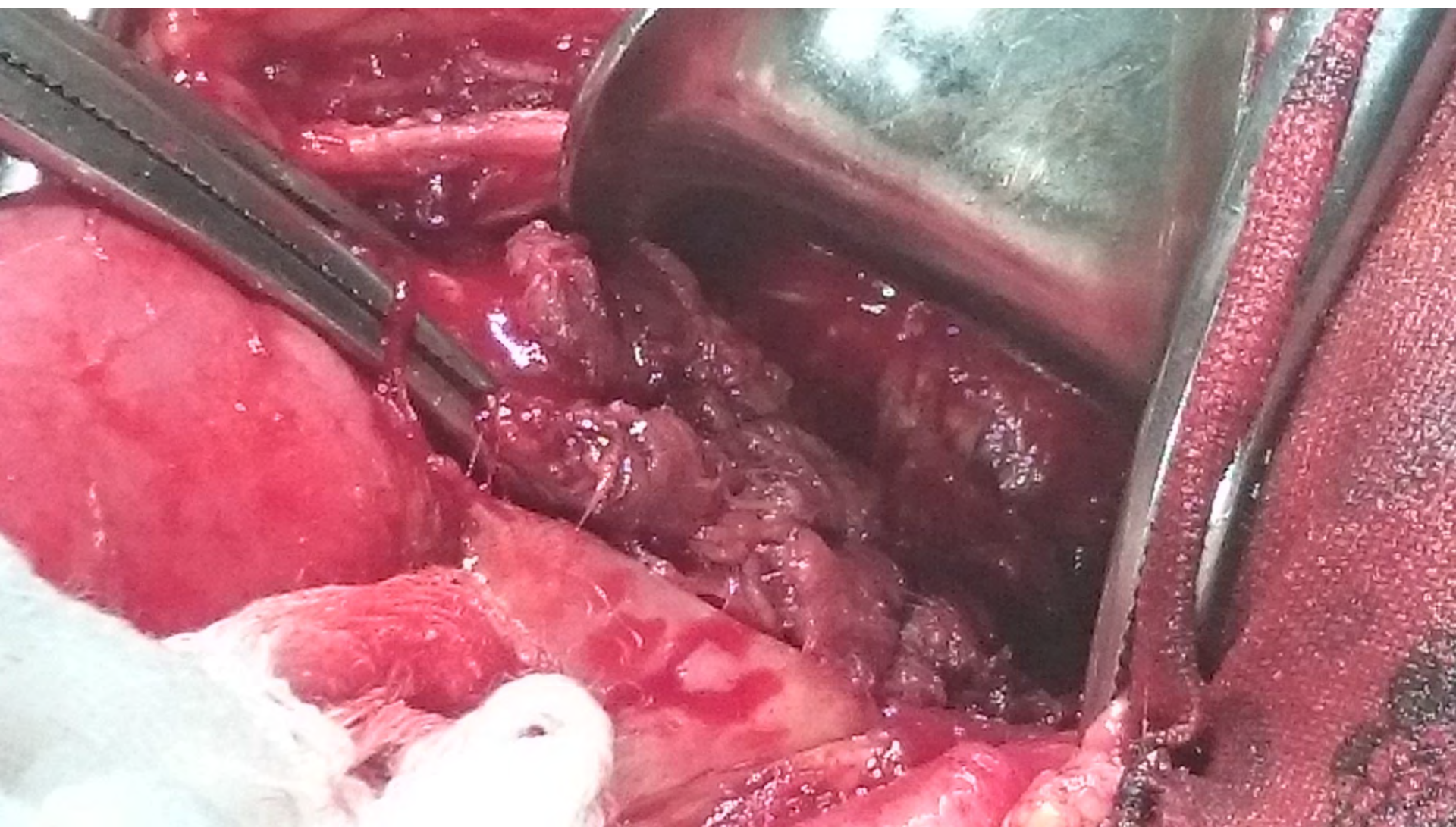
Экстирпация (n=1)

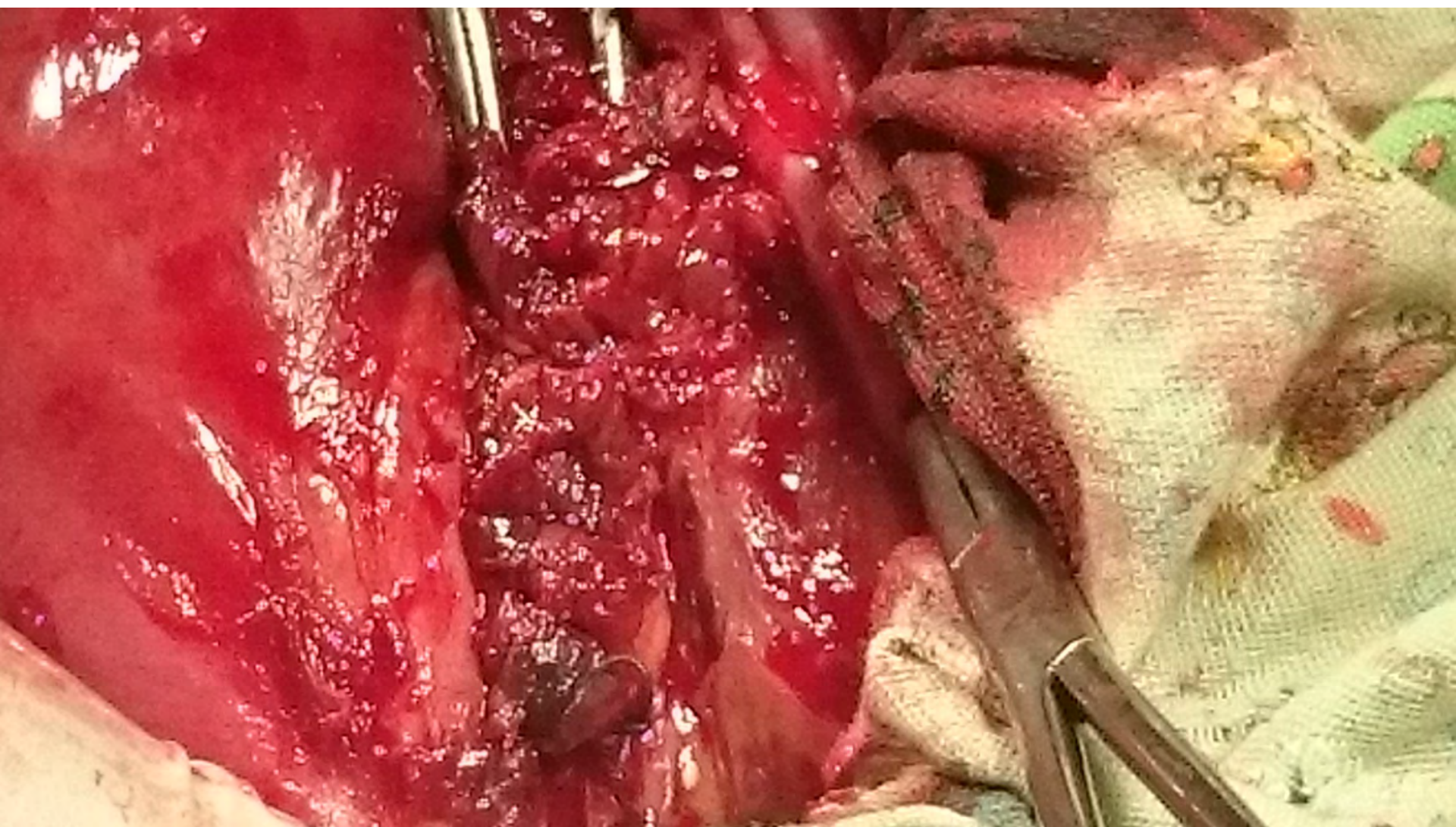
Экстирпация (n=15)

Расчет отношения шансов с 95% доверительным интервалом

	Фактор риска есть	Фактора риска нет	<i>ВСЕГО</i>
Исход есть (основная группа)	35	1	36
Исход отсутствует (контрольная группа)	114	31	145
<i>ВСЕГО</i>	149	32	181

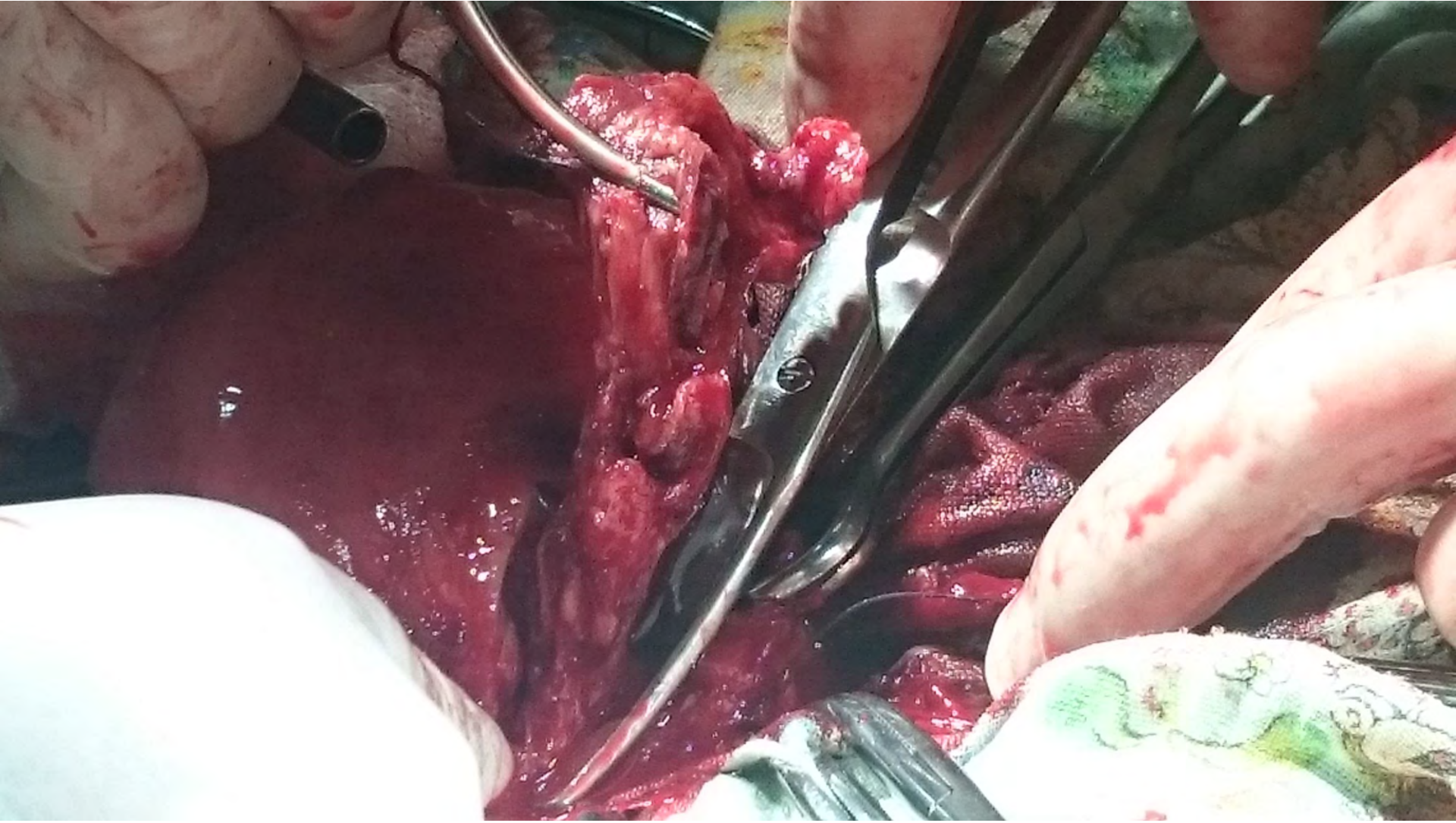
Шанс найти фактор риска в основной группе	35.000
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	3.677
Отношение шансов (OR)	9.518
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	1.034
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.254
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	72.255

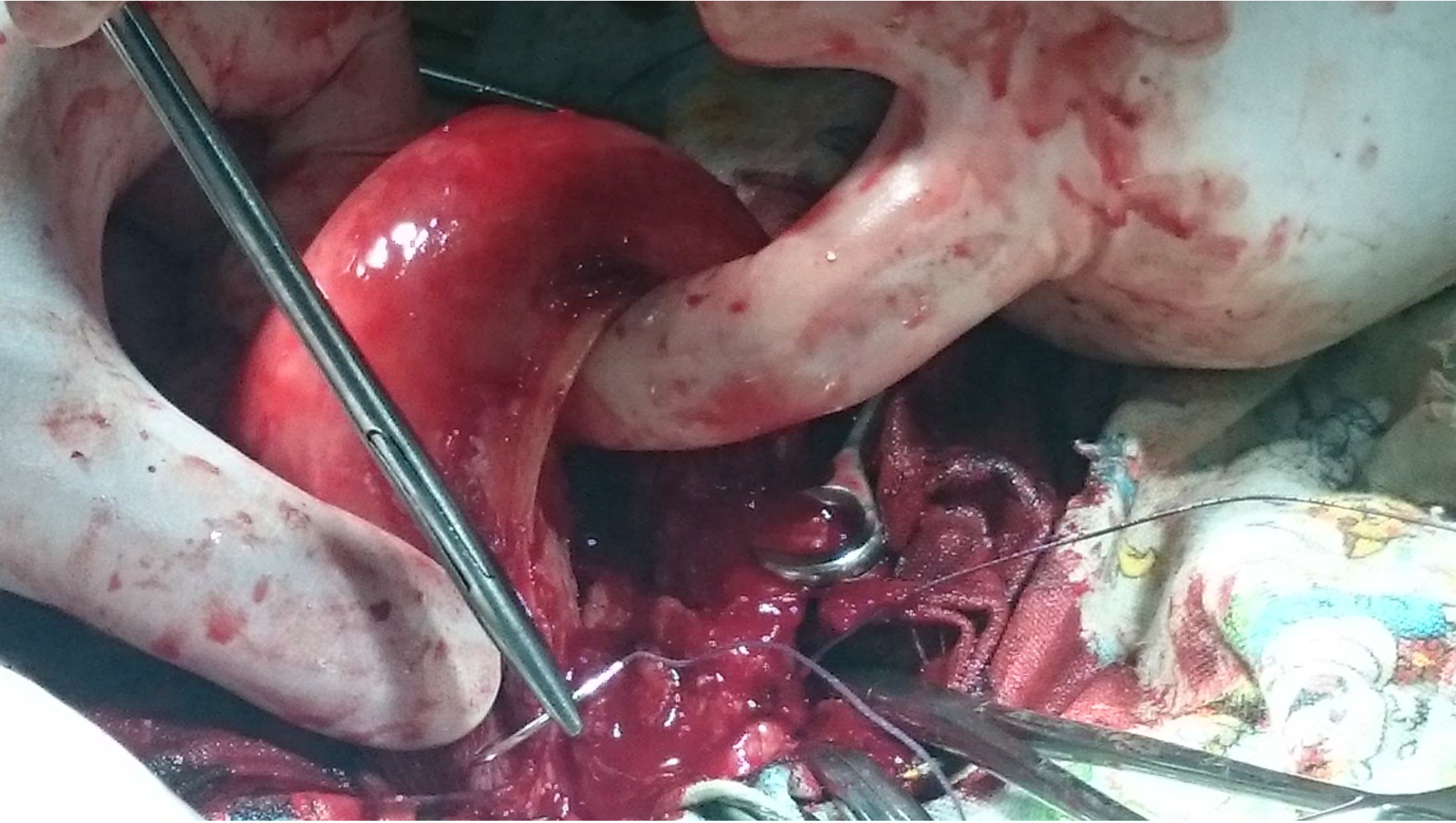


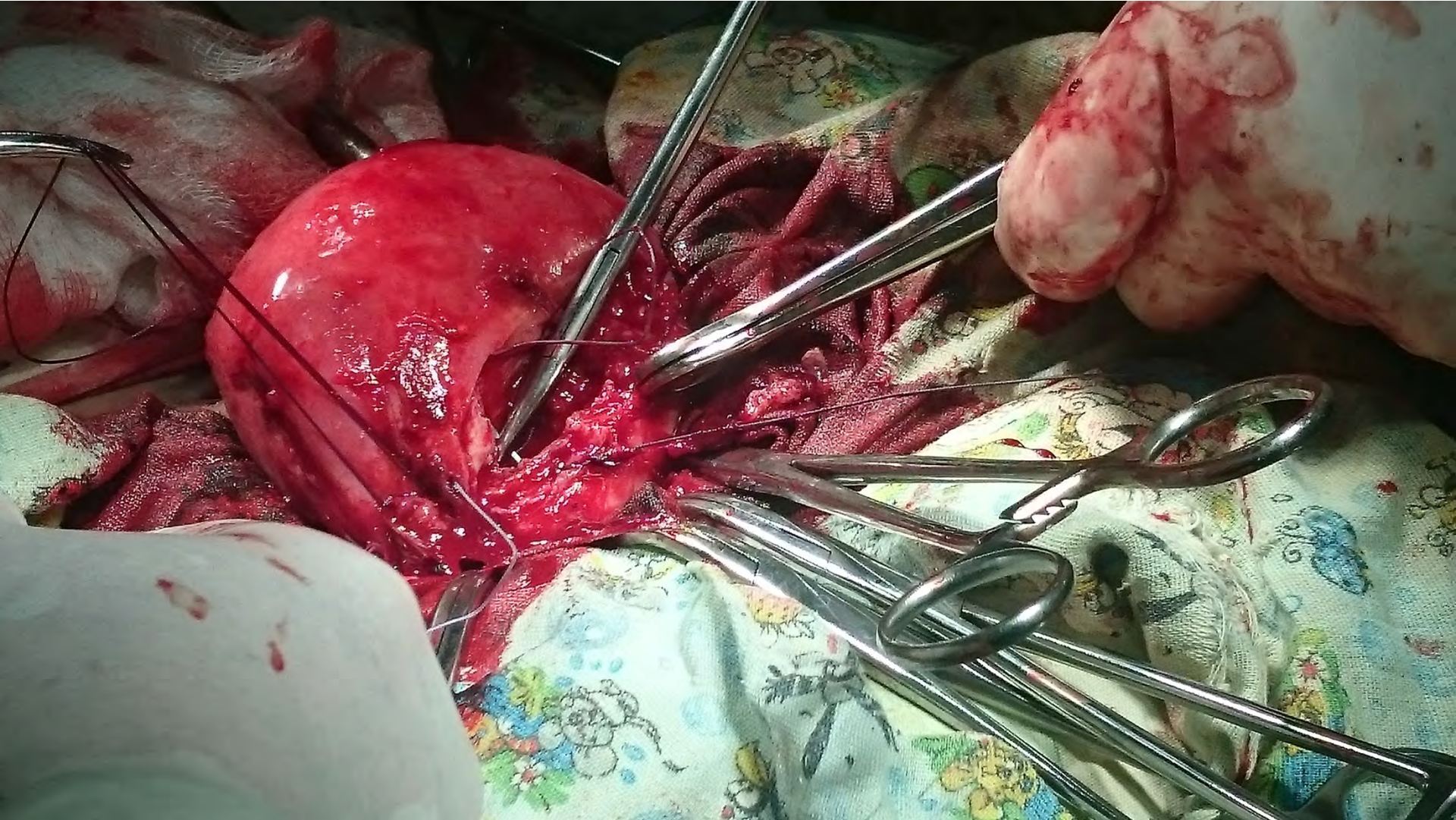


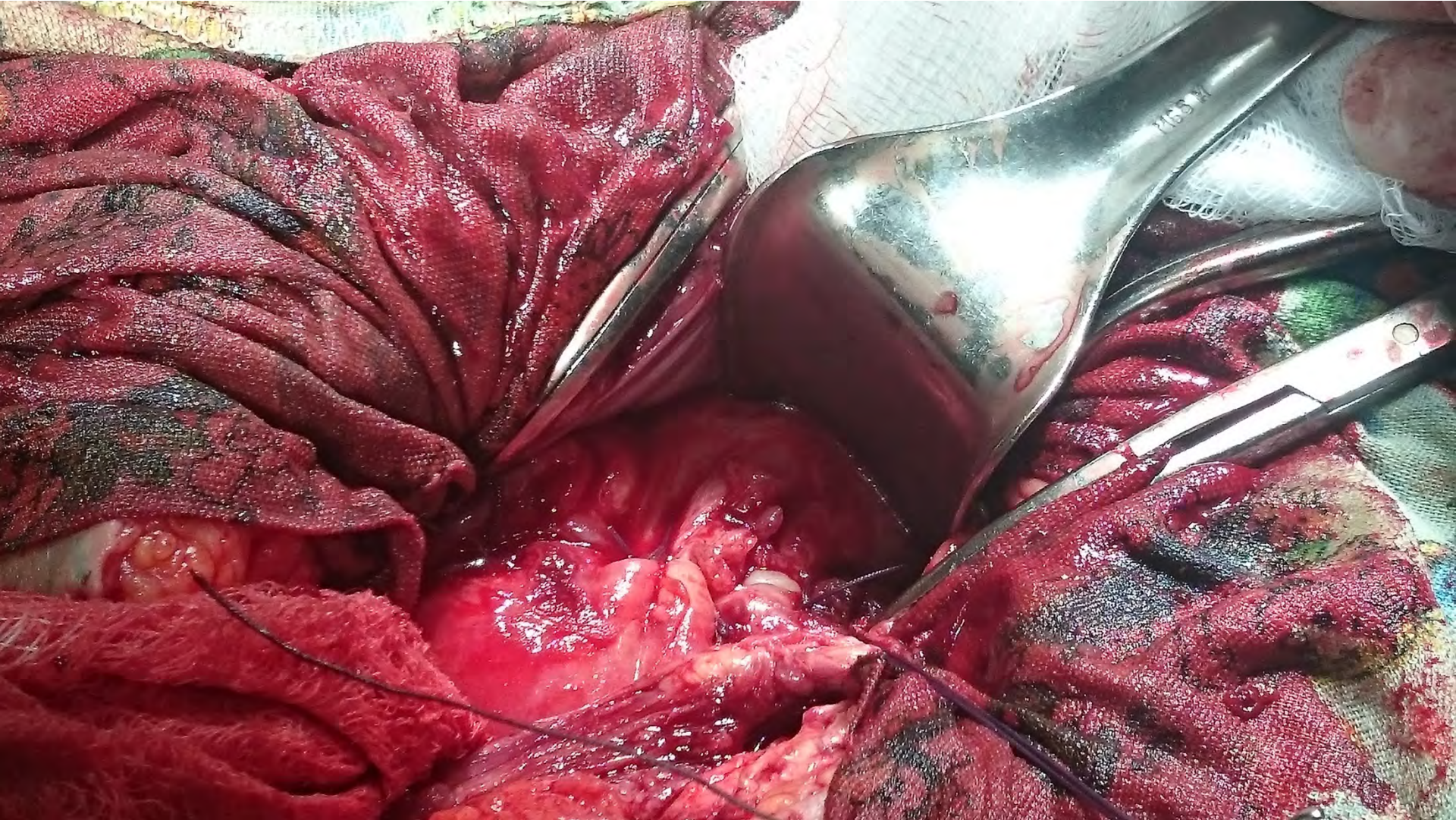


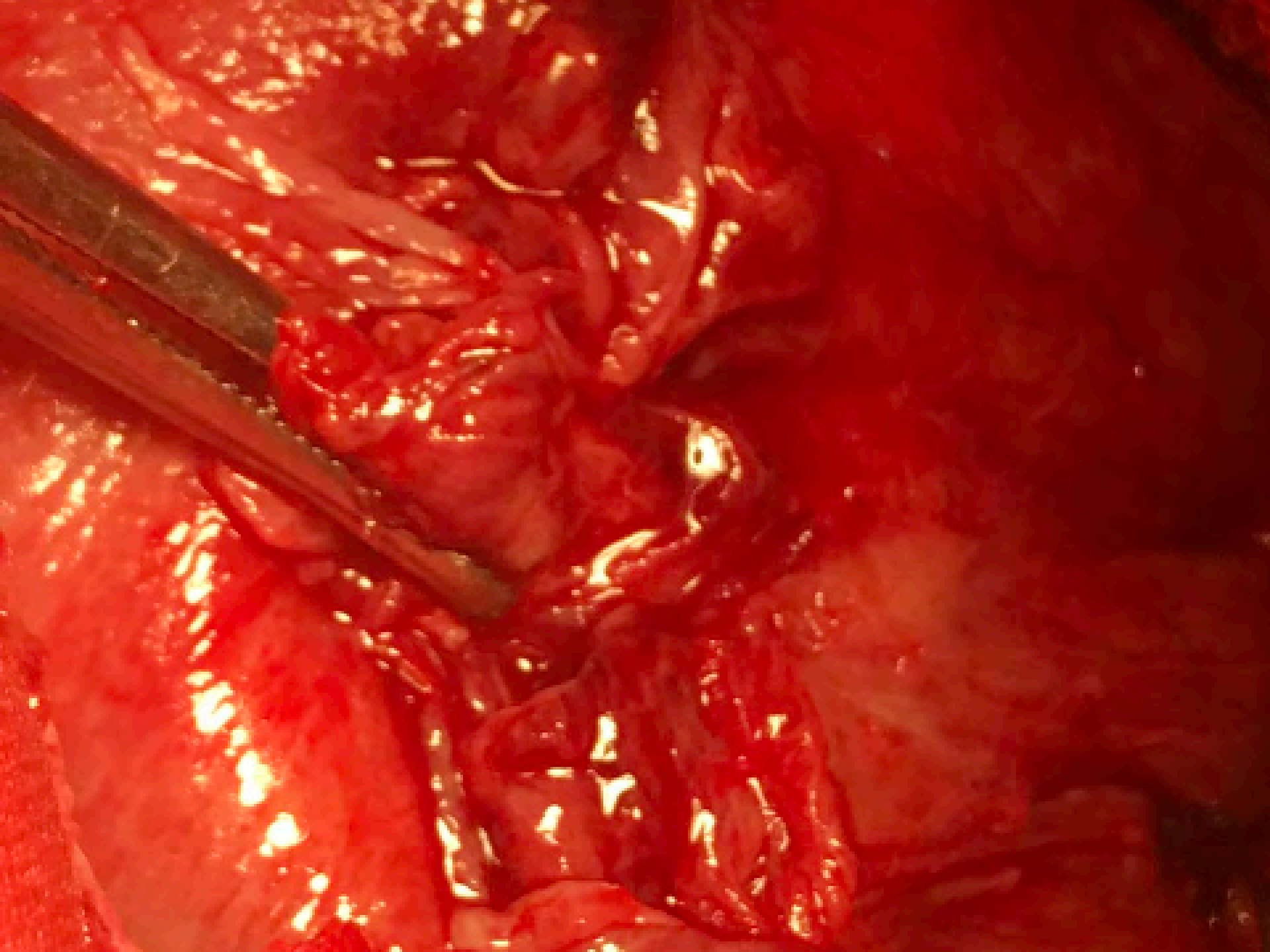


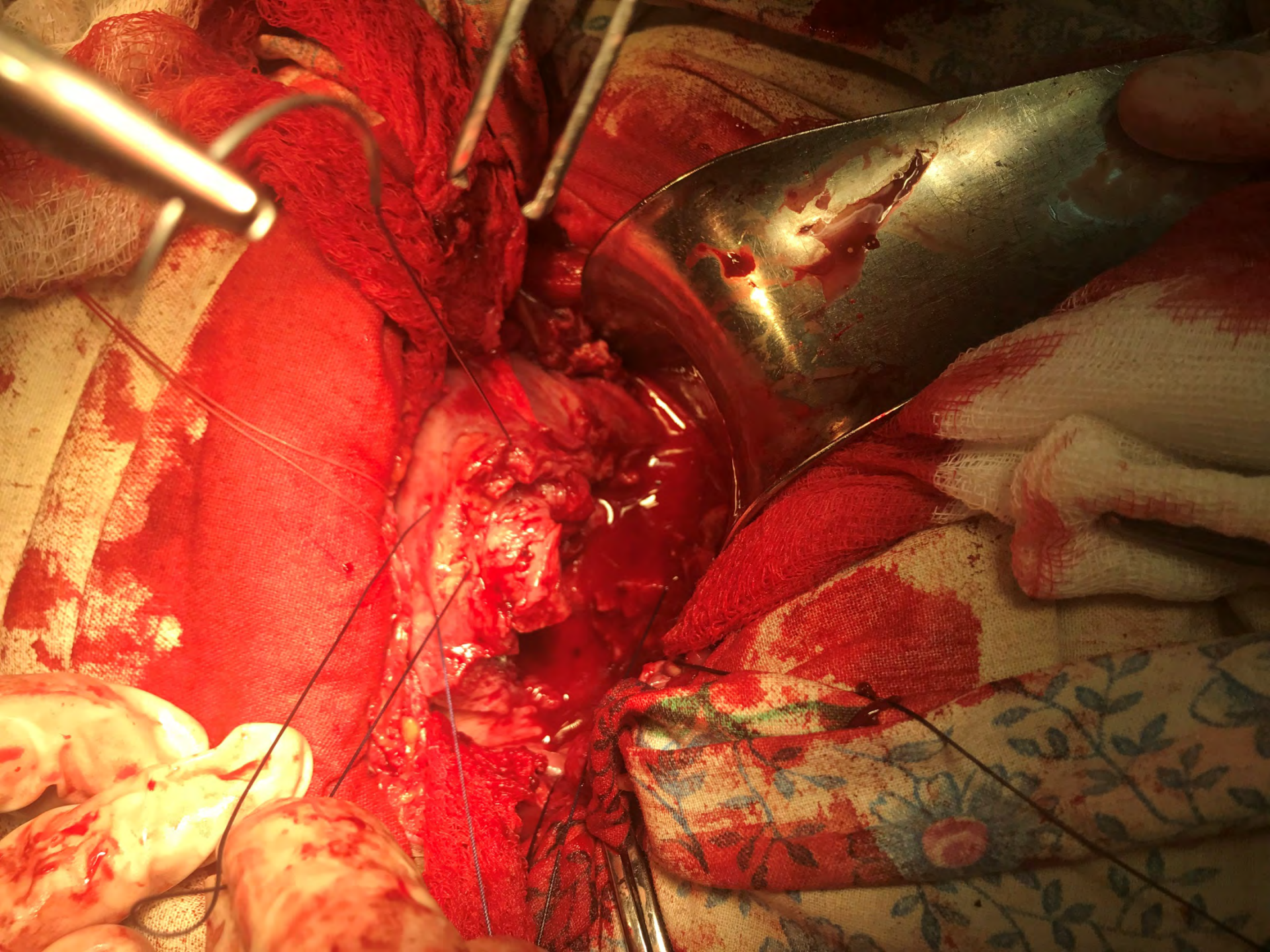




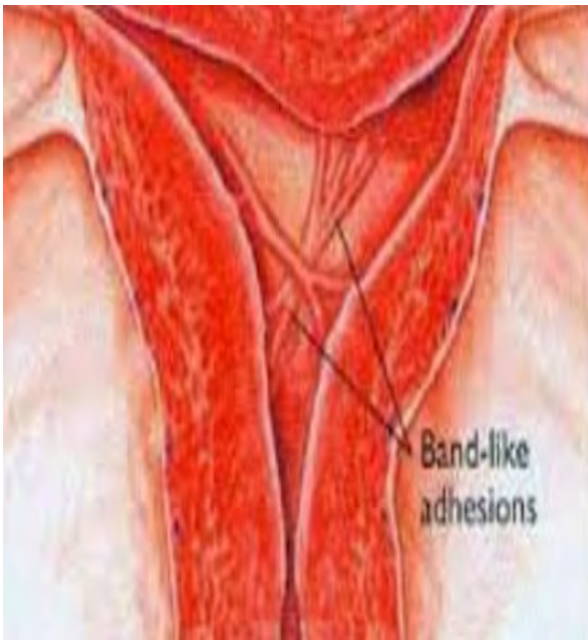








Рекомендации по лечению и профилактике внутриматочного спаечного процесса (AAGL, США, 2013)



Американская ассоциация лапароскопических хирургов-гинекологов (AAGL, США, 2013) после проведения любых внутриматочных вмешательств рекомендует применять барьерные противоспаечные средства (гели), в состав которых входит гиалуроновая кислота, так как доказано, что эти средства снижают риск образования спаечного процесса в полости матки.

Уровень рекомендаций - А

Антиадгезин

Гиалуроновая кислота:

- **естественный** водорастворимый биodeградируемый полисахарид, один из основных компонентов внеклеточного матрикса, вязкоэластическое вещество,
- в норме **содержится в тканях человеческого организма** (соединительной ткани, синовиальной жидкости, хрящах, стекловидном теле и др.);
- обладает высокими молекулярными, гидрофильными и неиммуногенными свойствами,
- играет роль в различных физиологических процессах, главный среди которых - **гидратация тканей**,
- механизм действия **реализуется на очень ранней стадии спайкообразования** (первые 3-4 дня) - путем **подавления адгезии фибробластов и тромбоцитов, активности макрофагов**, а также путем **ингибирования образования фибрина** и создания защитного барьера на поврежденном участке ткани,

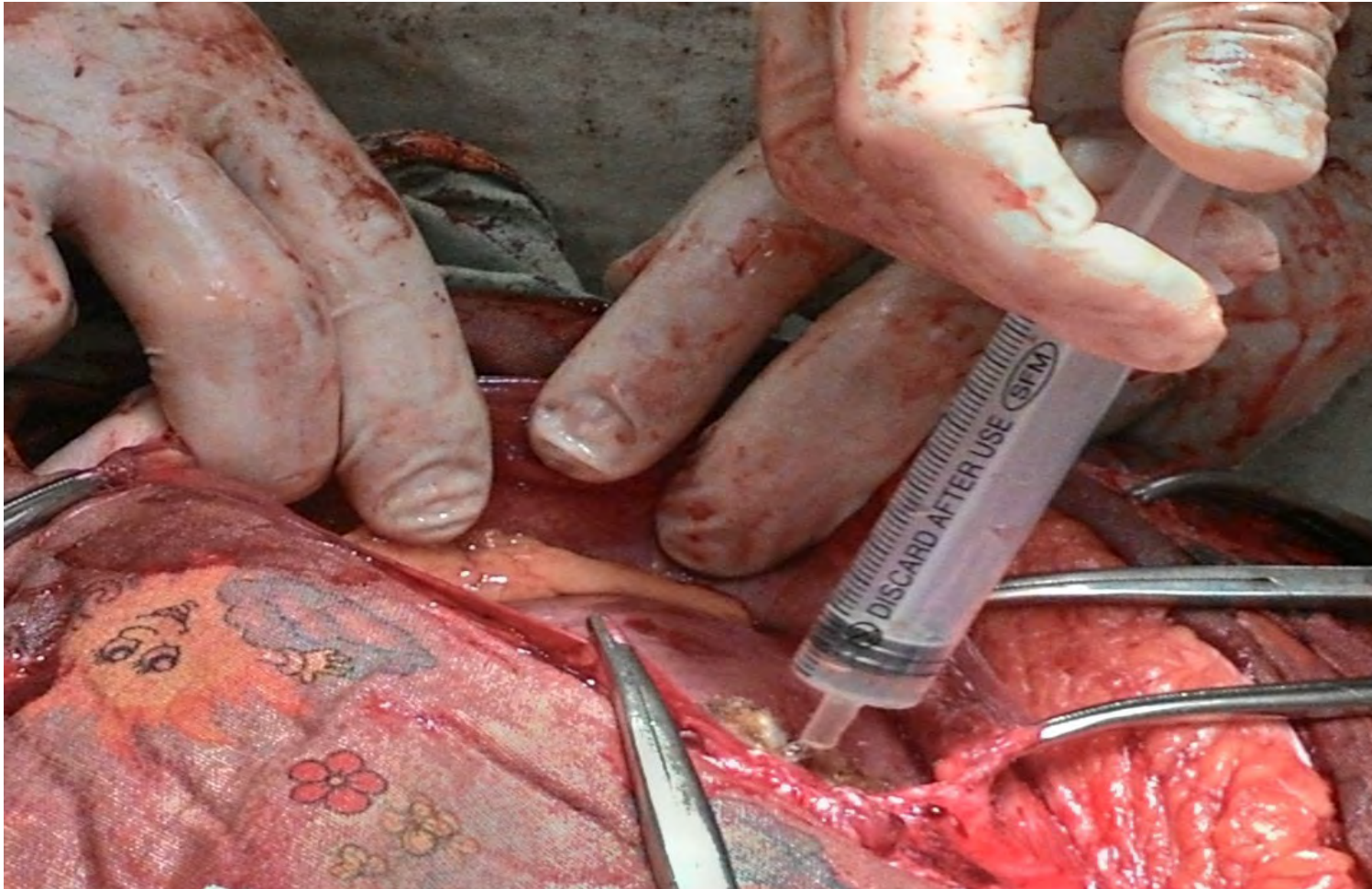
Антиадгезин

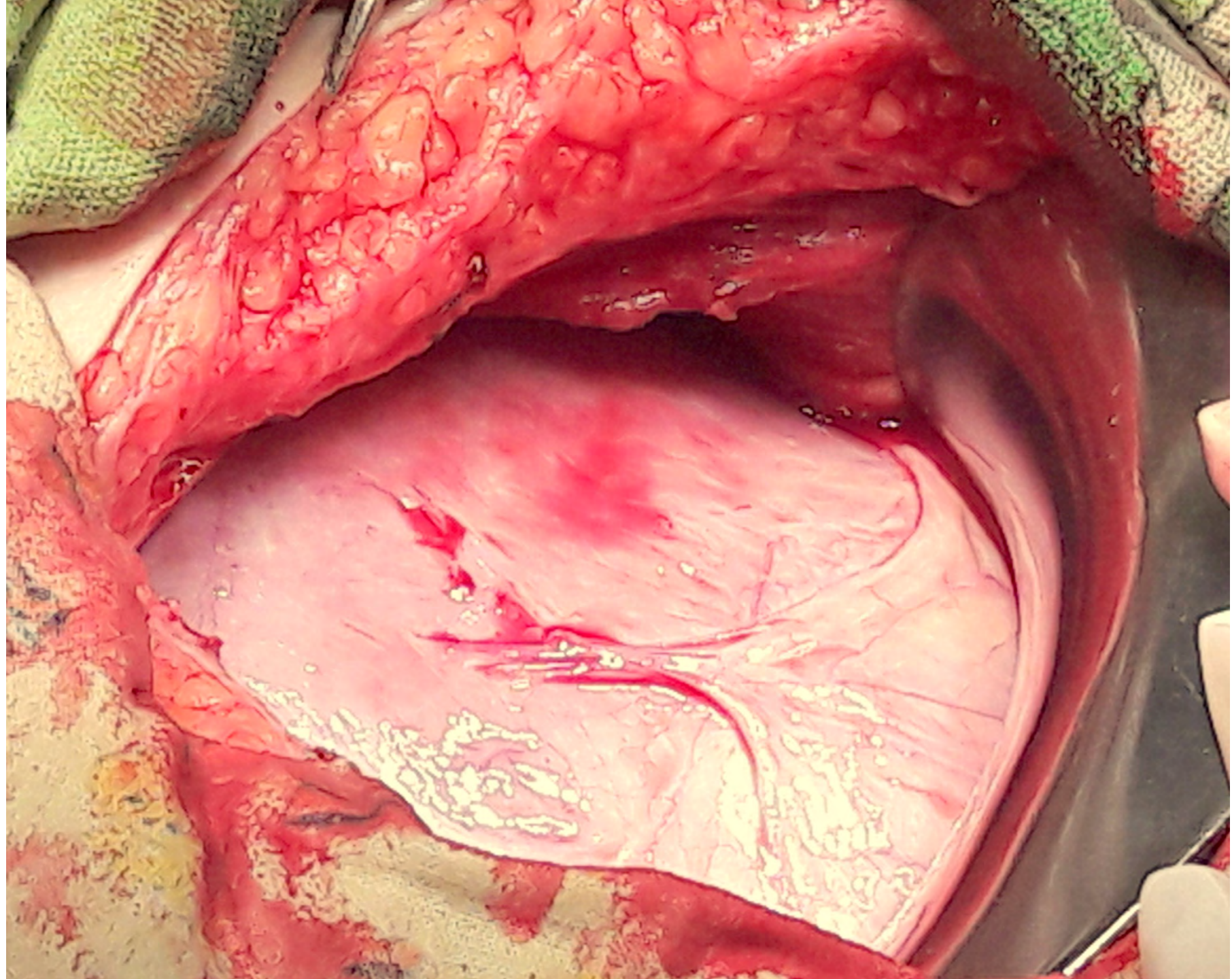
Карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ или СМС):

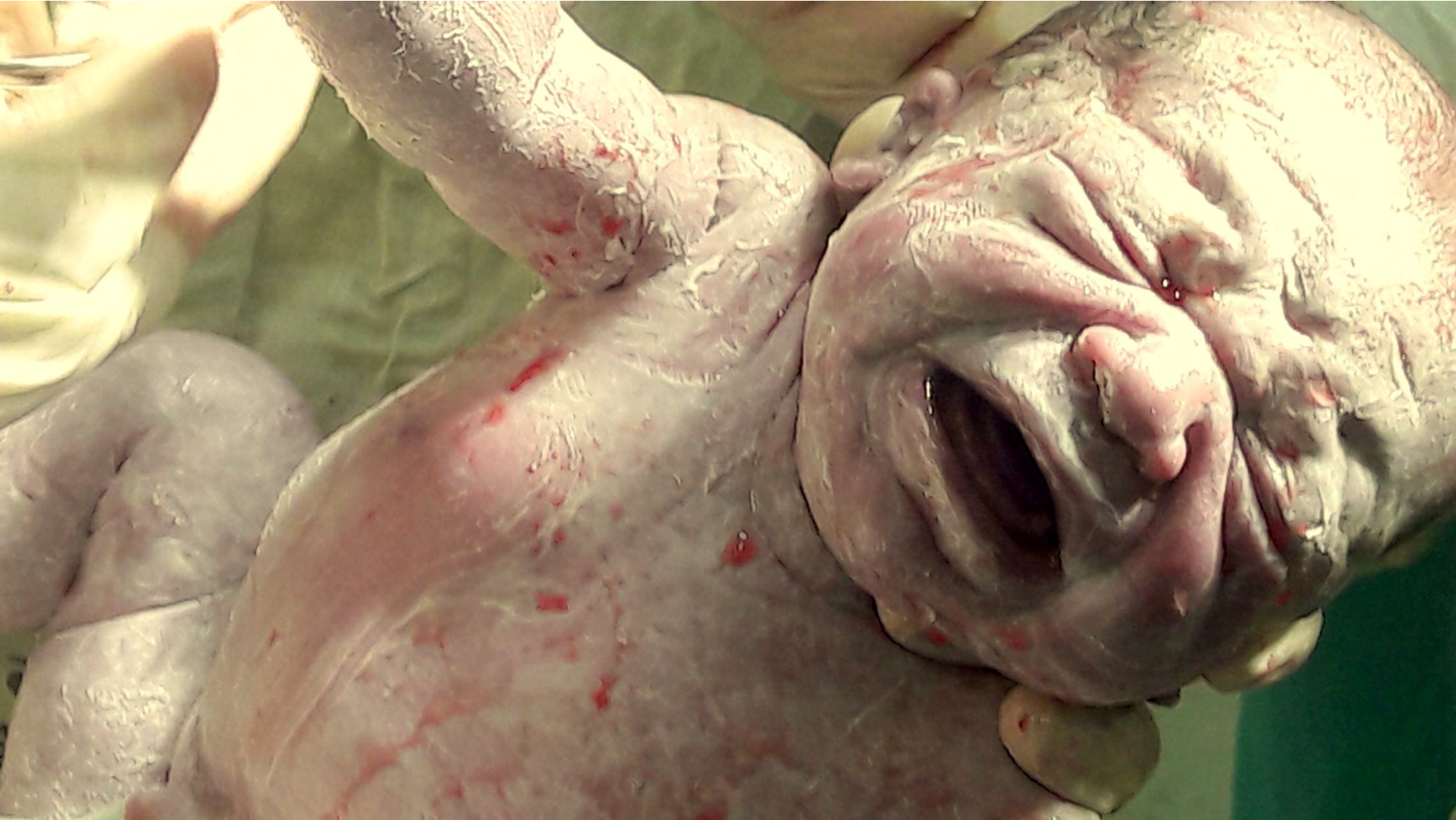
- очень медленно рассасывающийся простой эфир целлюлозы и гликолевой кислоты с высокой молекулярной массой хорошо растворяется в воде, образуя гель, способный отделять серозные поверхности в течение периода регенерации тканей - действует как синтетический механический барьер

- механизм действия реализуется за счет уменьшения активности фибробластов и предотвращения депонирования фибрина на поврежденной серозной поверхности, также замедляется движение клеток, направляющихся в очаг воспаления

Применение противоспаечного барьера **антиадгезин**









Заключение

Комплексный подход к лечению послеродового эндометрита с использованием внутриматочной модифицированной аппликационной формы сорбента ВНИИТУ-1 ПВП для лечения послеродового эндометрита позволяет снизить частоту органонуносящих операций в 7,92 раза (с 21,4% до 2,7 соответственно) в сравнении с традиционным подходом, что позволяет сохранить репродуктивную функцию женщины.

