Частное образовательное учреждение высшего образования
Медицинский университет «Реавиз»

На правах рукописи

Тарасова Анастасия Викторовна

Клинико-диагностические аспекты послеродовых метроэндометритов

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

3.1.4. - Акушерство и гинекология

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Е. П.Шатунова

Москва, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение……..4

Глава 1. Современные представления о послеродовом эндометрите …..…….……11

1.1. Актуальность и современное состояние проблемы послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний матки…….....11

1.2. Значение иммунной системы в генезе гнойно-воспалительных заболеваний матки в послеродовом периоде…….....17

1.3. Исследования генетического полиморфизма цитокинов при различной акушерской патологии……..24

Глава 2. Материалы и методы исследования……...….28

2.1. Клиническая характеристика родильниц с физиологическим и осложненным метроэндометритом течением пуэрперального периода……..……28

2.2 Методы исследования:

2.2.1. Общеклинические методы исследования……..……30

2.2.2. Микробиологические исследования …….....30

2.2.3.Патоморфологические исследования…….…….31

2.2.4. Иммунологические исследования…….31

2.2.5. Ультразвуковое исследование……....33

2.2.6. Статистическая обработка полученных результатов…….33

Глава 3. Факторы риска и особенности клинической картины послеродового метроэндометрита……35

3.1. Особенности социального статуса, данных анамнеза, структуры генитальных и экстрагенитальных заболеваний у обследуемых женщин……....35

3.2. Особенности течения беременности и родов….....43

3.3. Результаты морфологического исследования последов……..49

3.4. Особенности клинической картины у женщин с послеродовыми метроэндометритами…….....51
3.5. Данные лабораторных и инструментальных методов исследований у больных с послеродовым метроэндометритом…….....54
3.6. Микробиологическая характеристика лохий у родильниц с послеродовым метроэндометритом……...60
Глава 4. Молекулярно-генетические маркеры развития послеродовых метроэндометритов……69
4.1. Исследование количественного содержания про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у женщин ……...68
4.2. Изучение распределения аллельных вариантов и генотипов генов цитокинов ФНОα G308A и ИЛ-10 G1082A……73
4.2.1. Изучение распределения аллельных вариантов ФНОαG308A……..73
4.2.2. Изучение распределения аллельных вариантов ИЛ-10 G1082A……80
Глава 5. Обсуждение результатов исследования…….....88
Выводы……99
Практические рекомендации……..101
Список литературы……...104

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Гнойно-воспалительные заболевания после родов остаются одной их актуальных проблем современного акушерства [80,82,108,114,117,155] и занимают третье место среди причин материнской смертности наряду с акушерскими кровотечениями и преэклампсией [80,87,100]. При этом, несмотря на совершенствование профилактических мероприятий и хирургической техники кесарева сечения, частота послеродовых заболеваний остается высокой [3,52,122,143]

В настоящее время имеют место недооценка тяжести течения послеродового эндометрита в акушерских отделениях и запоздалое начало лечения [52]. В пуэрперальном периоде привычная условно-патогенная микрофлора может стать патогенной [30], вызывая гнойно-септические осложнения послеродового периода. Развитие послеродового метроэндометрита (ПМЭ) объясняется и тем, что происходит изменение спектра возбудителей с увеличением антибиотикоустойчивых микроорганизмов, трансформацией клинической симптоматики в сторону стертых и атипичных форм, запоздалой диагностикой и, соответственно, поздним началом лечения [79].

В последние годы особое внимание уделяется предикции и превенции акушерских осложнений [79]. Недостаточная информативность и отсутствие четких критериев подчеркивают трудности ранней диагностики и прогнозирования послеродового эндометрита. Однако до сих пор недостаточно отечественных и зарубежных исследований, посвященных проблеме прогнозирования и профилактики ПМЭ [82].

Степень научной разработанности темы.

В настоящее время при изучении патогенеза различных заболеваний большое внимание уделяется патогенетическим механизмам, происходящим на клеточном и молекулярно-генетическом уровнях. Исследование генов, контролирующих активность цитокинов, — одна из важных задач в раскрытии патогенетических звеньев инициации и течения заболеваний и выявлении на ранних сроках

предрасположенности к ним [88]. Вышеизложенное позволяет, с одной стороны, прогнозировать риск развития патологического процесса или тяжесть его течения, с другой — индивидуально подобрать специфическую терапию для конкретного пациента [88]. В литературных источниках приводятся данные, касающиеся оценки уровня продукции отдельных про- и противовоспалительных цитокинов при послеродовых воспалительных заболеваниях матки [85,99], но в них не установлена их диагностическая и прогностическая значимость.

В настоящее время исследования, изучающие взаимосвязи между акушерско-гинекологическими заболеваниями и полиморфизмом генов цитокинов продолжаются [11,70,71]. Исследование генетических полиморфизмов дает возможность прогнозировать реализацию заболеваний задолго до их возможного развития. Мы полагаем, что изучение генов цитокинов в аспекте прогнозирования ПМЭ представляется перспективным и актуальным, что и побудило нас провести данное исследование.

Цель исследования: совершенствование прогнозирования и ранней диагностики послеродовых метроэндометритов.

Задачи исследования:

1. Выявить клинико-анамнестические факторы риска формирования ПМЭ у родильниц изучаемой когорты.

2. Изучить микробный пейзаж лохий у пациенток с послеродовыми метроэндометритами и определить его чувствительность к антибиотикам.

3. Определить уровень цитокинов ИЛ-10, ФНОα в сыворотке крови у женщин с послеродовыми метроэндометритами различной степени тяжести и у здоровых родильниц.

4.Провести сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизмов (G1082A)гена цитокина ИЛ-10 и (G308A) гена ФНОα с определением уровня основных гематологических показателей у родильниц с неосложненным течением послеродового периода и у родильниц с ПМЭ.

5.Оценить полученные данные для прогнозирования и ранней диагностики ПМЭ.

Научная новизна.

В диссертации разработана новая научная идея, обогащающая современную концепцию прогнозирования и ранней диагностики ПМЭ.

Установлена генетическая предрасположенность к развитию послеродовых воспалительных заболеваний матки у носителей генотипа –308A/A гена ФНОα.

Подтверждена значимость генетических предикторов развития ПМЭ. Впервые изучено и показано соотношение экспрессии провоспалительных (ФНОα) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) в зависимости от тяжести клинического течения ПМЭ.

Выявлена зависимость гематологических параметров от вариантов SNP полиморфизма генов цитокинов. У родильниц с ПМЭ при генотипе ААгена ФНОα(G308A) статистически значимо снижены количество тромбоцитов и уровень С – реактивного белка (СРБ) ($p<0,05$), установлены их пороговые значения, позволяющие повысить точность ранней диагностики ПМЭ.

Доказана взаимосвязь между количественным содержанием ФНОα и вариантами SNP (генотипы GG и GA) генов цитокинов ИЛ-10, ФНОα, что имеет значение в диагностике ПМЭ.

Выявлены и описаны ранние ультразвуковые маркеры ПМЭ. Подтверждена их диагностическая значимость.

Теоретическая и практическая значимость работы.

В результате проведенного исследования расширены представления об этиологии и патогенетических аспектах развития пуэрперальных метроэндометритов. Ведущее место в этиологической структуре принадлежит условно-патогенным микроорганизмам: неферментирующим грамотрицательным палочкам (преимущественно *Escherichia coli, Klebsiella pneumonia*), энтерококкам (преимущественно *Enterococcu sfaecalis*), стафилококкам (преимущественно *Staphylococcus aureus, Staphylococcu shaemoliticus*), находящимся в матке в большинстве случаев в массивном количестве в виде аэробно-анаэробных ассоциаций. Показана чувствительность микроорганизмов с целью выбора

оптимальных схем терапии. В работе отражён комплексный подход к прогнозированию и диагностике послеродовых воспалительных заболеваний матки. Полученные данные показывают, что различным по тяжести формам ПМЭ соответствуют разные уровни цитокинов в крови (ФНОα и ИЛ-10), что дает возможность пересмотреть традиционные взгляды на клиническое течение ПМЭ. Включение в комплекс обследования родильниц дополнительных диагностических критериев (цитокиновый профиль) наряду со стандартными биохимическими, ультразвуковыми и бактериологическими исследованиями позволяет обеспечить раннюю диагностику ПМЭ.

Методология и методы диссертационного исследования.

Настоящее исследование выполнено на кафедре акушерства и гинекологии с курсом ЭХ и СТО Медицинского университета «Реавиз». В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов работы; выбраны объекты исследования и подобран комплекс современных методов исследования. В работе использованы клинико-лабораторные, инструментальные, статистические методы исследования. Все исследования проведены с учетом требований российских и международных законодательных актов о юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека. Математическая обработка данных проводилась с использованием современных компьютерных технологий.

Положения, выносимые на защиту:

1. Неиспользованным ресурсом прогнозирования ПМЭ является комплексное определение генотипов цитокинов ФНОα (G 308A), ИЛ-10 (G1082A) и количественного содержания их в крови. Реализация развития послеродовых воспалительных заболеваний матки обнаружена у всех носителей генотипа – 308A/A гена ФНОα.

2. Степень тяжести клинического течения ПМЭ определяется соотношением цитокинов. При развитии легкой формы послеродового метроэндометрита

существенное значение имеют увеличение провоспалительных цитокинов (ФНОα) и снижение противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10), и отношение ИЛ-10 к ФНО составляет 0,45±0,05. В случаях тяжелого течения ПМЭ экспрессия противовоспалительных цитокинов преобладает над провоспалительными и вышеуказанное соотношение составляет 2,49±0,32 ($p < 0,05$).

3. Высокий уровень цитокинов ФНОα и ИЛ-10 при развитии ПМЭ обусловлен носительством аллеля G (ФНОα (G308A и ИЛ-10 G1082A), что клинически проявляется развитием тяжелых форм ПМЭ.

4. Носительство аллеля А гена ФНОα (G308A) является иммуногенетическим фактором риска стертого течения ПМЭ и сопровождается снижением тромбоцитов, С-реактивного белка, фибриногена и увеличением билирубина, АСАТ, щелочной фосфатазы ($p<0,05$).

Апробация научных результатов.

Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения – 2020 Samara International Medical Science» (Самара, 15 октября 2020 г.), на XV Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 19–21 января, 2021), Пленуме Правления Российского общества акушеров-гинекологов и XIII региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Казань, 2020), Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «VII Санкт-Петербургский септический форум»(2020), Межрегиональной научно-практической конференции «Джанелидзевские чтения» (Санкт-Петербург, 2020) , Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья матери и ребенка» (Санкт-Петербург, 2020), Всероссийском форуме «Жигулевская долина-22» «Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и репродукции - междисциплинарный подход» (Самара,2022).

Апробация работы состоялась на совместной научной конференции кафедры акушерства и гинекологии с курсом эндоскопической хирургии и

симуляционно-тренингового обучения Медицинского университета «Реавиз», кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 12.01.2022 г., протокол № 1.

Внедрение результатов исследования.

Полученные результаты исследования внедрены в программу практических занятий, лекционного курса кафедры акушерства и гинекологии с курсом ЭХ и СТО Медицинского университета «Реавиз», применяются в лечебно-диагностической работе гинекологических отделений ГБУЗ СО СГКБ №1 им. Н.И.Пирогова, ГБУЗ СО СГКБ № 2 им. Н.А. Семашко, многопрофильной клиники «Реавиз».

Личный вклад автора.

Автор принимал непосредственное участие в выборе направления исследования, клинико-лабораторном обследовании, сборе, обработке, и хранении биологического материала и лечении пациенток, а также в проведении анализа медицинской документации, статистической обработке и научном обобщении полученных результатов. Написание и публикация результатов работы выполнены автором лично.

Соответствие диссертации паспорту полученной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Работа выполнена согласно плану комплексной НИР медицинского университета «Реавиз» «Медико-социальные аспекты и патогенетические механизмы течения воспалительного процесса у пациентов разных возрастных групп на основе поведения структур клеточных и неклеточных тканей» (номер государственной регистрации 01201369440).

Степень достоверности результатов проведенного исследования.

Обоснованность и достоверность результатов данного исследования подтверждается достаточным объемом клинических и молекулярно-генетических методов исследования, однородностью выборки участников исследования, применением необходимых современных методов статистического анализа.

Публикация результатов исследования

По материалам диссертационного исследования опубликовано 16 печатных работ, из них 4 статьи в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК России, и 3 - в научных журналах единой базы данных Scopus, получено рационализаторское предложение на тему «Ступенчатая терапия ципрофлаксацином и метронидазолом у больных с сочетанными инфекционно-воспалительными заболеваниями матки и венозной системы таза в послеродовом периоде».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 124 страницах, состоит из введения и 4 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований), обсуждение результатов исследований, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 31 таблицами и 10 рисунками. Использованная литература включает 112 работ отечественных авторов и 67 источников зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПОСЛЕРОДОВОМ МЕТРОЭНДОМЕТРИТЕ

(обзор литературы)

1.1 Актуальность и современное состояние проблемы послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний матки.

Вопрос о послеродовых воспалительных заболеваниях матки остается актуальным для современного акушерства, что обусловлено их высокой частотой (5–26%) и ролью в структуре заболеваемости и смертности у родильниц [1,5,9,14,49,52,69,79,89,93,117]. Настоящий период времени характеризуется тем, что во всем мире послеродовые инфекции стоят на четвертом месте в структуре материнской смертности, а в странах со слаборазвитой экономикой септический шок после инфицированных абортов и родов, занимает одно из первых мест.

В последние годы в России растет количество септических осложнений после родов, и им принадлежит 4 место среди причин материнских смертей (2018 год - частота смертности от этой причины 9,1%). Значительное увеличение частоты оперативных родоразрешений в последние годы привело к заметному снижению перинатальной смертности, но одновременно вызвало рост инфекционных осложнений пуэрперия [38,52,64,108]. Использование антибактериальных препаратов в акушерских стационарах привело к снижению послеродовых воспалительных заболеваний. Но в последние 10 лет зарегистрирован рост послеродовых метроэндометритов (ПМЭ), в том числе и в связи с антибиотикорезистентностью [39,81].

Важно отметить, что истинную частоту распространения послеродового метроэндометрита в современной акушерской практике не всегда можно адекватно представить. Вышеизложенное связано с неправильной диагностикой и интерпретацией симптомов ПМЭ [8,10,60,65,89].

К развитию послеродовых заболеваний матки предрасполагают следующие факторы:

- высокая частота экстрагенитальных и генитальных заболеваний в том числе заболевания почек, легких, придатков матки, ожирение;

- инвазивные методы диагностики и лечения во время беременности, в родах и послеродовом периоде, как например, серкляж, ручное обследование полости матки после родов;

-хориоамнионит в родах, проведение экстренного кесарева сечения, особенно при полном открытии маточного зева, на фоне длительного безводного промежутка и большой кровопотери, отсутствие антибиотикопрофилактики;

Результаты последних исследований четко подтверждают факторырискаперечисленные выше.

D. Axelsson и соавт., провели анализ 795 072 родов и обнаружили, что реализация послеродового метроэндометрита чаще выявлена у женщин с железодефицитной анемией, при проведении ручного отделения плаценты и экстреннего абдоминального родоразрешения. Оказалось, что все вышеперечисленные факторы приводили также и к развитию воспалительных заболеваний мочевыводящих путей у родильниц [117].

В настоящее время послеродовой эндометрит и инфекция брюшной полости после кесарева сечения продолжают оставаться наиболее распространенными инфекционными осложнениями после родов. Это связано с большей частотой абдоминального родоразрешения у женщин групп высокого риска. В первую очередь это касается женщин с тяжелыми экстрагенитальнымизаболеваниями, а именно с заболеваниями кардиопульмональной, эндокринной, мочевыводящей систем, онкологическими заболеваниями ит.д..Часть этих женщин сами родились с иммунокомпроментированнной патологией, часть приобрела ее в течение жизни. Многие авторы описывают беременность и роды у женщин после трансплантации почек, сердца, в мировой литературе есть данные о деторождении у женщин с трансплантированной маткой [17,20,21,119,121,136,152]. Увеличение количества показаний к кесареву сечению со стороны плода также вносят свой вклад в развитие послеродовых метроэндометритов. Даже при выполнении планового абдоминального родоразрешения риск развития метроэндометрита в 3

раза выше по сравнению с самопроизвольными родами (соответственно 0,6 и 0,2 процента). Безусловно, для снижения этого риска предложена и внедрена антибиотикопрофилактика, а именно, за час до проведения операции пациентке нужно ввести однократно антибиотик широкого спектра действия[118]. Тем не менее, эти действия не всегда приводят к уменьшению риска послеродовых воспалительных заболеваний матки [113,146,150].

Известно, что для развития любого воспалительного процесса нужно и воздействие микробного фактора. В подавляющем большинстве случаев к возникновению ПМЭ ведут полимикробные ассоциации. Как правило, это сочетание анаэробной и аэробной флоры. Среди аэробов часто упоминаются бета – гемолитический стрептококк А, золотистый стафилококк, энтерококки, листерии, а также грамнегативные бактерии – *Klebsiella species,Pseudomona sspecies, Escherichia coli, Serratia species, Proteuss pecies.* Группу анаэробов чаще формируют *Peptococcus, Bacteroide sspecies, Fusobacterium species, Clostridium perfrigens*и другие патогены[108,137,151,154,168,176].

Всемирная организация здравоохранения относит *Escherichia coli,Streptococcus pneumoniae,Staphylococcus aureus* к приоритетным, ведущим микробным агентам. Эти патогены в процессе эволюционного развития приобрели устойчивость ко многим антибиотикам, что является на сегодняшний день очень значимой проблемой [116].

Среди возбудителей заслуживает внимания бета - гемолитический стрептококк группы А (БГСА). В настоящее время он считается наиболее значимым и агрессивным патогеном, способным вызвать развитие пуэрперального сепсиса. Если раньше, в прежние годы, инфекции, связанные с БГСА, считались внутрибольничными, то сейчас их считают внебольничными. Послеродовый метроэндометрит, вызванный этим возбудителем, характеризуется фебрильной лихорадкой и раннем дебютом заболевания. Как правило, симптомы послеродового метроэндометрита развиваются в первые 4 суток. Значимость БГСА обусловлена и тем, что среди беременных женщин частота его в 20 раз выше, по сравнению с небеременными [133] и в европейских странах ежегодно

идет рост случаев инфекций, вызванных БГСА [163]. Японские ученые при изучении причин материнской летальности обнаружили, что в 54,2% этиологической причиной сепсиса оказался БГСА [175]. Часто послеродовый метроэндометрит протекал с повышением температуры, миалгией, сыпью, фарингитом и головной болью. Оказалось, что очень важным является своевременная диагностика инфекционного процесса, так как отсрочка постановки диагноза почти в половине наблюдений(46%) привела к бактериемии, а у 8% родильниц – к перитониту. Авторы считают, что такая повышенная предрасположенность беременных женщинкбета-гемолитическому стрептококку связана с нарушением местного мукозального иммунитета и увеличением pH вагинального содержимого [133].

В настоящее время исследователи нередко описывают хламидии, микоплазмы и гонококки как причину развития послеродового метроэндометрита [59,67,79]. Среди иммуносупрессивных пациенток, а именно с ВИЧ инфекцией, подтверждена вирусная этиология ПМЭ. В этих наблюдениях наряду с бактериальными агентами выявлены цитомегаловирус, вирус простого герпеса[73,120].

У женщин, которые были выписаны из родильного дома, послеродовый эндометрит наиболее часто развивается через 7 дней после родов [74].

Согласно литературным данным,клиника метроэндометрита, описывается следующими признаками: повышение температуры, озноб,тахикардия, тазовая боль, матка мягкой консистенции,гнойные и гноевидные бели, недомогание, слабость, головные боли. Послеродовой лихорадке придается важное значение и обязательно проводится анализ других возможных причин повышения температуры. Лихорадку после родов нужно учитывать при повышении температуры >38 °C, в течение 2 дней в первые десять дней пуэрперия [162,178].

При исследовании гемограммы при послеродовых метроэндометритах выявляются выраженный или умеренный лейкоцитоз, увеличение количества нейтрофилов и палочкоядерных форм, снижение гемоглобина и эритроцитов. Лейкоцитоз может не иметь важного диагностического значения в первые дни

после родов. Более информативным при развитии гнойно-септического осложнения является повышенные показатели уровня лактата [120].

При проведении влагалищного исследования важно оценить состояние послеродовой матки: положение, размеры, консистенцию, болезненность при пальпации, подвижность [13]. Исследователи при послеродовом метроэндометрите как правило обнаруживают шейку матки с налетом фибрина, увеличенную, болезненную и пастозную матку, а также гноевидные лохии [6].

Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ № 15-4/10/2-728 от 06.02.2017, регламентируют три формы послеродового метроэндометрита: классическую, абортивную и стертую. Классическая форма развивается в первые пять суток после родов, абортивная – на 2- 3- 4 сутки, стертая- как правило с 5 по 7 сутки [12].

Следует подчеркнуть, что диагноз метроэндометрита после родов является клиническим и для его постановки нужно провести лабораторные (клинический и биохимический анализысыворотки крови, посевы на флору из полости матки и сыворотки крови) и инструментальные исследования [6].

Кроме традиционного бимануального исследования обязательно проведение эхографии органов малого таза.

Ультразвуковое исследование органов малого таза обязательно проводится каждой родильнице с целью оценки состояния полости послеродовой матки, наличия сгустков крови, остатков плодных оболочек и последа. Обязательно оценивается миометрий, сосуды матки и придатки матки. Наличие шовного материала в полости матки, остатков оболочек, последа, сгустков крови позволяет своевременно решить вопрос о проведении гистероскопии [4].

В соответствии с национальными российскими рекомендациями, гистероскопия на настоящий момент является одним из значимых методов диагностики и лечения, так как одновременно врач может одновременно проводить и лечебные процедуры (введение антисептиков, промывание полости матки). Признаками, указывающими на наличие ПМЭ, при проведении гистероскопии являются:расширение полости матки, наличие сгустков крови,

фибриновый налет и множественные петехиальные кровоизлияния на стенках матки [179].

Как указано выше, лабораторная диагностика предусматривает микробиологическое исследование крови пациентки,вагинального и маточного содержимого. Следует отметить, что культуральное исследование содержимого полости матки остается важным методом диагностики несмотря на некоторые небольшие проблемы в получении неконтаминированного образца при взятии вагинальным способом. Очень важно также исключить гонококковую, хламидийную и микоплазменные инфекции. Современные методики микробиологического исследования позволяют достаточно быстро верифицировать возбудителя и своевременно назначить этиотропную антибактериальную терапию [22,23,24,40,45,90].

Согласно публикациям нет четкой позиции врачей акушеров-гинекологов о необходимости бактериологического исследования крови пациенток с послеродовыми метроэндометритами, так как до 45% наблюдений кровь остается стерильной [138]. За рубежом оно считается дорогостоящим исследованием и назначается по показаниям. Locksmith G.J. и Duff P. показали, что в любом случае антибактериальная терапия назначается до получения результата бакпосева, поэтому они не видят смысла в проведении этого исследования. Другие авторы считают, что культуральное исследование крови необходимо, особенно у родильниц с иммуносупрессией и с развитием септического процесса. Кроме того, при положительной гемокультуре антибактериальная терапия проводится в других режимах.

Важно подчеркнуть, чтоуженщинперенесших послеродовые метроэндометриты в дальнейшем могут быть хронические тазовые боли, внематочная беременность, хронический эндометрит и бесплодие. Все вышеперечисленное указывает не только на медицинскую, но и на социальную значимость этой проблемы [56,66,68,90,97,106].

Таким образом, проблема пуэрперальных воспалительных заболеваний матки сохраняет свою актуальность и в настоящий момент.

1.2 Значение иммунной системы в генезе гнойно-воспалительных заболеваний матки в послеродовом периоде

Многочисленные исследования посвящены проблеме патогенеза гнойно-воспалительных заболеваний матки в пуэрперальном периоде, и особенно, исследованию иммунных нарушений при данной патологии. Все физиологические процессы вовремя беременности направлены на обеспечение роста и развития внутриутробного плода. Но гормональная перестройка организма одновременно приводит к снижению иммунитета беременной и соответственно снижает устойчивость ее организма к инфекционным агентам [110]. Безусловно, для реализации послеродового септического процесса и необходимы эти условия, связанные с развитием длительной иммунодепрессии, какой и является беременность [23,29,31,50,63,125].

Отсутствие сопутствующих тяжелых генитальных и экстрагенитальных заболеваний, очагов хронического воспаления, микробной антибиотикорезистентности и молодой возраст пациентки считаются факторами, обеспечивающими более благоприятное течение и выздоровление от послеродового сепсиса [23,24,33,42,48,102,153].

Лучшей иллюстрацией нормального хорошего иммунного ответа организма является его способность защищаться от микробных патогенов, а воспаление относят к наиболее важным клеточным реакциям врожденного иммунитета. Известно, что первоначальный ответ организма на инфекцию в нормальных условиях инициирует провоспалительный статус. При этом происходит выработка провоспалительных молекул как ИЛ-1,ИЛ-6, ФНОα и др..Для нормализации провоспалительной реакции в организме параллельно секретируются противоспалительные цитокины (ИЛ-4,ИЛ-10 и др.) [102,105,158,167].

Цитокины оказывают свое действие не только местно, но и на системном уровне. Эти молекулы регулируют развитие защитных реакций с участием эндотелия, клеток крови и соединительной ткани, формируют типичную воспалительную реакцию [169]. При развитии системного

воспалительногоострофазного ответа цитокины оказывают влияние практически на все органы и системы организма. Они вызывают снижение аппетита, подъем температуры, увеличивают синтез белков острой фазы и системы комплемента [130].

При инвазии микроорганизмов идет активация альтернативного пути системы комплемента. Белки системы комплемента активируются чтобы стать протеолитическими ферментами. Таким образом формируется ферментный каскад, приводящий к диссеминации инфекции. Самыми важными компонентами системы комплемента являются С3а и С5а. Они стимулируют из тучных клеток освобождение гистамина, повышают сосудистую проницаемость и обеспечивают вазодилатацию. С5а обладает еще и большим хемотаксическим стимулом для моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов крови. Изучению системы комплемента при послеродовых септических заболеваниях посвящены работы отечественных авторов, которые показали уменьшение активности комплемента при этой патологии[25,33,34,91,109,153,164].Ковчужная И.Ю. (2010) в своих исследованиях указывает на снижение уровня комплемента С3 и преальбумина в крови и в вагинальном содержимым у женщин с послеродовым метроэндометритом [51]. Автор объясняет полученные данные супрессией локального и системного иммунитета.

Многие авторы считают, что беременным и родильницам присуще состояние вторичной иммуносупрессии. Иммуносупрессивное состояние беременной является с одной стороны необходимой приспособительной реакцией для вынашивания плода, с другой – ведет к большей восприимчивости к инфекциям [110].

Иммунный статус беременных, как правило, характеризуется снижением как гуморального, так и клеточного иммунитета, что подтверждается данными литературы. Изменение какклеточноготак и гуморального иммунитета у беременных и родильниц создает условия для быстрой активации условно-патогенной микрофлоры[45,92,95,137,148,156].

Некоторые авторы отмечают в основном поражение Т-лимфоцитов, а именно описывают Т-лимфоцитопению, нарушение соотношения Т-хелперов исоответственно Т-супрессоров, значимое снижение количества гамма - интерферона. Исследователи также выявили уменьшение количества сывороточных иммуноглобулинов и увеличение активности фагоцитов [67,146].

Касабулатов Н.М. (2006) указывает на зависимость тяжести клинического течения послеродового метроэндометрита от степени иммунологических нарушений[45]. Автор констатирует, что при тяжелом пуэрперальном эндометрите отмечается снижение как абсолютного, так и относительного количества всех популяций лимфоцитов. После проведения санации полости матки им было обнаружено не только снижение ее микробной обсемененности, но и увеличение количества Т-хелперов и иммунорегуляторного индекса почти в 1,5 раза. Вышеизложенное демонстрирует, что преобразование и снижение возможностей иммунной системы зависит и от длительности ее напряжения в связи с воспалительным процессом в матке. При этом усугубляется иммуносупрессивное состояние, которое может привести к развитию новых очагов инфекции[110].

Ряд авторов указывает на увеличение частоты инфекционных осложнений после кесарева сечения у родильниц и их связь с дефицитом иммуноглобулинов G и A, увеличением иммуноглобулинов класса M, циркулирующих иммунных комплексов. Повышенная продукция иммуноглобулинов класса M является наиболее ранним ответом организма на активизацию микробной флоры, затем она сменяется гиперпродукцией иммуноглобулинов класса G. При тяжелых формах послеродового метроэндометрита некоторые исследователи отмечают угнетение продукции иммуноглобулинов класса G. Кроме изменения соотношения иммуноглобулинов, Селихова М.С. (2013) описывает сдвиги в количестве лейкоцитов, циркулирующих иммунных комплексов, содержании Т- и В – лимфоцитов, фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа [89]. Автор делает вывод о сниженной иммунной реактивности, недостаточности клеточного звена иммунитета и перенапряжении гуморального звена иммунитета. Все

вышеизложенное, может проявляться стертостью клинических проявлений метроэндометрита после родов.

Состояние иммунной защиты, безусловно, имеет важное значение в реализации инфекционного процесса в послеродовом периоде. Большую роль в данном процессе играют цитокины, являющиеся посредниками в развитии воспалительных и иммунных реакций [41,46]. В настоящее время в литературе приводятся различные данные по содержанию этих молекул при ПМЭ, а вопросы патогенеза, диагностики и лечения ПМЭ постоянно обсуждаются [32,99].

Г.Т.Сухих и соавт. проводили исследование цитокинов (ИЛ-1,ИЛ-6,ФНОα) как в сыворотке крови родильниц, так и в лохиях[67]. Авторами была выявлена прямая сильная корреляционная связь между содержанием этих молекул и риском развития послеродового эндометрита. Некоторые исследователи определяли уровень ИЛ-1,ИЛ-8,ФНОα в сыворотке крови у родильниц на 1 сутки и на 7 сутки послеродового периода, как у здоровых родильниц, так и у женщин с ПМЭ. Их работы подтвердили сильную корреляцию между содержанием этих цитокинов и тяжестью пуэрперального эндометрита [159,161,173].

Е.И.Барановская и соавт.(2011г.) изучали при невынашивании беременности уровни интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли-α[84]. Авторы обследовали 87 женщин во время беременности и в первые сутки после спонтанно начавшихся самопроизвольных родов одним плодом: 45 пациенток, родивших преждевременно в сроке 24—36 недель, 42 женщины, родившие в физиологический срок. Е.И.Барановская и соавт. показали, что изменение концентрации цитокинов ассоциировано со сроком гестации к началу родов и особенностями их течения. Высокая концентрация ФНОα наблюдается при недонашивании беременности (p=0,03), а также при безводном промежутке более 7 ч (p=0,02) независимо от срока гестации. Низкий уровень ИЛ-10 выявлен при родах в срок (p=0,03). При высокой концентрации ИЛ-10 установлено удлинение продолжительности родового акта свыше 8 ч (p=0,05), но при преждевременных родах с длительным, более 12 ч, безводным промежутком уровень содержания ИЛ-10 снижается (p=0,045). Снижение концентрации ИЛ-10 было установлено

при урогенитальной инфекции (p<0,05), в том числе при ее сочетании с воспалением последа. Учитывая выявленные низкие концентрации цитокина при преждевременных родах с длительным безводным промежутком, автор предположил патогенетическую связь недонашивания беременности с внутриматочной инфекцией[84].

В. Т. Долгих, С. В. Баринов, Е. С. Блауман, Л. Д. Попова, Д. Г. Новиков (2019г.) изучали закономерности течения инфекционного процесса у пациенток с послеродовым эндометритом и оценивали патогенетическую значимость микробиоты в развитии системного воспалительного ответа[85]. Обследовано 30 женщин с физиологическим течением пуэрперия (контрольная группа) и 80 женщин с послеродовым эндометритом (основная группа). Оценивали интерлейкина-1β (ИЛ-1β), фактора некроза опухоли альфа (ФНОα) и противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 (ИЛ-10). В ходе исследования автором было установлено, что исследование микробного пейзажа матки женщин при послеродовом эндометрите выявило преобладание условно-патогенной микрофлоры в лохиях. Выявлено, что увеличение продукции ИЛ-1β,ФНОα, ИЛ-10 у женщин с пуэрперальным эндометритом сопровождается усилениемактивности фагоцитов. В 1-е сутки пуэрперального периода значимых различий уровней ИЛ-1β, ИЛ-10 и ФНОα в крови у женщин сравниваемых групп не имелось. Вместе с тем, повышение уровня ИЛ-1β в крови женщин через сутки после родов свидетельствует о высокой патогенности и антибиотикорезистентности микроорганизмов. Через 5 суток исследователи отметили значительное повышение этих цитокинов у родильниц с пуэрперальным эндометритом (ИЛ-1β – увеличился в 29 раз, ИЛ-10 – в 12 раз,ФНОα – в 1,2 раза). Была обнаружена прямая средней силы корреляционная связь между повышением уровня лейкоцитов и ИЛ-1β в крови на 5-е сутки ($\tau = 0{,}529150$; $\rho = 0{,}691764$) ($p < 0{,}05$). Авторы сделали вывод, что определение уровня ИЛ-1β в крови к 5-м суткам в дальнейшем может быть полезно для разработки критериев тяжести течения послеродового эндометрита[85].

Большое количество публикаций посвящено возбудителю заболевания, его количеству и его вирулентным свойствам. Повреждение организма бактериальными агентами зависит и от их способностей продуцировать токсины и проникать в ткани. Многие патогенные микрорганизмы обладают генами вирулентности. Среди бактерий могут распространяться бактериофаги и плазмиды, которые могут закодировать различные факторы, как например, антибиотикоустойчивость и токсичность. Плазмиды способны трансформировать не патогенные бактерии в вирулентные и антибиотикорезистентные, что безусловно создает трудности в лечении больных. Многие микроорганизмы обладают чувством кворума или коллективным чувством, образуют биопленки, что помогает им справиться с защитными силами организма человека. Все вышесказанное очень актуально для послеродового периода, особенно после оперативного абдоминального родоразрешения. В этой ситуации биопленки могут формироваться не только на шовном материале в полости матки, но и на внутривенном и мочевом катетерах. Некоторые микробы могут продуцировать факторы, не дающие возможность распознать их Т-лимфоцитами. Ряд других микроорганизмов способен уклоняться от факторов врожденного иммунитета. В этом случае бактерии избегают своего уничтожения компонентами системы комплемента. Часть бактерий продуцирует токсичные белки, поражающие фагоциты, и уменьшают продукцию активных форм кислорода. Перечисленные факторы могут стать причинами возникновения и тяжелого течения ПМЭ [174].

Известно, что послеродовый эндометрит часто вызывается условно-патогенной аутофлорой.

Микробные агенты стимулируют иммунный ответ, который может быть направлен не только против патогена, но и против собственных тканей человека. Кроме этого,состояние входных ворот инфекции, иммунный статус женщин, система врожденного иммунитета имеют также важное значение [13,35,83,135,141].

Много работ опубликовано по изучению Толл-подобных рецепторов (Toll-likereceptors, TLR), отвечающих за продукцию выработку хемокинов,

провоспалительных цитокинов, и других молекул с реализацией последующей воспалительной реакции [13]. Толл-подобные рецепторы определяют как неспецифическую, так и специфическую ответную реакцию организма. Известно, что структура мембран микроорганизмов, в том числе и вирусов, распознается TLR[27,47]. Самборская Н.И. (2014) в своей работе показала, что для развития ПМЭ важными и значимыми факторами риска являются снижение уровней мРНК Toll-likereceptors 4 и 5, а также уровня NF-kB при доношенной беременности[88]. Эти изменения авторы связывают со статусом врожденного иммунитета и предлагают своевременно начинать антибактерильную терапию. Они также подтверждают, что при ПМЭ наблюдается иммуносупрессия, которая ведет к быстрому распространению микробного агента [88].

В отечественной и зарубежной литературе большое количество статей посвящено изменениям в системе гемостаза при послеродовой инфекции. Процессы воспаления и коагуляции тесно взаимосвязаны и взаимно стимулируют друг друга. Безусловно, они играют значимую роль в генезе пуэрперального эндометрита. Воспаление увеличивает продукцию некоторых факторов коагуляции, усиливает тромбообразование и также увеличивает протромботическую активность эндотелия. Такой продукт каскада свертывания крови как тромбин с участием специфических рецепторов усиливает воспаление. Активация этих рецепторов запускает некоторые ответные реакции, которые индуцируют воспаление, а именно: продукцию цитокинов, хемокинов, простогландинов, Р-селектина. В свою очередь, эти процессы усиливают мобилизацию лейкоцитов и другие воспалительные реакции. Таким образом, коагуляция и воспаление могут сформировать порочный круг.

Активация эндотелия и соответственно выброс провоспалительных цитокинов приводят к вазодилятации, повышению сосудистой проницаемости и тромбозу микроциркуляторного русла. У половины пациентов с сепсисом нарушение коагуляции может привести к развитию ДВС- синдрома. Прокоагулянтная тенденция при септическом процессе усугубляется уменьшением кровотока в тканях, стазом, что приводит к органной гипоперфузии.

Септическое состояние, как правило, сопровождается гипергликемией и инсулинорезистентностью. Такие цитокины как ФНОα и ИЛ-1 усиливают глюкогенез.Сдругойстороныпровоспалительные цитокины угнетают продукцию инсулина и усиливают инсулинорезистентность. Гипергликемия может привести к снижению функциональных свойств нейтрофилови соответственно снизить их бактерицидные свойства. Исходя из вышеизложенного становятся понятны современные подходы к лечению пациенток с пуэрперальными инфекционными осложнениями. Стандарты терапии включают в себя не только антимикробные средства, но и инсулинотерапию при гипергликемии и низкомолекулярные гепарины при гиперкоагуляции. [115,140,171].

Кроме системы гемостаза в воспалительный ответ вовлечены система комплемента и система кининов. Активированный фактор Хагемана инициирует систему кининов, фибринолитическую систему, а также системы коагуляции и комплемента. В свою очередь каллекреин может активировать фактор Хагемана.

Таким образом, материнская иммунная толерантность, сопутствующие фоновые генитальные и экстрагенитальные заболевания, осложненное течение родов, увеличение микробов с вирулентными свойствами, их уклонение от иммунной системы могут привести к быстрой реализации послеродового септического заболевания матки.

1.3. Исследование генетического полиморфизма цитокинов при различной акушерско-гинекологической патологии

Генетическим полиморфизмом считают генетическую вариабельность, лимитированную только одним видом. Геномы всех людей различны, за исключением однояйцевых близнецов. Генетические полиморфизмы(ГП)могут быть качественными и количественными. Накоплены данные о влиянии полиморфизма генов цитокинов на состояние иммунной системы. В ряде исследований предполагается роль полиморфизма отдельных генов цитокинов на развитие и характер течения воспалительного процесса, а также их влиянии,

наряду с патогенностью микроорганизма, на баланс про - и противовоспалительного ответа [34,43,44,57,72,132,142].

Интерлейкин-10 относится к противовоспалительным цитокинам. Он является антагонистом провоспалительных цитокинов, способен подавлять лихорадку, подавляет экспрессию интерферона Th1-клетками, антигенов МНС 2 класса. ИЛ -10тормозит ответ Т-клеток на антигены, снижает секрециюИЛ-6 и ФНОα, стимулирует продукцию Ig E. [41,112].

ФНОα- фактор некроза опухоли – альфа или кахексин, продуцируется в основном макрофагами. Важная функция этого цитокина заключается в оказании влияния на эндотелий сосудов, лейкоциты и фибробласты. Он также запускает системную воспалительную реакцию за счет активации эндотелия. Свойства ФНОα связаны с его противоопухолевой и провоспалительной активностью, способностями вызывать апоптоз, стимулировать ангиогенез, активировать фагоцитоз и моноциты [144].ФНОα оказывает влияние на пролиферацию, дифференцировку и гибель различных клеток, воспалительные реакции, врожденный и приобретенный иммунитет. Чрезмерный, неконтролируемый синтез ФНОα играет роль в развитии септического шока [86,96,112]. Кроме этого, он может путем активации фибробластов продуцировать молекулы адгезии (ICAM), что ведет к увеличению миграции лейкоцитов к очагу воспаления. ФНОβ (лимфотоксин) продуцируют Т- и В-лимфоциты, он является медиатором воспаления, повреждает клетки, вызывая апоптоз.

Изучение системы цитокинов помогает понять роль различных молекул в формировании воспалительного процесса и составить суждение о прогнозе заболевания. Роль цитокинов и их генетических полиморфизмов исследовалась при различной патологии в акушерстве и гинекологии.

Нередким изменением конфигурации генов цитокинов является полиморфизм единичных нуклеотидов (single nucleotide polymorphism, SNP). Важным признаком этих полиморфизмов считается их зависимость от факторов среды обитания (зона проживания), так и особенностей человеческого организма (например - этническая принадлежность). Генетические полиморфизмы, по

мнению Ходжаевой З. С. и соавт. (2012г.), влияют на иммунный ответ организма и особенности течения воспалительного заболевания[28,54,104].

N. M. Jones и соавт. (2010) исследовали взаимосвязь между полиморфизмом генов ФНОα/G238A, ФНОα/G308A, и ИЛ-1β (C3954T), преждевременными родами и бактериальными вагинозами[142]. Они констатировали, что риск реализации бактериального вагиноза в 1,5 раза связан с наличием отрицательной аллели ФНОα-238. При наличии этих изменений в данной аллеле и 4 и более баллов по шкале Ньюджента достоверно повышается риск развития преждевременных родов[142].

Ряд авторов указывает, что с преждевременные роды чаще встречаются у женщин с полиморфизмом гена ИЛ-6 (174C/G)[124].

Панфилова О.Ю. (2012г.) опубликовала данные, что генетическая тромбофилия в 92% случаев обнаружена у женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты в анамнезе[72]. У этих женщин была высокая частота полиморфизма провоспалительных цитокинов, а именно: ИЛ-1β (31T/C) – у 58%, ИЛ-6 (174G/C) – у 84%, ФНОα(308G/A) – у 48% пациенток. Кромеэтого обнаружены полиморфизмы генов MTHFR (C677T) -52% наблюдений, фибриногена (455G/A) - 18%, PAI-1 (675 4G/4G) - 48% [72].

Гордеева Л.А. соавт. (2017г.) изучали ассоциации полиморфизма генов цитокинов ИЛ-1β(rs1143634), ИЛ-1-RN(VNTR, интрон 2), ИЛ-4 (VNTR, интрон 3), ФНОα(rs1800629, rs361525), ИЛ-6 (rs1800795) и ИЛ-10 (rs1800896) у женщин с невынашиванием беременности[11]. Невынашивание беременности часто ассоциируется с воспалительными заболеваниями матки. Как показало это исследование ассоциации полиморфизма генов ИЛ-1β, ИЛ-1-RN, ИЛ-10 и ФНОαу женщин с невынашиванием беременности отсутствовали. Обнаружены статистически значимые ассоциации аллеля 2R гена ИЛ-4 с невынашиванием беременности у женщин и аллеля G гена ИЛ-6 с тремя и более самопроизвольными выкидышами в анамнезе [11].

Бурменская О.В.(2014г.) опубликовала результаты исследования, посвященного генетическому полиморфизму цитокинов ФНОα и TGF-β1 при

воспалительных заболеваниях органов женской репродуктивной системы, и показала их значимость[16].

Демура Т.А. (2014) охарактеризовала генетические особенности цитокинов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани при пролапсах женских тазовых органов[35]. Работы Хамадьяновой А.У. (2014) показали связь между полиморфизмом гена ИЛ-1β (-3539C>T) и развитием хронического сальпингоофорита[101].

Ряд исследователей (Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Вовкочина М.А., Морданов С.В., Александрина А.Д. (2021г)) [71]указывает на отсутствие роли полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ в формировании эндометриодных кист яичников. Другие авторы (Филипенкова Т.Е., Щербакова Л.Н., Балацкий А.В., Самоходская Л.М., Панина О.Б. (2021г.)) подчеркивают, что у пациенток с носительством аллелей A (rs2285052) и T (rs243865) гена MMP2 статистически значимо чаще выявлялись качественные нарушения кровотока на уровне мелких сосудов, выражавшиеся в обеднении сосудистого рисунка эндометрия и субэндометриальной зоны, что может приводить к отсутствию наступления беременности [70].

В настоящее время исследования, изучающие взаимосвязи между акушерско-гинекологическими заболеваниями и полиморфизмом генов цитокинов продолжаются. Изучение SNPгенов цитокинов на настоящий момент не теряет значимости. Важно еще раз подчеркнуть, что генетическая диагностика проводится один раз в жизни. Исследование генетических полиморфизмов дает возможность прогнозировать реализацию заболеваний задолго до их возможного развития. Мы полагаем, что изучение генов цитокинов, возможно и других молекул, как маркеров различной патологии в акушерстве и гинекологии представляется перспективным и актуальным, что и побудило нас провести данное исследование.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика родильниц с физиологическим и осложненным метроэндометритом течением пуэрперального периода

Работа выполнена в Самарском медицинском университете «Реавиз»(ректор – доктор медицинских наук, академик РАМТН, лауреат губернской премии в области науки и техники, почетный работник высшего профессионального образования Минобрнауки РФ, вице-президент Российской Ассоциации гериатров и геронтологов, профессор -Н.А.Лысов) на кафедре акушерства и гинекологии с курсом эндоскопической хирургии и симуляционно-тренингового обучения Частного учреждения образовательной организации высшего образования Медицинского университета «Реавиз» (заведующая кафедрой - доктор медицинских наук, профессор Е.П. Шатунова). Клинические исследования проводились на базе родильного отделения №20 и гинекологических отделений №14,19, патоморфологические - на базе патологоанатомического отделения № 27 СГКБ ГБУЗ №1 имени Н.И. Пирогова (главный врач – к.м.н. А.В. Вавилов), родильного отделения №2 СГКБ ГБУЗ №2 имени Н.А. Семашко(главный врач – Я.З. Резников),иммунологические – на базе НИИ «Института экпериментальной медицины и биотехнологий» ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (директор-д.б.н., доцент Л.В.Лимарева).

С целью уточнения роли инфекционно-воспалительных факторов в структуре многих причин, приводящих к развитию послеродового метроэндометрита, мы проанализировали социально-демографические и медико-биологические особенности 138 женщин с осложненным и физиологическим течением послеродового периода на основании результатов анкетирования, проведенного в соответствии со стандартным алгоритмом сбора жалоб и анамнеза. Все пациентки подписали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании и на публикацию результатов в научных статьях.

Все родильницы были разделены на 2 группы: 1 группа (основная) – 113 пациенток с послеродовыми метроэндометритами**,** развившимися после самопроизвольных родов и операции кесарева сечения. В зависимости от характера клинических проявлений основную группу мы разделили на 2 подгруппы: 1а –тяжелое течение ПМЭ (73 пациентки) и 1б – легкое течение ПМЭ (40 пациенток). К тяжелой форме ПМЭ мы относили пациенток с несостоятельным швом на матке после операции кесарева сечения и развитием метротромбофлебита.

2 группу (группу сравнения) составили 25 здоровых родильниц, не имевших в анамнезе гинекологических заболеваний, либо других хронических болезней, влияющих на состояние иммунного статуса.

Критериями включения в основную группу были клинические и лабораторные данные, позволяющие подтвердить диагноз «послеродовый эндометрит»: послеродовый период, не превышающий 42 дня; повышение температуры тела у родильниц до субфебрильных и фебрильных цифр; болезненность матки при пальпации; субинволюция матки по УЗИ; гнойные лохии. Диагноз ПМЭ поставлен на основании критериев, рекомендованных клиническими рекомендациями «Септические осложнения в акушерстве» от 06.02.2017г. и клиническими рекомендациями «Послеродовый эндометрит» №КР118от 2016г.

Критерии исключения для проведения иммунологических исследований: инфекционные генитальные и экстрагенитальные заболевания; доброкачественные и злокачественные опухоли у родильниц; тяжелые формы экстрагенитальных заболеваний, системные аутоиммунные заболевания матери, преэклампсия, многоплодные беременности, беременности после экстракорпорального оплодотворения. Изучение акушерского и гинекологического анамнеза, паритета, оценка частоты выявления гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, результаты обследования свидетельствовали о том, что группы женщин были сходны по данным признакам.

2.2 Методы исследования

2.2.1. Общеклинические методы исследования.

Нами изучены данные анамнеза родильниц, включающие: возраст, профессиональную принадлежность, состояние менструальной функции, паритет, перенесенные и сопутствующие соматические, хирургические и гинекологические заболевания. Мы отмечали особенности течения гестации и родов, длительность родов, объем кровопотери и течение послеродового периода.

Клиническое обследование проведено в соответствии с клиническим протоколом « Септические осложнения в акушерстве» от 06.02.2017г. №15-4/10/2-278, клиническими рекомендациями «Послеродовый эндометрит» от №КР118 от 2016г., приказом МЗ РФ от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология» и с действующим на тот период времени приказом МЗ РФ № 572н от 01.11.2012г. (клинический анализ крови, гемостазиограмма, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, бактериоскопическое исследование содержимого влагалища при поступлении в родильное отделение).

2.2.2. Микробиологические исследования

Для бактериологического исследования лохий материал забирали стерильным ватным тампоном после обнажения шейки матки стерильным гинекологическим зеркалом сразу после поступления и до вагинального осмотра и начала антибиотикотерапии. Тампон вводили непосредственно в цервикальный канал на глубину 2-3 см, затем помещали его в пробирку с жидкой питательной средой (1% сахарный бульон). Второй тампон с материалом помещали в герметичную транспортную среду КэриБлэйр для бактерий-анаэробов. Затем эти пробирки с питательной средой помещали на сутки в термостат при 37°С, с последующим проведением посевов на среду Сабуро и 5% кровяной агар. Посевы инкубировали в термостате при 37°С в течение двух суток. Идентификацию микробных культур проводили по морфологическим и культуральным свойствам.

Для анаэробов посевы с транспортной среды выполняли, не более чем через 2 часа после забора материала, на среду Wilkins-Chalgren (производства OXOID-Limited, England). После инкубации в течение 5 суток в анаэростате проводили идентификацию микроорганизмов.

После выделения чистой культуры микроорганизмов далее проводился анализ на чувствительность к антибиотикамна среде Мюллера-Хилтона диско-диффузионным методомс использованием наиболее широко применяемых в практике антибактериальных препаратов.

2.2.3.Патоморфологические исследования

Для гистологического исследования последов и соскобов из полости матки материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, заливали в парафин. После этого готовили срезы толщиной 5-7 мк с последующей их окраской гематоксилин – эозином. Микропрепараты исследовали приувеличении х90при помощи световой микроскопии (Zeiss, Германия). Всего нами направлено и изучено 14 операционных макропрепаратов (матка с маточными трубами), 49 метроаспиратов и соскобов из полости матки, 138 последов.

2.2.4. Иммунологические исследования.

Оценку цитокинового статуса проводили на основании определения сывороточного уровней продукции цитокинов ИЛ-10, ФНОα. Использовались иммуноферментные тест-системы производства ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» (Новосибирск), основанные на принципе «сэндвич»-метода с использованием пары моноклональных (мАТ) и поликлональных (пАТ) антител. Результаты реакции ИФА регистрировали с помощью ИФА-анализатора фирмы «Униплан» (Россия, Москва) при длине волны 450 нм. Концентрацию цитокинов в исследуемых пробах определяли по оптической плотности образца с помощью построения калибровочных кривых.

Для определения сывороточных уровней цитокинов ИЛ-10 и ФНОαнами производилось взятие периферической крови в пластиковые вакуумные пробирки

«Vacuette»cClotActivator. Не позднее чем через 30 минут после взятия образца, кровь без антикоагулянта центрифугировали при режиме 400 gв течении 10 минут. Полученную сыворотку помещали в стерильные пластиковые пробирки «Эппендорф» и хранили при температуре минус 36^0С градусов до проведения анализа. После чего в сыворотке крови определяли уровни цитокинов.

Для определения полиморфизмов цитокинов забор буккального эпителия осуществлялся не раннее, чем через час после еды, питья, а также курения. Конец ватной палочки прислоняли к внутренней стороне щеки и вращали в течении10 секунд с небольшим нажимом. Палочку высушивали на воздухе при комнатной температуре в течение трех часов, после чего упаковывали в герметичный пакет для транспортировки. Геномная ДНК выделялась набором «Комплекта регентов для экспресс-выделения ДНК из буккального соскоба» (НПФ «Литех»).Вкомплект входил раствор А -30 мл, раствор В -3 мл. Аликвоты ДНК хранились при минус 36 ^{0}С.В пробирки на 1.5 мл вносилось по 300 мкл Раствора А, в них помещали палочки с буккальным соскобом ватным тампоном вниз, после его вортексировали 10 секунд , осаждали капли на микроцентрифуге, после чего помещали пробирки в прогретый до 99 градусов термостат на 5 минут. После того как пробирки достали из термостата, пинцетом были извлечены палочки. К оставшемуся в пробиркераствору добавляли 30 мкл раствора В, вортексировали также 10 секунд и затем центрифугировали в течение 2-х минут при 13 тыс.об./минуту.Супернатант содержит ДНК для анализа. Для определения полиморфизмов цитокинов ФНОα(G-308A) и ИЛ-10 (G-1082A) использовали тест-системы НПФ «Литех» с электрофортической и флуоресцентной детекцией результатов соответственно. При использовании набора с электрофоретической детекцией результатов (ФНОαG-308A) амплификацию проводили на термоциклере T100 (Biorad, США), детекцию на трансиллюминаторе TCP-20.MC (VilberLourmat). При использовании набора с флуоресцентной детекцией результатов (ИЛ-10 G-1082A) амплификацию и детекцию проводили на амплификатореDTlite (ООО «ДНК-Технология», Россия).

2.2.5. Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование матки и ее придатков проводили на 3-е сутки после родов на аппарате «Toshiba SSD-220 с частотой датчика 3,5 и 5,0 МГц в режиме двухмерной визуализации по трансабдоминальной и трансвагинальной методике. Определяли размеры матки, полости матки, эндометрия, состояние шва на матке после операции кесарева сечения, состояние маточных труб, капсулы и паренхимы яичников, наличие объемных образований в проекции яичников и выпота в малом тазу.

После измерения стандартных ультразвуковых параметров гистерометрии (длина, ширина, передне-задний размер) рассчитывали объем послеродовой матки по формуле А.Н.Стрижакова и соавт. (2004)

- V=0,5236*A*B*C;

где А – длина тела матки, В – ширина и С – переднезадний размер, 0,5236 постоянный коэффициент [38].

2.2.6.Статистическая обработка полученных результатов

Статистически анализ полученных данных проводился на персональном компьютере Windows 10.0. В качестве программного обеспечения использовался пакет модулей для статистической обработки данных программы STATISTICA64 bit for Windows, а также статистических функций программы Microsoft OfficeExcel 2017.Статистические методы включали определение среднего арифметического значения выборки (M), среднего квадратичного отклонения(σ), ошибки репрезентативности (m).

Было выполнено вычисление min числа наблюдений для получения достоверного результата по формуле: $n = \frac{t^2 \times P \times q}{\Delta^2}$.

Проверка на нормальное распределение. Учитывая нормальное распределение данных, определение достоверности различий между качественными показателями было выполнено с использованием t-критерия Стьюдента и χ2Пирсона.

При отличном от нормального характера распределении использовали непараметрические тесты Манна-Уитни, Н-тест по методу Краскела-Уоллеса. Для определения статистической значимости различий частот аллелей и генотипов в группах больных применялся критерий χ2Пирсона и метод Фишера. Исследование взаимосвязей осуществляли с помощью корреляционного анализа Спирмена. Вычисления производили с помощью программы на сайте medstatistic.ru.

Различия в частотах считали статистически значимыми при уровне значимости $p<0,05$**,** $p<0,01$ (95% уровень значимости).

Таблица 1-Общий объем проведенных исследований

№	Материалы и методы исследования	Количество обследо-ванных	Количество параметров	Общее количество определений
1	Клиническое обследование	138	1	138
2	Анализ соматической и генитальной патологии	138	31	4278
3	Общий анализ крови	138	13	1794
4	Общий анализ мочи	138	6	828
5	Биохимические тесты	138	13	1794
6	Мазок содержимого влагалища на степень чистоты	138	1	138
7	Посев содержимого цервикального канала на флору и чувствительность к антимикробным препаратам	113	1	113
8	Концентрация цитокинов в сыворотке крови ИЛ-10, ФНО-α	138	2	276
9	Полиморфизмы цитокиновИЛ-10, ФНО-α	75	2	150
10	Ультразвуковое сканирование органов малого таза, гистерометрия послеродовой матки	138	8	1104

ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ПОСЛЕРОДОВОГО МЕТРОЭНДОМЕТРИТА

3.1 Особенности социального статуса, данных анамнеза, структуры генитальных и экстрагенитальных заболеваний у обследуемых женщин.

Одной из поставленных нами задач настоящего исследования явилась оценка социального статуса, анамнестических данных, генитальных и экстрагенитальных заболеваний у родильниц. Представленные группы больных сопоставимы между собой по возрасту и паритету.

Средний возраст пациенток у родильниц с послеродовым метроэндометритом составил 28,24±1,90 лет. Наибольший процент больных (55,75%) приходился на возрастной промежуток 20-29 лет. Второе место разделяют женщины в 30-39 лет (32,74%). На возрастную категорию 40-49 и 16-19 лет пришлось лишь 4,42% и 7,13% обследуемых женщин соответственно. Распределение родильниц по возрасту представлено в таблице 2.

Таблица 2-Распределение в группах обследованных женщин по возрасту(абс.знач., %).

Возраст	Родильницы с ПМЭ, n = 113		Родильницы с физиологическим пуэрперием, n = 25		X^2	p
	абс.	%	абс.	%		
16-19 лет	8	7,13	1	4,00	0,318	0,573
20-29 лет	63	55,75	14	56,00	0,001	0,982
30-39 лет	37	32,74	9	36,00	0,098	0,755
40 лет и более	5	4,42	1	4,00	0,009	0,925
Итого	113	100	25	100		

Примечание: различия статистически незначимы (p>0,05).

Большинство обследованных родильниц всех групп находилось в возрасте от 20 до 29 лет (55,75% женщин с послеродовым метроэндометритом и 60,0% родильниц с физиологическим пуэрперием), что по –видимому, может быть связано с наиболее частой реализацией репродуктивной функции именно в этом возрастном периоде.

При анализе социально-бытовых факторов выявлено, что среди обследованных женщин жительницы городов составили 71,0 %. Анализируя семейный статус, мы обнаружили, что 23,2% женщин были незамужние и указывали на наличие двух и более партнеров до беременности. Различия в средних показателях возраста между женщинами данных групп были статистически незначимы.

Большинство женщин как в группе с послеродовым метроэндометритом, так в группе здоровых родильниц составили рабочие (42,48% и 29,23 % соответственно). На втором месте находятся учащиеся (32,75% и 9,23% соответственно). Меньшее количество больных приходилось на домохозяек (13,76% и 20,00% соответственно) и служащих (11,50% и 8,00% соответственно)(таблица 3).

Таблица 3 -Профессиональная принадлежность обследованных родильниц (абс.знач., %).

Профессия	Родильницы с ПМЭ, n=113		Родильницы с физиологическим пуэрперием, n = 25		X^2	*p*
	абс.	%	абс.	%		
Учащиеся	37	32,75	8	32,00	0,005	0,943
Рабочие	48	42,48	10	40,00	0,052	0,821
Служащие	13	11,50	2	8,00	0,259	0,611
Домохозяйки	15	13,27	5	20,00	0,748	0,388
Итого	113	100	25	100		

Примечание: различия статистически незначимы($p>0,05$).

Различия по паритету в сравниваемых группах также незначимы.

При изучении менструальной функции у сравниваемых групп выявлено, что своевременное становление и правильный характер менструального цикла отмечены у 72,57 % женщин. При этом средний возраст менархе составил 12,81 лет. Длительность менструального цикла у большинства женщин варьировала от 21 до 36 дней и в среднем составила 27,27 дней. Длительность менструального кровотечения была от 3 до 9 дней, средняя продолжительность 5,66 дней. Нарушение овариально-менструального цикла отмечено у 31 женщин (27,43%) и проявлялось по типу олигоопсоменореи (12,90 %), в 48,39 % случаев - дисменореи, в 38,71% - по типу обильных маточных кровотечений (ОМК).

Средний возраст начала половой жизни составил 17,7 лет. У 26,55 % имелось указание на наличие двух и более половых партнеров.

В группе родильниц с послеродовым метроэндометритом было достоверно больше первородящих женщин 65,49%, а в группе родильниц с физиологическим пуэрперием большую часть составляли повторнородящие женщины 56,0% ($p<0,05$)(таблица 4).

Таблица 4-Распределение в группах обследованных женщин по паритету(абс.знач., %).

Паритет	Родильницы с ПМЭ, n = 113		Родильницы с физиологическим пуэрперием, n = 25		X^2	*p*
	абс.	%	абс.	%		
Первородящие	74	65,49*	11	44,00	0,995	0,046
Повторнородящие	39	34,51*	14	56,00	0,995	0,046

Примечание: * различия статистически значимы ($p<0,05$).

Нами были проанализированы исходы предыдущих беременностей у повторнобеременных женщин, (таблица 5).

Таблица 5 - Исходы предыдущих беременностей у повторнобеременных женщин(абс.знач., %).

Исходы беременностей	Родильницы с ПМЭ, n = 113		Родильницы с физиологическим пуэрперием, n = 25		X^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Роды	160	67,52	43	70,49	0,199	0,199
Аборты	51	45,13	7	11,47	3,122	0,078
Самопроизвольный выкидыш	9	3,79	5	8,19	2,097	0,148
Неразвивающаяся беременность	10	4,21	5	8,19	1,605	0,206
Эктопическая беременность	7	2,95	1	1,63	0,321	0,572
Всего беременностей	237	100	61	100		

Примечание: различия статистически незначимы (p>0,05).

У обследованных пациенток с послеродовым метроэндометритом всего было зарегистрировано 237 беременностей, т.е. на каждую женщину приходилось 2,09 беременностей. Из них родами закончились 160 (67,5%) беременностей, при этом процент кесарева сечения составил 53,92% от всех родов. Неразвивающаяся беременность встречалась в 4,21% случаев, самопроизвольный выкидыш в 3,79%. Внематочная беременность зарегистрирована в 2,95% всех беременностей. Различия в группах оказались статистически не значимы.

При анализе таблицы 5 видно, что искусственное прерывание беременности более часто встречалось в основной группе родильниц– 45,13% (51 наблюдение), а у родильниц группы сравнения составило 11,47%(7 наблюдений). Можно предположить, что искусственное прерывание беременности является одним из

предрасполагающим факторов гнойно-воспалительных заболеваний матки в послеродовом периоде, хотя статистические различия оказались незначимы.

Данные анализа перенесенных гинекологических заболеваний представлены в таблице 6.

Таблица 6 -Частота гинекологических заболеваний в анамнезе у обследуемых (абс. знач., %).

Нозология	Шифр МКБ Х	Родильницы с ПМЭ, n = 113		Родильницы с физиологическим пуэрперием, n = 25		X^2	*p*
		абс.	%	Абс.	%		
Расстройство менструального-го цикла	N91 N92	31	27,43	3	12,00	2,626	0,106
Миома матки	D25	13	1,55	2	8,00	0,259	0,611
Эрозия и эктропион шейки матки	N86	54	47,79*	4	16,00	8,490	0,004
Киста яичника	D27	47	41,59	7	12,00	1,588	0,208
Бесплодие	N97	6	5,30	0	0	1,388	0.239
Хронический эндометрит	N71	25	20,35*	1	4,00	4,398	0,036
Хронический сальпингоофорит	N70.1	73	64,60**	2	8,00	26,434	<0,001
Неспецифи-ческий вульвовагинит	N76	30	34,51*	1	40,00	5,976	0,015

Примечание: *различия статистически значимы (p<0,05),** (p<0,001).

При анализе гинекологических заболеваний у родильниц с послеродовым метроэндометритом обнаружено, что большой процент приходится на обострение хронического воспаления придатков матки в анамнезе (73 женщины (64,60%)), из них 13 пациенток находились на стационарном лечении (10,93%), остальные 60 женщин получали амбулаторное лечение в поликлинических отделениях .

Второе место по частоте встречаемости занимали заболевания шейки матки, которые выявлены у 54 пациенток (47,79%). При этом у 27,79% женщин были выполнены хирургические манипуляции на шейке матки (диатермокоагуляция, криодеструкция). Третье место принадлежало функциональным кистам яичников (47 пациенток (41,59%)), что возможно обусловлено их изменениями вследствие воспалительного процесса. В основной группе анамнестически установлены неспецифический вульвовагинит (30 женщин (34,51%)), хронический эндометрит (23 женщины, (20,35%)), нарушение овариально-менструального цикла (31 женщина, (27,43%)), миома матки небольших размеров с интерстициальной локализацией узла (13 женщин (1,55%)) и бесплодие (6 женщин (5,30%)).

Различия в частоте гинекологической заболеваемости оказались достоверны по хроническому сальпингоофориту, хроническому эндометриту, неспецифическому вульвовагиниту, их частота значимо выше в группе женщин с послеродовыми метроэндометритами ($p<0,05$).

Хроническая урогенитальная инфекция (ХУГИ), безусловно, является неблагоприятным фоном для развития послеродовых гнойно-септических осложнений. Специфическая урогенитальная инфекция в анамнезе выявлена у 70 женщин с ПМЭ ($p<0,05$) , которая, как правило, характеризовалась скрытым и малосимптомным течением. В структуре ХУГИ, выявленной у женщин с послеродовым метроэндометритом первое место занимал урогенитальный кандидоз (39 женщин (34,51%)). Второе место принадлежало хламидийной инфекции (26,54%), *Mycoplasma genitalium* выявлена у 25 женщин (22,12%).

Анализ частоты встречаемости урогенитальных инфекций в анамнезе у обследованных представлен в таблице 7.

Таблица7- Частота встречаемости инфекций, передаваемых половым путем в анамнезе у пациенток (абс.знач., %).

Патология	Шифр МКБ-10	Родильницы с ПМЭ, n = 113		Родильницы с физиологическим пуэрперием, n = 25		X^2	p
		абс.	%	абс.	%		
Хламидийная инфекция	A56.0	30	26,54*	1	4,00	5,976	0,015
Урогенитальные заболевания, вызванные Mycoplasma genitalium	A63.8	25	22,12*	0	0	4,398	0,036
Урогенитальный трихомониаз	A59	10	8,85*	1	4,00	4,899	0,027
Урогенитальный кандидоз	B37.3	39	34,51*	3	40,00	4,901	0,027
Гонококковая инфекция	A54	5	4,42	0	0	1,148	0,285

Примечание: *статистические различия значимы (p<0,05).

Принимая во внимание полученные данные, можно считать наличие у пациенток урогенитальной инфекции предрасполагающим фактором, приводящим к развитию послеродового метроэндометрита.

При анализе экстрагенитальных заболеваний обращает на себя внимание высокая частота у женщин с ПМЭ частых респираторных вирусных инфекций (56,63%), нарушения жирового обмена (61,06%), варикозной болезни вен нижних конечностей (33,62%) (таблица 8). Миопия выявлена у 21 пациентки (18,58%), что явилось показанием к абдоминальному родоразрешению в ряде случаев. Анемия в послеродовом периоде выявлена у 47 (41,59%) родильниц с ПМЭ, что является предрасполагающим фактором развития воспалительных заболеваний матки в послеродовом периоде.

Анализ таблицы № 8 показал, что группы обследованных статистически значимо между собой не различались.

Таблица 8 -Частота встречаемости экстрагенитальных заболеваний у обследованных женщин(абс. знач., %).

Нозология	Шифр МКБ Х	Родильницы с ПМЭ n = 113		Родильницы с физиологичес-ким пуэрперием n = 25		X^2	*p*
		Абс. число	%	Абс. число	%		
Острые респираторные вирусные заболевания	J22	64	56,63**	4	16,00	13,525	<0,001
Хронические вирусные гепатиты В, С	B18	4	3,54	1	4,00	0,022	0,882
Заболевания дыхательной системы (пневмонии, хронический бронхит)	J15.9, J41.0	8	7,08	2	8,00	0,026	0,873
Заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, нейроциркуляторная дистония)	I10, I45.8	5	4,42	2	8,00	0,543	0,462
Заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, гастрит, холецистит)	K26, R29, K81	11	9,73	5	20,00	2,105	0,147
Хронический пиелонефрит	N 11.0	15	13,27	3	12,00	0,029	0,865
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	I 83	38	33,62*	2	8,00	6,532	0,011
ВИЧ инфекция	Z21	4	3,54	1	4,00	0,012	0,912
Сифилис в анамнезе	A51	1	0,88	1	4,00	1,391	0,239
Ожирение	E66	69	61,06*	4	16,00	16,683	<0,001
Миопия	H52.1	21	18,58	5	20,00	0,027	0,870
Анемия	D50	47	41,59*	5	20,00	4,065	0,044
Здорова		10	8,84	3	12,00	4,065	0,044

Примечание: *различия статистически значимы (p<0,05),** (p<0,001).

3.2 Особенности течения беременности и родов

Результаты анализа частоты и структуры осложнений беременности у обследованных представлены в таблице 9.

Таблица 9-Течение настоящей беременности у обследованных родильниц(абс. знач., %).

Осложнение беременности	Шифр МКБ X	Родильницы с ПМЭ, n = 113		Родильницы с физиологичес-ким пуэрперием, n = 25		X^2	*p*
		Абс.	%	Абс.	%		
Анемия	O99.0	40	35,39*	3	12,00	6,041	0,014
Многоводие, маловодие	O40, O41	41	36,28*	2	8,00	7,634	0,006
Преэкламсия	O14	11	9,73	1	4,00	0,848	0,358
Токсикоз I триместра беременности	O21	55	48,67	10	40,00	0,618	0,432
ИЦН	O34.3	14	12,39	2	8,00	0,385	0,536
Отеки беременных	O12.0	40	35,39	5	20,00	2,209	0,138
Гипоксия плода	O36.3	12	10,61	2	8,00	0,154	0,695
ОРВИ во время беременности	J22	35	30,97	5	20,00	1,198	0,274
Угроза прерывания беременности	O20	38	33,62*	3	12,00	4,586	0,033
Плацентарная недостаточность	O36.5	6	5,30	1	4,00	0,073	0,788
Инфекции мочевыводящих путей	O23	26	23,00	3	12,00	1,495	0,222
Гестационный сахарный диабет	O24.4	10	8,84	3	12,00	0,238	0,626
Неспецифические вульвовагиниты, бактериальный вагиноз	N76	30	26,54	3	8,00	2,381	0,123
На 1 пациентку		3,2		1,48			

Примечание: *различия статистически значимы($p<0,05$).

У родильниц с ПМЭ анемия встречалась в 2,94 раза чаще, нарушения содержания амниотической жидкости - в 4,6 раза чаще, угроза прерывания данной беременности - в 2,8 раза чаще по сравнению со здоровыми пациентками.

Всем пациенткам проводилось измерение массы тела, роста, высоты стояния дна матки, окружности живота, определение прибавки массы тела за время гестации (таблица 10).

Таблица 10 -Данные объективного осмотра обследуемых женщин (M±m).

Показатель	Родильницы с ПМЭ, n = 113	Родильницы с неосложненным пуэрперием, n =25
Рост, см.	163,2± 3,9	164,3± 4,1
Вес женщины, кг.	79,62± 2,02*	71,18± 1,2
Прибавка массы тела, кг.	11,58± 3,98	12,31± 4,2
Окружность живота, см.	100,2± 8,6	104,25± 6,9
Высота стояния дна матки, см.	36,2± 3,13	36,2± 3,06

Примечание: *– различия статистически значимы($p<0,05$).

Исходя из данных таблицы мы видим, что за исключением массы тела у женщин не обнаружено значимых различий в антропометрических данных.

Учитывая показатели, приведенные в таблице, можно сделать вывод, что избыточная масса тела является возможным фактором риска развития пуэрперального метроэндометрита.

Что касается продолжительности течения родов и их периодов нами не отмечено значимых различий среди обследованных (таблица11). В основной группе женщин последовый период оказался продолжительнее ($p<0,05$) и у них зарегистрирована значимо большая кровопотеря в этом периоде родов, чем в группе сравнения (220,30± 9,57мл и 174,80± 6,34 мл соответственно) ($p<0,05$).

Таблица 11 -Показатели течения родов у женщин (M±m).

Показатель	Родильницы с ПМЭ, n = 113	Родильницы с физиологическим пуэрперием, n =25
Срок родов, недель беременности	38,11± 1,01	37,57± 0,95
Длительность родов, час	7,81± 2,74	7,71± 2,75
1-ый период родов, час	6,48± 3,00	6,51± 2,17
2-ый период родов, мин.	22,21± 2,32	23,22± 2,08
3-ый период родов, мин.	10,23± 0,41*	7,23± 0,40
Безводный промежуток, час	5,21± 3,51	4,12± 2.54
Кровопотеря, мл.	220,30± 9,57*	174,80± 6,34

Примечание: * – различия статистически значимы (p<0,05).

У родильниц с послеродовыми метроэндометритами отмечается большая частота экстренных операций кесарева сечения (36 случаев (31,85%)), по сравнению с женщинами, у которых пуэрперий протекал без осложнений (p<0,05). Срочные самопроизвольные роды у здоровых родильниц составляют 88% от всех родов, у женщин с ПМЭ - 66,37% (p<0,05). Запоздалые роды в основной группе встречались гораздо чаще (26,56%) по сравнению здоровыми пациентками (8,0%) (p<0,05). В группе сравнения нормальные роды составили 100,0% (25 женщин), в то время как у родильниц с осложненным пуэрперием - 86,72% (98 женщин). Патологические роды встречались только у пациенток с ПМЭ в 13,28% (15 женщин).

Хориоамнионит развился у 2 женщин в основной группе в 1,76% наблюдений.

Таблица 12 -Характеристика родов у обследованных женщин (абс. знач., %).

	Родильницы с ПМЭ, n = 113		Родильницы с физиологическим пуэрперием, n = 25		X^2	*p*
	Абс.	%	Абс.	%		
Срочные роды	75	66,37*	22	88	4,586	0,033
Преждевременные роды	8	7,07	1	4,00	0,318	0,573
Запоздалые	30	26,56*	2	8,00	3,954	0,047
Нормальные	98	86,72*	25	100,0	3,723	0,049
Патологические	15	13,28*	0	12,0	3,723	0,049
Экстренное кесарево сечение	36	31,85*	3	12,00	3,982	0,046
Хориоамнионит в родах	2	1,76	0	0	0,449	0,503

Примечание: *различия статистически значимы($p<0,05$).

Показания к проведению оперативного абдоминального родоразрешения представлены в таблице 13.

Таблица 13 - Показания к абдоминальному родоразрешению(абс. знач., %).

Показания к операции кесарева сечения	Родильницы с ПМЭ n = 113		Родильницы с неосложненным пуэрперием n =25		X^2	*p*
	Абс.	%	Абс.	%		
Рубец на матке	18	15,93	2	8,00	1,039	0,309
Начавшаяся асфиксия плода	20	17,69	1	4,00	2,153	0,143
Дискоординация и слабость родовой деятельности	8	7,07	1	4,00	0,318	0,573
Бесплодие	3	2,65	0	0	0,496	0,482
Узкий таз: -клинический -анатомический	2 1	1,76 0,88	0	0	0,325 0,156	0,569 0,693
Патология зрения	3	2,65	0	0	0,156	0,693
Неправильное предлежание плода	3	2,65	3	12,00	0,496	0,482
Преэклампсия умеренная, тяжелая	3	2,65	0	0	0,156	0,693
Всего операций кесарева сечения	61	53,98*	7	28,00	5,529	0,019

Примечание: *статистические различия значимы (p<0,05).

Обращает на себя внимание высокий процент операций кесарева сечения в основной группе. Самым частым показанием к кесареву сечению оказался рубец на матке после предыдущих родов в основной группе - 18 (15,93%) и в группе сравнения -2(8,00%) (p>0,05). Экстренное кесарево сечение проводилось также в связи со следующими причинами: острая гипоксия плода в родах (17,69% и 4,00%) и слабость родовой деятельности – (7,07% и 4,00 %соответственно).

Анализ течения самопроизвольных родов представлен в таблице 14.

Таблица 14-Осложнения самопроизвольных родов и оперативные вмешательства и пособияв родах (абс. знач., %).

Осложнение	Родильницы с ПМЭ, n = 113		Родильницы с неосложненны мпуэрперием, n = 25		X^2	*p*
	Абс.	%	Абс.	%		
Слабость и дискоординация родовой деятельности	25	22,12	3	12,00	1,297	0,255
Раннее и дородовое излитие околоплодных вод:	30	29,20*	2	8,00	3,954	0,047
Внутриутробная гипоксия плода	29	28,31	6	24,00	0,030	0,863
Угроза разрыва промежности	20	17,69	4	16,00	0,041	0,840
Разрывы промежности	21	18,58	5	20,00	0,027	0,870
Травмы шейки матки	26	23,00	5	20,00	0,106	0,745
Кровотечение в раннем и позднем послеродовом периоде	15	13,27	1	4,00	1,718	0,190
Эпизиотомия, перинеотомия	25	22,12	5	20,00	1,718	0,816
Ручное обследование полости матки	11	9,73	1	4,00	0, 848	0,358
Без осложнений	10	8,85	5	20,00	2,627	0,106

Примечание: *различия статистически значимы (p<0,05).

В основной группе женщин раннее и дородовое излитие околоплодных вод оказалось частым осложнением в родах и статистически значимым – 30наблюдений (29,20%).Оперативные вмешательства в родах производились с одинаково частотой в обеих группах (23,00% в основной группе и 20,00 % в группе сравнения). Ручное обследование полости матки проведено у 11 (9,73%) и 1 (4,00%) соответственно, зашивание разрывов шейки матки, эпизиоррафия и перинеоррафия(22,12% и 20,00% соответственно в каждой группе). Кровопотеря более 500 мл отмечена в 15 наблюдениях в группе родильниц с послеродовым метроэндометритом (13,27%) и в 4% наблюдений у женщин с физиологическим пуэрперием.

При сравнении состояния новорожденных у обследованных женщин выявлено, что масса плода при рождении выше на 330 г в основной группе ($p<0,05$). Длина новорожденного у родильниц с ПМЭ на 3см достоверно превышала таковую в группе здоровых женщин($p<0,01$) (таблица15).

Таблица 15 -Антропометрические показатели и состояние новорожденных у пациенток (M±m).

Показатель		Родильницы с ПМЭ n = 113	Родильницы с физиологическим пуэрперием, n =25
		M± m	M±m
Масса тела новорожденного, грамм		3607,36± 63,29*	3282,52± 102,04
Рост новорожденного, см		54,24±0,44*	51,45±0,75
Оценка новорожденного по Апгар, баллы	На 1 -ой минуте	6,61± 0,83	6,63± 0,88
	На 5 -ой минуте	7,24± 0,43	7,74± 0,34
Состояние новорожденного при выписке	Выписан домой, %	93,2± 3,54	98,3± 3,34
	Переведен на 2-ой этап выхаживания	6,8± 0,12	1,7± 0,88

Примечание: *- различия статистически значимы ($p<0,5$).

3.3 Результаты морфологического исследования последов.

В основной группе масса последов составила - 326,7±34,7г, в группе сравнения - 339,7±37,1г. Результаты патогистологических исследований последов представлены в таблице 16.

Таблица 16-Результаты гистологических исследований последов (абс. знач., %).

Исследуемые признаки	Родильницы с ПМЭ n = 113		Родильницы с физиологическим пуэрперием n = 25		p
	абс.	%	абс.	M±m, %	
Неинфекционные поражения последов					
Несоответствие сроку беременности	59	52,21*	5	20,00	0,004
Компенсаторные реакции	103	91,15**	6	24,00	<0,001
Инволютивно-дистрофические изменения	97	85,84**	4	16,00	<0,001
Плацентарная недостаточность	82	72,56**	5	20,00	<0,001
Острая плацентарная недостаточность	43	38,05**	0	0	<0,001
Инфекционные поражения последов					
Фуникулит	8	7,07	1	4,00	0,671
Флебит	16	14,15	2	8,00	0,408
Васкулит	7	6,19	2	8,00	0,603
Париетальный децидуит	32	28,31	5	20,00	0,396
Базальный децидуит	9	7,96	1	4,00	0,501
Париетальный хориоамнионит	16	14,15	3	12,00	0,777
Плацентарный хориоамнионит	12	10,61	1	4,00	0,306
Веллузит	1	0,88	1	4,00	0,239
Интервеллузит	1	0,88	0	0	0,637

Примечание: различия статистически значимы *(p<0,05); **(p<0,001)

что В группе женщин с ПМЭ чаще обнаруживаются острая плацентарная недостаточность(p<0,001), развитие компенсаторных реакций (p<0,001),

несоответствие плаценты сроку гестации ($p<0,05$) по сравнению со здоровыми родильницами.

При анализе данных таблицы 16, мы видим, что воспалительные изменения, такие как фуникулиты встречаются чаще в 1,54 раза, флебиты - в 1,76 раза, децидуиты (париетальные и базальные) - в 1,51 раза, плацентарный хориоамнионит - в 2,6 раза в основной группе, чем в группе сравнения. Но мы вынуждены признать, что статистически значимых различий по этим параметрам среди обследованных не получено.

Таким образом, принимая во внимание данные анализа, следует отметить отсутствие достоверно значимых воспалительных изменений последа, которые бы позволили отнести их к факторам, влияющим на течение послеродового периода. Выявленные достоверно значимые различия в патогистологической характеристике последов, по нашему мнению, отражают с одной стороны, особенности течения настоящей беременности (компенсаторные реакции и инволютивно-дистрофические изменения), с другой стороны – динамику воспалительных изменений тканей последа в процессе восходящего инфицирования во время самопроизвольных родов (хориоамнионит, децидуит).

3.4 Особенности клинической картины у женщин с послеродовыми метроэндометритами.

Согласно литературным сведениям ключевыми клиническими симптомами у женщин с пуэрперальными метроэндометритами являются боли внизу живота, изменение консистенции и болезненность матки при пальпации, повышение температуры тела, тахикардия и наличие гнойных лохий. По нашим данным, самым частым симптомом послеродового метроэндометрита было повышение температуры тела на 2-3 сутки послеродового периода, что наблюдалось у 100 пациенток (88,49%), но у 25 женщин (22,12%), лихорадка носила субфебрильный характер и находилась в пределах 37,0-37,9^{o}C, а длительность ее в среднем составляла 3,1 дня. Выраженная лихорадка от 38,0^{o}C - 38,9^{o}C отмечена у 39женщин (34,51%), а выше 39.0^{o}C –у 36 пациенток (31,86%). Что касается группы

сравнения, то повышения температуры выше 37,5°С у родильниц не было. Гнойные лохии были отмечены у 100 больных (88,49%), боли внизу живота - у 89 (78,7%).

Среди других жалоб встречались проявления интоксикационного синдрома (общая слабость, повышенная утомляемость, снижение аппетита, недомогание), отмеченные у 104 женщины (92,03%). В группе с ПМЭ женщины отмечали слабость в 5,6 раз чаще в первые сутки после родов (42,3%, в группе сравнения - 8,03%)($p<0,05$).

Легкая форма ПМЭ имела относительно позднее начало (6-е – 13-е сутки послеродового периода) (у 40 больных)**,** тяжелая форма - манифестировала 2-е –3-и сутки после родов. Длительность симптомов варьировала от 5до 12 дней, в среднем составила 8,71 дней. Боли внизу живота ноющего характера, субфебрильная температура тела, патологические бели в первые 10 суток выявлены у 54 женщин (47,7%). Острое начало заболевания в течение суток было отмечено у 13 женщин(11,5%), при этом основной жалобой было повышение температуры тела.

Более чем у половины пациенток зарегистрировано постепенное начало ПМЭ в сроки от 4-5 до 7 дней после родов. У 101 родильниц (89,38%)отмечалось сочетание 2-х и более симптомов воспалительного послеродового заболевания матки, у остальных пациенток наблюдалось моносимптомное течение заболевания, проявляющегося в наличии или субфебрильной температурытела, или гнойных лохий. Анализ жалоб и осмотра родильниц представлены в таблице 17.

Таблица 17 - Клинические данные обследованных женщин в послеродовом периоде(абс.знач.,%)

Признак		Родильницы с ПМЭ, n = 113		Родильницы с физиологическим пуэрперием, n = 25		X^2	P
		Абс.	%	Абс.	%		
Слабость		47	42,30*	2	8,00	0,002	0,004
Озноб		23*	20,35	0	0	0,106	0,0,14
Повышение температуры тела		100	88,90**	0	0	<0,001	<0,001
Частота сердечных сокращений более 90 ударов в минуту		82	72,70**	0	0	<0,001	<0,001
Окраска кожных покровов(бледность)		51	45,30*	2	8,00	<0,001	0,002
Боли внизу живота		89	78,76**	2	8,00	45,640	<0,001
Болезненность матки при бимануальном исследовании		51	45,30**	0	0	<0,001	<0,001
Увеличение размеров матки		93	82,48**	2	8,00	<0,001	<0,001
Консистенция матки(тестоватость, пастозность)		106	94,50**	0	0	<0,001	<0,001
Характер лохий	кровянистые	13	11,50**	25	100,00	80,345	<0,001
	кровянисто-гнойные	100	88,49**	0	0	80,345	<0,001

Примечание: *- различия статистически значимы (p<0,05); **(p<0,001).

По результатам клинического обследования родильниц мы установили, что наиболее часто в основной группе отмечались болезненность при пальпации матки (45,3%) и тестоватость (пастозность) консистенции матки (94,5%). У здоровых родильниц эти признаки не выявлялись.

Субинволюция матки выявлена у 82,48 % родильниц в основной группе, у здоровых женщин инволюция матки проходила обычно. Лохии в большинстве наблюдений носили кровянисто-гнойный характер (88,49 % в основной группе), в группе сравнения лохии были кровянистые в 100% исследований (p<0,05).

3.5 Данные лабораторных и инструментальных методов исследований у больных с послеродовым метроэндометритом.

Согласно клиническим рекомендациям, всем родильницам было проведено ультразвуковое исследование органов малого таза. Нами было установлено, что у пациенток основной группы переднезадний размер полости матки и ширина матки были значимо больше по сравнению с группой сравнения(p<0,05)(таблица 18) .

Расширение полости матки у родильниц с ПМЭ составило в среднем 13,11±2,31 мм на 3-и сутки пуэрперия, а в ряде наблюдений до 22 мм, а у здоровых родильниц до 7,8±1,21 мм.

Таблица 18

Результаты эхографического исследования матки у женщин в послеродовом периоде на 3 сутки (M±m).

Признак	Родильницы с ПМЭ n=113	Родильницы с неосложненным пуэрперием n=25	p
Наличие патологических включений в полости матки (%)	43,36±13,86	4,03±1,20	<0,05
Длина матки, мм	133,48±11,46	122,38±11,67	0,498
Ширина матки, мм	113,77±8,72*	91,23±6,23	0,037
Сагиттальный размер матки, мм	77,1 ±7,64	72,52±8,04	0,680
Передне-заднийразмер полости матки, мм	13,11±2,31*	7,82±1,21	0,042
V матки, $см^3$	585,78±23,62**	438,61±24,42	p<0,001

Примечание: *- различия статистически значимы (p<0,05),**p<0,001.

Нами обнаружено, что объем матки у родильниц с пуэрперальным метроэндометритом составил 585,78±23,62см³, в то время как у здоровых родильниц 438,61±24,42 см³($p<0,001$).

Мы определяли состояние полости матки, отсутствие или наличие в ней патологических субстратов (остатков оболочек, сгустков крови, лохий) для определения тактики ведения больной (рис.1).

Гематометра диагностирована у 49 пациенток основной группы, которым в связи с этим были проведены гистероскопия, вакуум-аспирация содержимого полости матки.

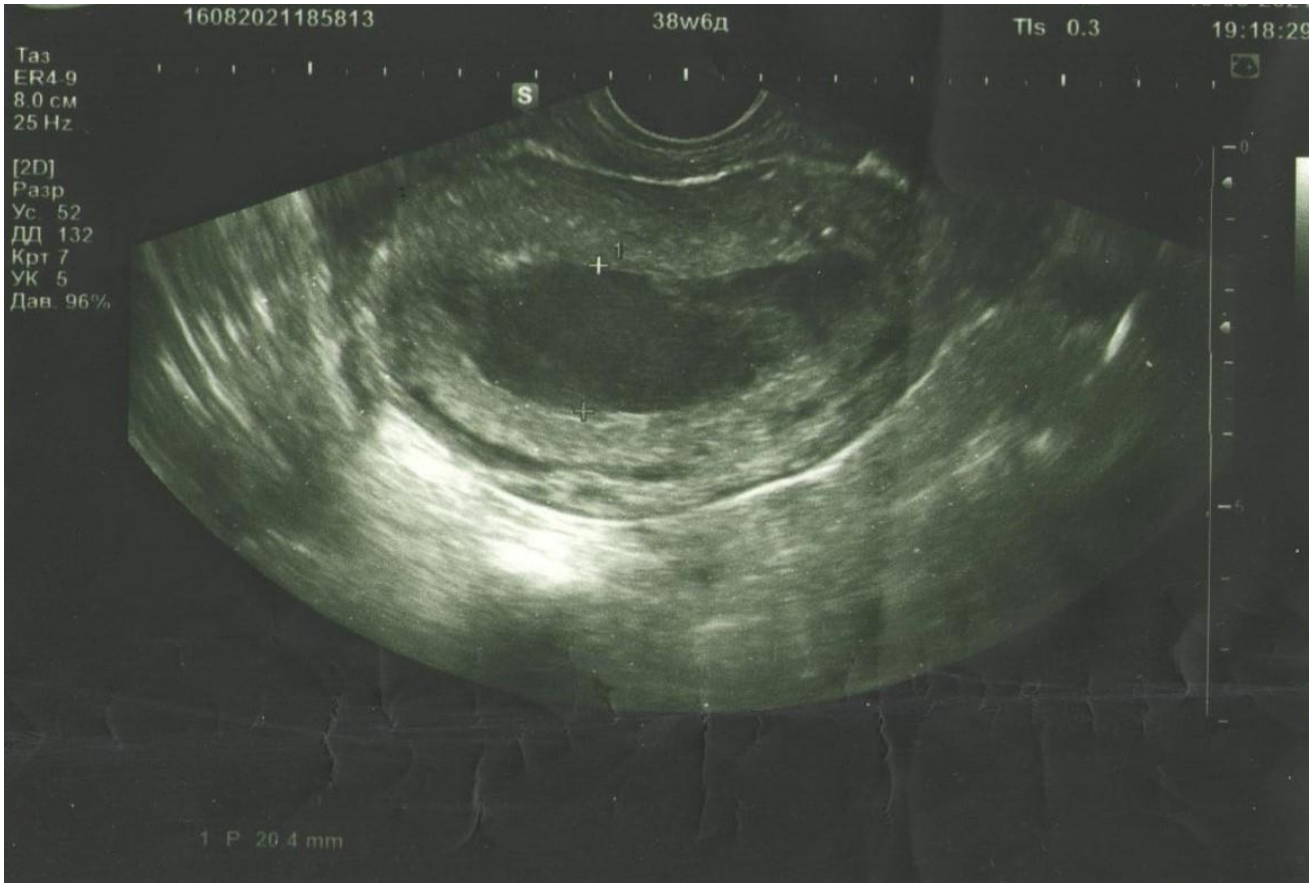

Рис.1. Остатки частей последа у родильницы М. от 22.10.20, карта исследования № 34.

При проведении гистероскопии у этих больных на стенках матки мы определяли рыхлые фибринозные отложения; слизистая оболочка была отечная, цианотичная, с обилием инъецированных, легко кровоточащих сосудов. Морфологическое исследование содержимого полости матки обнаружило

некротизированную децидуальную ткань, с гнойным расплавлением, отечную строму с густой лейкоцитарной инфильтрацией, очаги кровоизлияний, по периферии - фрагменты мышечной ткани с обширными кровоизлияниями, рассеянной лейкоцитарной инфильтрацией, с массивным фибринозным налетом на поверхности.

Одним из объективных лабораторных признаков любого воспалительного процесса являются изменения в общем анализе крови (таблица 19). У 71 пациентки с ПМЭ отмечался умеренный до $12*10^9$/л лейкоцитоз. Выраженный лейкоцитоз $12\text{-}20*10^9$/л был выявлен у 42 женщин. Гемограмма при тяжелом метроэндометрите характеризовалась лейкоцитозом (от $14x10^9$/л до $36x10^9$/л), увеличением числа палочкоядерных лейкоцитов до 16% и СОЭ до 65мм/час.

Анемия была выявлена у 40 пациенток с послеродовым метроэндометритом, из них анемия средней степени была отмечена в 8 наблюдениях.

Таблица 19-Показатели гемограммы больных с послеродовым метроэндометритом.

Показатель	Родильницы с ПМЭ n=113	Родильницы с физиологическим пуэрперием n=25	p
Эритроциты, 10^{12}/л	3,00±0,51	3,20±0,32	>0,05
Гемоглобин, г/л	93,10±12,40	105,30±6,7	>0,05
Тромбоциты, 10^9г/л	233,88±10,71*	296,40±13,20	<0,05
Лейкоциты, 10^9 г/л	15,61 ±2,30**	8,10±1,40	<0,001
Палочкоядерные, %)	15,40±2,90*	5,10±2,40	<0,01
СОЭ, (мм/час)	61,11±13,20*	18,00±2,4	<0,01

Примечание: *- различия статистически значимы (p<0,05),**(p<0,001).

В соответствии с общепринятыми стандартами клинико-лабораторного обследования у всех женщин было проведено биохимическое исследование крови. Значимых изменений белкового обмена, показателей выделительной функции почек, углеводного обмена не обнаружено. Обращало на себя внимание повышение концентрации фибриногена, АЧТВ, С-реактивного белка, РФМК, снижение протромбинового индекса, МНО по сравнению с группой здоровых женщин (таблица 20).

Таблица 20-Биохимический показатели крови у обследованных родильниц.

Показатель	Группа		
	Родильницы с физиологическим пуэрперием, n=25	Родильницы с ПМЭ, n=113	p
Общий белок, г/л	60,50±0,88	64,50±1,67	0,007
Билирубин, мкмоль/л	5,70±0,60	10,06±0,91**	<0,001
Мочевина, ммоль/л	3,25±0,16	4,47±0,24**	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	60,18±2,15	64,92±3,16	0,535
АЛТ, Е/л	14,17±1,39	18,91±1,95	0,143
АСТ, Е/л	18,30±1,80	19,61±1,56	0,295
Щелочная фосфатаза, Е/л	273,31±18,94	194,73±19,62	0,009
Глюкоза, ммоль/л	4,32±0,09	4,50±0,20	0,704
СРБ, мг/л	7,16±1,1	63,47±10,39**	<0,01
ПТИ, %	106,35±1,69	83,50±3,49**	<0,001
Фибриноген, г/л	4,24±0,21	7,84±0,38	<0,01
АЧТВ, с	25,83±0,54	30,96±0,82**	<0,001
МНО	1,13±0,04	0,94±0,01**	<0,001
Протромбиновое время, с	10,54±0,14	13,70±0,37**	<0,001
РФМК, мг/дл	2,32±0,34	14,45±2,83**	<0,001

Примечание: *- различия статистически значимы (p<0,05);**(p<0,001).

Известно, что одним из самых чувствительных индикаторов при воспалении является С- реактивный белок(СРБ) [75], концентрация которого удваивается каждые 8 часов и согласно литературным данным может увеличиваться в 1000 раз больше нормы[36]. СРБ был положителен у всех женщин с ПМЭ. Содержание

его при легком течении ПМЭ составило - 19,99 мг/л, при тяжелом – 106,4 мг/л, в тяжелых случаях, осложненных перитонитом, повышалось до 175 мг/л.

Исследование состояния системы гемостаза показало, что в основной группе женщин с тяжелым течением ПМЭ было более выраженное гиперкоагуляционное состояние: укорочение АЧТВ до 18,1сек, укорочение тромбинового времени до 12,1 сек, повышение уровня фибриногена до 8,9-11,2 г/л, снижение МНО до 0,81(таблица 21). Эти данные полностью подтверждают взаимосвязь процессов коагуляции и воспаления Активация свертывающей системы крови в ответ на воспаление служит защитным механизмом, направленным на ограничение участка повреждения тканей и предупреждение дальнейшего распространения патологического процесса в организме. Так как гиперкоагуляция и воспаление могут запустить порочный круг, который может привести к тромбообразованию, одной из задач лечения тяжелого ПМЭ должно быть противодействие процессу свертывания крови.

Таблица 21-Показатели гемостаза в группах обследованных больных с ПМЭ.

Показатель	**1а группа (n=73)**	**1б группа(n=40)**	**p**
ПТИ, %	104,9±4,6	85,3 ±3,2*	<0,02
Фибриноген, г/л	5,2±0,4	8,9±0,9*	<0,01
МНО	1,1±0,1	0,8±0,1*	<0,05
АЧТВ, с	35,4±2,4	25,4 ±2,3*	<0,02
Протромбиновое время, с	18,2±1,7	12,4±1,3*	<0,05
РФМК, мг/дл	5,7±0,5	14,6±1,5*	<0,01

Примечание: *- различия статистически значимы (p<0,05).

У всех родильниц мы изучили течение послеродового периода (таблица22).

Таблица 22-Структура осложнений послеродового периода.

Осложнение	Родильницы с ПМЭ, n = 113		Родильницы с физиологическим пуэрперием n = 25		X^2	P
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%		
Лактостаз	12	10,61	2	8,00	0,154	0,695
Гематометра, остатки плацентарной ткани	49	43,36**	1	4,00	13,728	<0,001
Метротромбофлебит	33	29,2*	0	0	9,595	0,002
Несостоятельность шва на матке	9	7,96	0	0	2,130	0,145
Кишечная непроходимость	1	0,88	0	0	2,223	0,367
Перитонит	10	8,84	0	0	2,385	0,123
Экстирпация матки с трубами	14	12,38	0	0	3,447	0,064

Примечание: *- различия статистически достоверныр<0,05, р<0,002; **р<0,001.

В большинстве наблюдений у женщин с ПМЭ послеродовый период осложнился метротромбофлефитом(29,2 %) и гематометрой (43,36%). Тяжелое течение ПМЭ сопровождалось развитием несостоятельности шва на матке после кесарева сечения (7,96%), перитонитом (8,84%), кишечной непроходимостью (0,88%), в связи с чем все эти пациентки (12,3%) были подвергнуты релапаротомии с последующей экстирпацией матки.

3.6 Микробиологическая характеристика лохий у родильниц с ПМЭ

Вопросы антибактериальной терапии пуэрперальных воспалительных заболеваний остаются важными и стали более значимыми в последние два десятилетия. Антибиотикорезистентность микроорганизмов создает трудности в лечении больных с послеродовыми септическими заболеваниями. В настоящее время важна своевременная идентификация возможного возбудителя метроэндометрита для правильного принятия решения об антибактериальной терапии.

Мы провели бактериоскопические и бактериологические исследования. Бактериоскопический анализ показал большее содержание лейкоцитов во влагалищном мазке у пациенток с ПМЭ по сравнению со здоровыми родильницами (32,4±12,3 и 14,5±5,6 соответственно), кокковой флоры (24,9±6,8 и 9,7±4,4соответственно). Патогенных возбудителей (гонококков, трихомонад) обнаружено не было.

Проведенное нами бактериологическое исследование показало, что посев был стерильным только у 9 из 113 родильниц (7,96 ± 1,8%)(таблица 23). Ассоциации бактерий выявлены в 92,0% наблюдений.

Таблица 23-Частота встречаемости микроорганизмов в лохиях у родильниц с ПМЭ

Микроорганизм	M±m, %
Staphylococcus spp.	3,53 ± 2,52
Enterococcus faecalis	17,69 ± 4,32
Escherichia coli	40,71 ± 5,49
Candida albicans	34,51± 4,89
Staphylococcus aureus	14,15 ± 3,81
Staphylococcus haemolyticus	7,96 ± 3,12
Bacteroides spp.	2,65 ± 1,34
Klebsiella pneumonia	8,84 ± 2,52
Enterobacter cloacae	3,53 ± 2,52
Streptococcus spp.	3,64 ± 2,48
Clostridium spp.	0,88 ± 0,90
Streptococcusagalacticae	1,76 ± 1,80
Corynebacterium coyleae	0,88 ± 0,90
Staphylococcus gaemolyticus	3,53 ± 2,52
Corynebacterium amycolatum	0,88 ± 0,90
Acinetobacter pitti	3,53 ± 2,52
Raoultella ornithinolytica	1,76 ± 1,80
Pseudomonasaeruginosa	0,88 ± 0,90
Kluyveraascorbata	0,88 ± 0,90
Staphylococcusgallinarum	0,88 ± 0,90
Neisseria flavescens	0,88 ± 0,90
Morganella morgani	0,88 ± 0,90
Enterococcus faecium	0,88 ± 0,90
Enterococcus raffinosus	1,76 ± 1,80
Остутствие бактериального роста	7,96 ± 1,80

При исследовании обсемененности полости матки у обследованных женщин с ПМЭ установлен достаточно широкий спектр условно-патогенной микрофлоры. Строго анаэробная микрофлора в монокультуре была обнаружена в полости матки у 2 родильниц (6,25 %), факультативно анаэробная – у 19 (59,3%).Дрожжеподобные грибы *Candida albicans*(34,51± 4,89) определены у 39 женщин.

При анализе спектра микрофлоры у родильниц с ПМЭ выявлено, что среди факультативных анаэробов наиболее часто выделяли *Escherichia coli*(40,71 ± 5,49%), E*nterococcus faecalis* (17,69 ± 4,32%), *Staphylococcus aureus* (14,15 ± 3,81%),несколько реже встречались *Staphylococcus haemoliticus* (7,96 ± 3,12 %), *Klebsiella pneumonia*(8,84 ± 2,52%). Наиболее редко высевались из полости матки такие представители, как*Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus spp., Raoultella ornithinolitica, Streptococcus gallolyticus, Streptococcus agalactiae.*

Из строгих анаэробов у женщин с ПМЭ высеяны грамположительные палочки (*Bacteroides spp (*2,65 ± 1,34%*), Clostridium spp*.,(0,88 ± 0,90%).

В 37наблюдениях (42,00%) из содержимого полости матки выделяли различные варианты бактериальных ассоциаций с преобладанием 3-х и 4-х компонентных. Основными ассоциантами являлись неферментирующие грамотрицательные палочки и стафилококки.

Нами подтверждены данные исследований других авторов о полимикробном характере послеродовых метроэндометритов. Ведущее место в этиологической структуре принадлежит условно-патогенным микроорганизмам: неферментирующим грамотрицательным палочкам (преимущественно *Escherichia coli,Klebsiella pneumonia*), энтерококкам (преимущественно *Enterococcus faecalis*), стафилококкам (преимущественно *Staphylococcus aureus, Staphylococcu shaemoliticus*), находящимся в матке в большинстве случаев в виде аэробно-анаэробных ассоциации.

Мы считаем, что преобладание условно-патогенной флоры обусловлено неспецифичностью возбудителя при развитии послеродового эндометрита, оперативными вмешательствами в родах, широким внедрением антибиотиков и

антибиотикорезистентностью, а также иммуносупрессией женского организма во времягестационногопериода, что не противоречит другим авторам.

Мы обнаружили (рис. 1), что самая высокая чувствительность полученной микрофлоры выявлена к амоксициллину- 65,38%, цефтриаксону – 56,73% и имипенему – 55,70%. Далее, в порядке убывания чувствительности, следуют: цефотаксим – 51,92%, гентамицин – 50,00%, цефепим – 49,03%, ципрофлоксацин – 48,07%, цефтазидим – 43,26%, ампициллин – 39,42%, цефоперазон – 38,46%, эртапенем - 62,50±6,05%, меропенем – 32,63%, амикацин – 26,9 %, азитромицин – 24,03%, кларитромицин – 21,15%, левофлоксацин – 17,3%, оксациллин – 15,38 %, эритромицин – 13,46%, ванкомицин– 11,53%, пиперациллин – 11,53%, цефазолин – 11,53%, клиндамицин – 7,69 %,. Наименьшая чувствительность микроорганизмов - возбудителей ПЭММ выявлена к нитрофурантоину – 4.8 %, линкомицину – 3,84%, линезолиду -3,84%, даптомицину-3,84%, фузилиевой кислоте-3,84%, бензилпенициллину -3,84%, доксициклину -3,84%(рис. 2.)

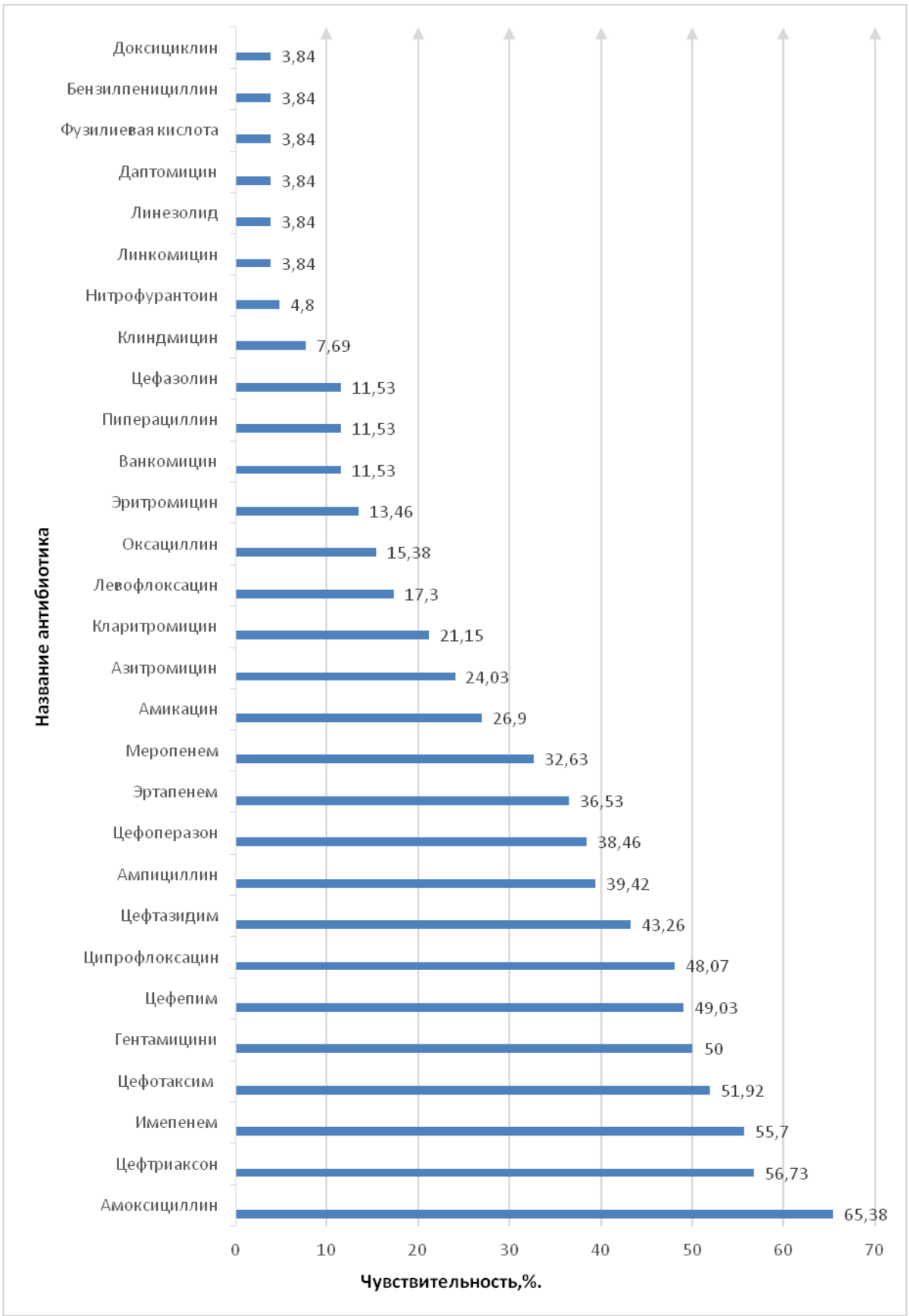

Рис. 2. Чувствительность микроорганизмов, определяемых при ПМЭ, к антибиотикам разных химических групп, %.

Среди пенициллинового ряда максимальная чувствительность бактерий была к аминобензиловым препаратам – в 53,54%, а минимальная –к природным пенициллинам – в 1,57% наблюдений (рис. 3).

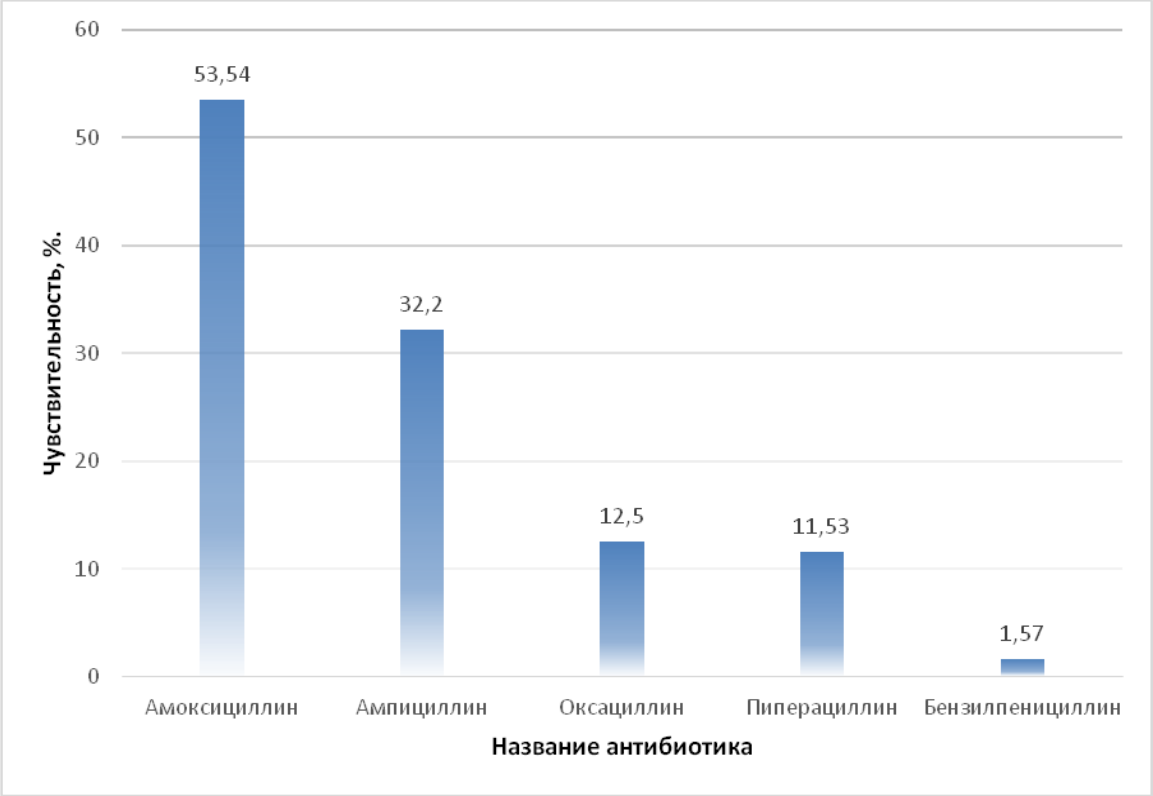

Рис. 3. Чувствительность возбудителей ПМЭ к антибиотикам группы пенициллинов, %.

В группе антибиотиков цефалоспоринового ряда чувствительность примерно одинакова и не зависит от поколения препарата (рис. 4).

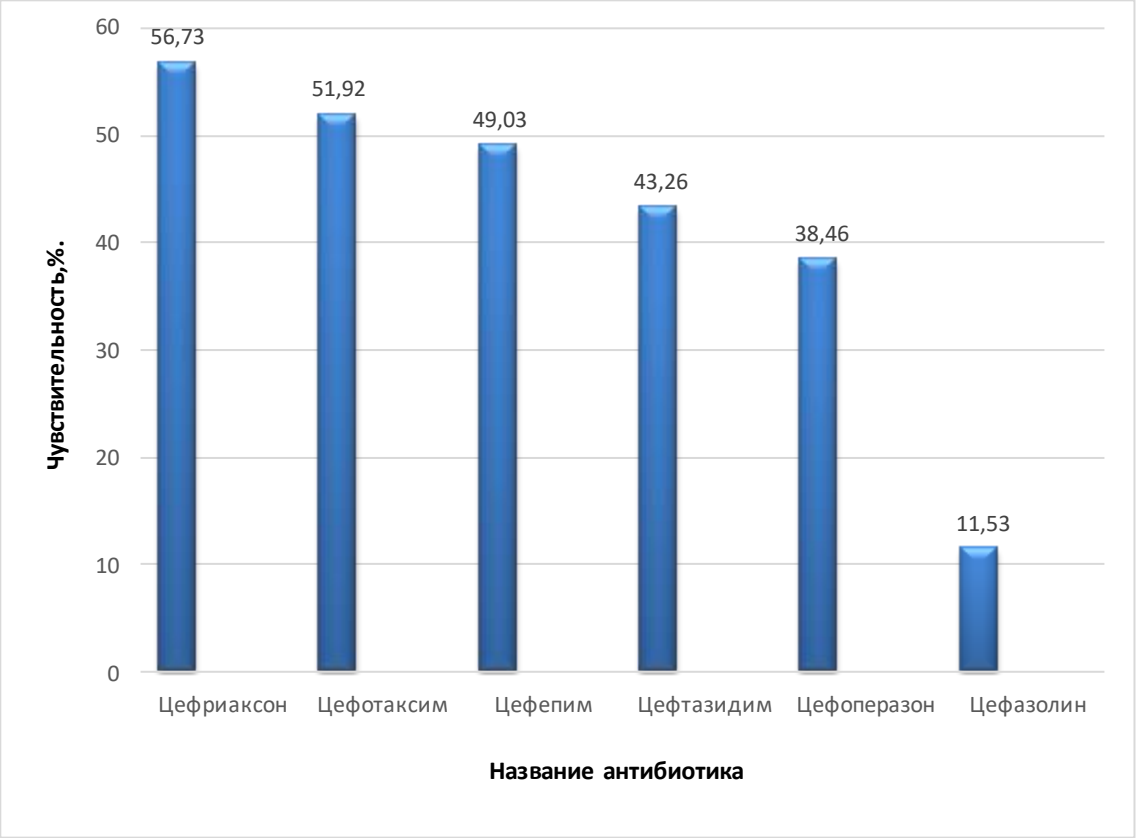

Рис. 4. Чувствительность возбудителей ПМЭ к антибиотикам группы цефалоспоринов, %.

Чувствительность возбудителей к цефалоспоринам находилась в пределах от 11,53 % до 56,73% (к ингибиторозащищенным цефалоспоринам).

Чувствительность возбудителей к макролидам и тетрациклинам представлены на рис.5.

Так, чувствительность к азитромицину составила24,03%, к кларитромицину– 21,15%; к эритромицину – 13,46%, к доксициклину – 3,84%.

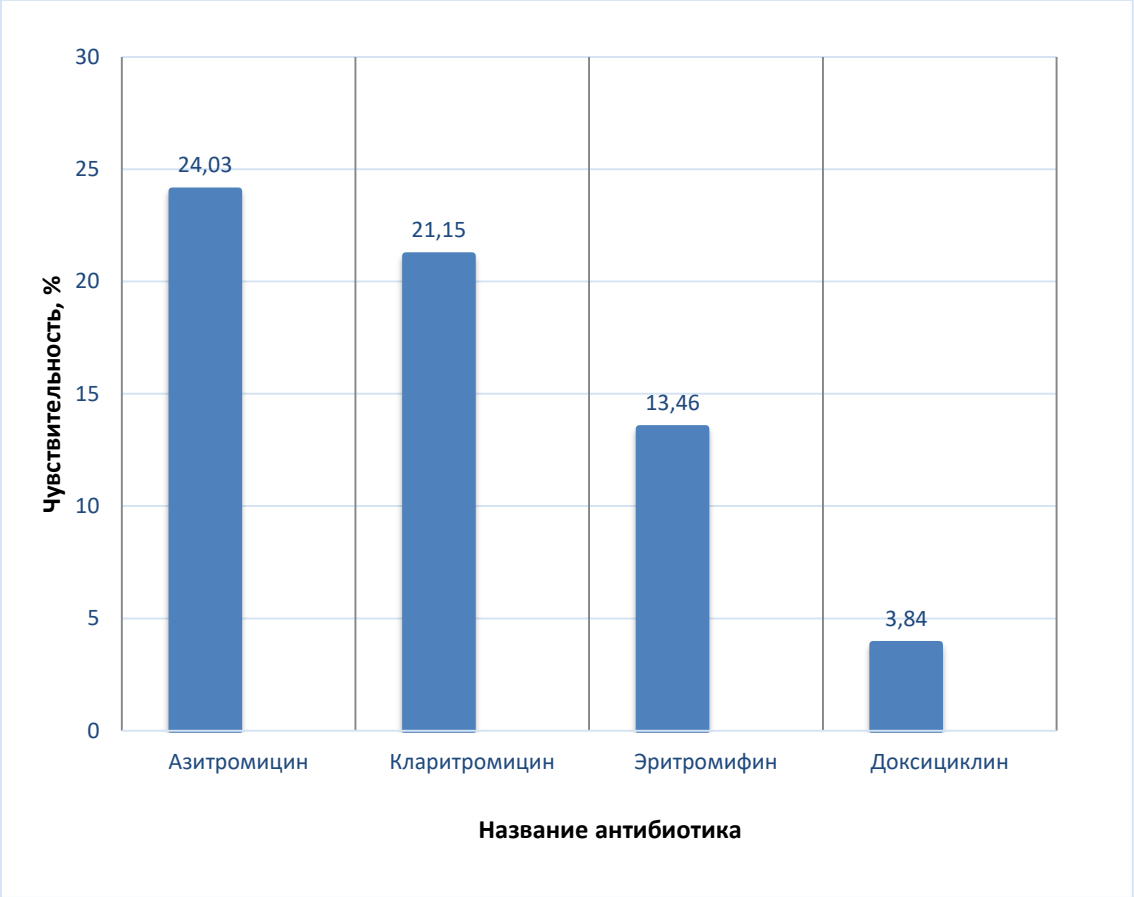

Рис. 5. Чувствительность возбудителей ПМЭ к антибиотикам групп макролидов и тетрациклинов, %.

Среди фторхинолонов лидирующее место занимает ципрофлоксацин 49,03%, наименьшая чувствительность представлена к левофлоксацину 17,3%.

В группе аминогликозидов наибольшая чувствительность к выявлена к гентамицину – в 50,00%, наименьшая к амикацину – в 26,9 % случаев.

Таким образом, наши исследования выявили ведущих возбудителей развития ПМЭ и определили их чувствительность к антибактериальным препаратам.

ГЛАВА 4. МОЛЕКУЛРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕРОДОВЫХ МЕТРОЭНДОМЕТРИТОВ

Следующая задача нашего исследования заключалась в изучении распределения аллельных вариантов и генотипов генов ИЛ-10 (G1082A) и ФНОα (G308A) и оценке концентрации соответствующих цитокинов (ИЛ-10 и ФНОα) в сыворотке крови у здоровых женщин и у женщин с ПМЭ.

4.1. Исследование количественного содержания про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у женщин.

Среднее содержание ФНОα у здоровых родильниц составило – 4,12±0,21 пг/мл. При развитии метроэндометрита уровень ФНОα был повышен в 1,9 раза по сравнению со здоровыми родильницами и составил в среднем 7,82 ± 0,69 пг/мл(таблица 24).Мы проанализировали содержание ФНОα в зависимости от тяжести клинического течения ПМЭ. При легкой форме ПМЭ содержание данного цитокина было выше средних значений, а при тяжелой – в отдельных случаях снижалось до 4,3 пг/ мл.

Таблица 24-Содержание цитокинов ИЛ-10 и ФНОα у родильниц с ПМЭ

Показатель	ИЛ-10,пг/ мл	ФНОα,пг/ мл	Отношение ИЛ-10 к ФНОα
Родильницы с физиологическим пуэрперием (n=25)	11,31+1,63	4,12±0,21	2,74±0,31
Родильницы с ПМЭ (n=113)	9,74±1,21	7,82+0,69*	1,24±0,12*
P	>0,05	<0,001	<0,01

Примечание: *- различия статистически значимы (p<0,05).

Среднее содержание ИЛ-10 у здоровых родильниц составило 11,31±1,63 пг/мл. Для суждения о преобладании одних цитокинов над другими мы определяли отношение уровня ИЛ-10 к уровню ФНОα. У здоровых женщин после родов относительно преобладал противовоспалительный цитокин и отношение ИЛ-10 к уровню ФНОα оказалось в 2,74 раза больше.

При легкой форме ПМЭ содержание данного цитокина (ИЛ-10) уменьшается по сравнению со здоровыми почти на 50% (5,22±0,71пг/мл и 11,31+1,63пг/мл соответственно)($p<0,05$), а при тяжелой - увеличивается(таблица 25). При развитии метроэндометрита уровень ИЛ -10 был ниже, чем у здоровых, и отношение его к ФНОα уменьшилось до 1,24. Хотим подчеркнуть, что при тяжелой форме ПМЭ, осложнившейся несостоятельным швом на матке и перитонитом, уровень противовоспалительного цитокина ИЛ - 10 был самый высокий и превышал средние значения в группе больных с ПМЭ. В то же время у этих родильниц, уровень ФНОα оказался ниже средних значений, полученных в данной группе (таблица 25). Данное положение хорошо иллюстрирует отношение уровня ИЛ-10 к ФНОα. Отметим, что если не выделять группы больных по клиническому течению на легкие и тяжелые формы послеродового метроэндометрита, то в среднем уровень провоспалительных цитокинов преобладает над противовоспалительными. Согласно данным литературы, увеличение уровня ИЛ-10 может свидетельствовать о развитии иммунодепрессивной фазы системного воспаления, при которой уровень провоспалительных цитокинов имеет тенденцию к снижению[15].

В случаях тяжелого течения ПМЭ установлена положительная коррелятивная связь между ФНОα и СРБ ($r=+0,64$), между ФНОα и лейкоцитозом - ($r=+0,77$), между ФНОα и содержанием билирубина-($r=+0,40$), креатинина - ($r=+0,58(p<0,01)$), между уровнем ИЛ-10 и С-реактивногобелка - ($r=+0,63(p<0,05)$), между уровнем ИЛ-10 и содержанием фибриногена - отрицательная ($r=- 0,53$, ($p<0,05$))(таблица 26).

Таблица 25-Показатели лабораторных данных в группах больных с ПМЭ в зависимости от тяжести клинического течения.

Показатель	Лейкоциты, (10 9/л)	Фибриноген, г/л	СРБ, мг/ л	ИЛ-10,пг/ мл	ФНОα,пг/ мл	Отношение ИЛ-10 к ФНОα
Группа 1а тяжелое течение (n=73)	22,12±2,41*	8,42±1,22*	106,53±12,21*	16,32±2,11*	6,52±0,47*	2,49±0,32*
Группа 1б легкое течение (n=40)	10,51±1,31*	4,71±0,61	19,92±2,31	5,22±0,71*	11,4±1,32	0,45±0,05
Р	<0,001	<0,01	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001

Примечание: *- различия статистически значимы (p<0,05),**(p<0,001).

Таблица 26 -Корреляционная зависимость (значение(r))между параметрами цитокинов и биохимическими показателями крови у родильниц с послеродовыми метроэндометритами (r).

Показатель	ФНОα, n=113	ИЛ-10, n=113
Интерлейкины:		
ИЛ-10,пг/ мл	+0,22	0
ФНОα,пг/ мл	0	+0,22
Показатели общего анализа крови:		
Лейкоциты ,10 ^{9}/л	+0,77*	+0,26
Эритроциты,10 ^{12}/л	-0,30	-0,03
Гемоглобин, г/л	-0,29	-0,14
Биохимические показатели крови:		
Фибриноген, г/л	+0,56*	-0,53*
СРБ, мг/л	+0,64*	+0,63*
Общий белок, г/л	-0,19	-0,20
Билирубин, мкмоль/л	+0,40*	+0,07
Креатинин, мкмоль/л	+0,58**	+0,31
Коагулограмма:		
АЧТВ, с	-0,42*	+0,19
РФМК, мг/дл	+0,49	+0,50
МНО	-0,43*	+0,18

Примечание: * - разница статистически значима p<0,05, **-p<0,001

Другие общеклинические и биохимические показатели такие как, АЛАТ, АСАТ, ЩФ, мочевина не имели статистически значимой зависимости, поэтому в данной таблице они не приведены.

Ретроспективно мы проанализировали уровень цитокинов на 4 сутки после родов у выписанных домой родильниц без клинических признаков ПМЭ. Оценка результатов исследования показала, что в группу женщин с прогнозируемым развитием ПМЭ следует отнести пациенток с экспрессией ФНОα более 6,59 пг/мл (чувствительность 96,3% и специфичность 82,6%) и с экспрессией ИЛ-10 ниже 9,7 пг/мл (чувствительность 89,3% и специфичность 72,6%).

В качестве демонстрации полученных данных приводим два клинических случая. Рассмотрим клиническое наблюдение тяжелой формы послеродового метроэндометрита.

Больная Б., карта исследования №36, поступила в Самарскую ГКБ № 1 имени Н.И.Пирогова 09.07.2020г. с диагнозом: Метроэндометрит после срочных оперативных родов. Несостоятельность шва на матке. Нарушение жирового обмена 2 степени.

07.07.2020г. срочные оперативные роды путем операции кесарева сечения по поводу вторичной слабости родовой деятельности. Безводный промежуток составил 16 часов. Родился мальчик массой 3400 грамм, длиной 53 см, 7-8 баллов по шкале Апгар. Кровопотеря составила 1200 мл. С 08.07.2020г. пациентка стала предъявлять жалобы на повышение температуры тела до 38,5С, боли внизу живота, в области послеоперационного шва, гнойные выделения из половых путей, общую слабость, после чего была переведена в отделении гнойной гинекологии.

При гинекологическом осмотре пациентки матка была увеличена до 13 недель беременности, мягкая, без четких контуров, при пальпации умеренно болезненная. Лохии гнойные с запахом. Шов на передней брюшной стенке с признаками гиперемии.

По результатам УЗИ от 15.07.2020г. размеры матки 15*14*9 см, полость матки с неровными контурами, расширена до 14 мм с неоднородным гиперэхогенным содержимым. Объем матки - 982,80см^3.

Общий анализ крови: лейкоциты-18,0х10^{9}г/л,эритроциты-2,8х10^{12}/л, гемоглобин-81 г/л, тромбоциты-303х10 ^{9}г/л, СОЭ-41 мм/час, палочкоядерные-15%, сегментоядерные -47%,лимфоциты-30%,моноциты -8%.

Биохимические показатели крови: общий белок -50 г/л, билирубин-13,4 мкмоль/л, мочевина-3,2 ммоль/л, креатинин-69 мкмоль/л, АЛТ-15 Ед/л, АСТ-20 Ед/л, щелочная фосфатаза-332 Ед/л, глюкоза-4,2 ммоль/л, СРБ-131,7мг/л, Фибриноген-1,3 г/л, АЧТВ-32,4с, МНО-1,05, протромбиновое время-12,4 с, РФМК-28мг/дл, ПТИ-101,8, ФНОα-7,94 пг/ мл, ИЛ-10 -22,81пг/ мл.

Пациентке было выполнено оперативное лечение в объеме: Релапаротомия. Экстирпация матки с трубами. Санация и дренирование брюшной полости.

В данном клиническом примере представлена тяжелая форма ПМЭ, осложнившаяся несостоятельным швом на матке. Наряду с изменениями в общем и биохимическом анализе крови нами обнаружено, что уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 был значительно выше уровня ФНОα.Отношение ИЛ-10 к ФНОα составило - 2,87.

Исходя из вышесказанного, можно сделать заключение, что данные клинического случая соответствуют нашим исследованиям. Недостаточная или избыточная продукция цитокинов может вести к неадекватной воспалительной реакции, утяжелению течения заболевания. С другой стороны, в нашем исследовании повышение ИЛ-10 возможно играет позитивную роль, так как приводит к уменьшению неблагоприятных эффектов ФНОα.

Второй пример. Больная А., 22 лет, поступила в ГБУЗ СГКБ№ 1 имени Н.И. Пирогова 22.07.2020г. с диагнозом: Метроэндометрит после срочных самопроизвольных родов.

19.07.2020г. Роды I срочные самопроизвольные. Безводный промежуток составил 10 часов. Родился мальчик массой 3300 грамм, длиной 52 см, 8-9 баллов по шкале Апгар. Кровопотеря оставила 200 мл. С 22.07.2020г. пациентка стала

предъявлять жалобы на боли внизу живота, головную боль, повышение температуры тела до 37,5C^0,общую слабость, гнойные выделения из половых путей, после чего была переведена в отделении гнойной гинекологии.

При гинекологическом осмотре пациентки выявлено, что матка увеличена до 14 недель беременности, мягкая, без четких контуров, при пальпации умеренно болезненная. Лохии гнойные.

По результатам УЗИ от 22.07.20 матка размерами 14*12*9 см, полость расширена до 3 мм с анэхогенным содержимым. Объем матки-786,24$см^3$.

Общий анализ крови: лейкоциты-6,1х10^9г/л, эритроциты-4,07х10^{12}/л, гемоглобин-95 г/л, тромбоциты-557х10^9г/л,СОЭ-25 мм/час, палочкоядерные-8%, сегментоядерные -48%,лимфоциты-40%,моноциты-4%.

Биохимические показатели крови: общий белок -62 г/л, билирубин-6,9 мкмоль/л, мочевина-6,8 ммоль/л, креатинин-58,3 мкмоль/л, АЛТ-16 Ед/л, АСТ-21 Ед/л, щелочная фосфатаза-312 Ед/л, глюкоза-4,0 ммоль/л, СРБ-27,6мг/л, фибриноген-2,3г/л, АЧТВ-29,1с, МНО-0,86, протромбиновое время-8,27 с, ПТИ-106,8, ФНОα -11,79пг/ мл, ИЛ-10 - 4,23пг/ мл.

Данные показывают, что у пациентки с легкой формой ПМЭ преобладает ФНОα и отношение ИЛ-10 к ФНОα составляет 0,36. Пациентка после консервативной медикаментозной терапии выписана домой.

4.2 Изучение распределения аллельных вариантов и генотипов генов цитокинов ФНОα G308A и ИЛ-10 G1082A

4.2.1. Исследование ФНОα G308A

Нормальное гомозиготное носительство ФНОα (-308GG) среди здоровых, послеродовых женщин, выявлено нами в 68 % наблюдений, в группе пациенток с ПМЭ – в 64% (в популяции Россия и Москва -73%) [16].

Частота аллелей G и A у здоровых женщин составила 84% и 16%, (что соответствует популяционным данным 86% и 14% соответственно) [16] в то время как у родильниц с ПМЭ – 64% и 36% соответственно. Носительство аллельного гена **А** гена ФНОα было обнаружено в 36,00±4,51% наблюдений у

родильниц с ПМЭ против – 16,00+6,32 % в группе сравнения($p<0,01$). Таким образом, можно предположить, что пациентки с носительством аллельного гена **А** ФНОα относятся к группе высокого риска по развитию послеродовых метроэндометритов (ОШ = 2,95; 95% ДИ: 1,50-5,78). Встречаемость гетерозиготного варианта полиморфизма (-308GA) гена ФНОα у здоровых составила 32%, как и у пациенток с ПМЭ (32%). Нами установлено, что носителями гомозиготного генотипа АА(G308A) были только пациентки из основной группы (4%), в группе здоровых его не было.

Далее мы обратили внимание, что уровень ФНО-α среди обследованных различался у пациенток с различным фенотипом (таблицы 27, 28). У пациенток основной группы при наличии гомозиготного генотипа (-308GG) уровень ФНОα был в 1,22 раза выше по сравнению гетерозиготным вариантом полиморфизма (-308 GA) и в 1,37 раза выше гомозиготного (-308АА) гена ФНО-α. Между гомозиготами (-308GG) и (-308АА) в основной группе больных разница была статистически значима ($p<0,05$) (таблица 28).

В группе здоровых женщин при наличии гомозиготного генотипа (-308GG) уровень ФНОα был в 1,2 раза выше по сравнению гетерозиготным вариантом полиморфизма -308 **GA**. Иными словами, гомозиготы **GG** имеют большую продукцию цитокина ФНОα(таблица 27).

Таблица 27-Зависимость содержания показателей крови здоровых родильниц в зависимости от полиморфизма гена ФНОαG308A

Показатель	ФНОα G308A		p
	Гомозиготы GGn=34	Гетерозиготы GA n=16	
ФНОα, пг/мл	4,24±0,26	3,88±0,32	0,484
ИЛ-10 пг/мл	12,87±1,22*	8,06±1,50	0,020
Общий белок, г/л	61,51±1,11	58,35±1,13	0,091
Билирубин, мкмоль/л	6,04±0,84	4,98±0,55	0,579
Мочевина, ммоль/л	3,24±0,17	3,26±0,37	0,770
Креатинин, мкмоль/л	56,91±2,64*	67,14±2,35	0,036
АЛТ, Ед/л	15,28±1,54	11,81±2,85	0,190
АСТ, Ед/л	19,01±2,60	16,81±1,23	0,382
Щелочная фосфотаза, Ед/л	255,32±26,20	311,54±14,22	0,683
Глюкоза, ммоль/л	4,28±0,10	4,40±0,19	0,704
ПТИ, %	108,80±1,39*	101,15±3,94	0,040
Фибриноген, г/л	5,24±0,30	5,25±0,23	0,321
АЧТВ, с	25,89±0,73	25,70±0,82	0,871
МНО	0,93±0,01	0,96±0,03	0,169
Протромбиновое время, с	10,42±0,17	10,78±0,26	0,142

Примечание:*-разница статистически не значима p<0,05.

Таблица 28-Зависимость содержания показателей крови родильниц с ПМЭ в зависимости от полиморфизма гена ФНОα G308A

Показатель	ФНОα G308A			P		
	Гомозиготы GGn=32	Гетерозиготы GAn=16	Гомозиготы AAn=2	p GG-GA	p GG-AA	p GA-AA
ФНОα, пг/мл	7,12±0,74*	5,83±0,35	5,18±0,38	0,122	0,026	0,227
ИЛ-10 пг/мл	10,15±1,13	9,69±1,48**	3,52±0,41**	0,806	0,001	0,001
Hb, г/л	108,63±3,90	116,63±8,26	120,00±9,2	0,385	0,263	0,788
Er, 10^{12}/л	3,91±0,13	3,94±0,29	3,79±0,15	0,925	0,549	0,652
Le, 10^{9}/л	12,76±1,74	14,58±1,44	11,60±1,22	0,424	0,589	0,135
Tr, 10^{9}/л	310,13±29,95	281,38±26,14*	199,00±18,4*	0,473	0,003	0,021
Общий белок, г/л	63,64±2,41	65,15±1,91	73,40±5,44	0,625	0,111	0,172
Билирубин, мкмоль/л	10,29±1,29	8,99±1,07*	15,24±1,23**	0,442	0,009	0,001
Мочевина, ммоль/л	4,36±0,32	4,53±0,36**	5,90±0,45*	0,725	0,008	0,031
Креатинин, мкмоль/л	62,06±3,79	70,64±6,18	64,80±7,21	0,242	0,738	0,547
АЛТ, Ед/л	16,86±1,26	21,39±5,36*	32,50±6,56	0,415	0,025	0,209
АСТ, Ед/л	19,76±2,07	18,21±2,42*	28,50±3,44*	0,628	0,037	0,027
Щелочная фосфатаза, Ед/л	194,57±18,13	175,65±47,28**	353,20±42,12*	0,710	0,001	0,013
Глюкоза, ммоль/л	4,38±0,15	4,62±0,55*	5,30±0,42	0,675	0,047	0,341
СРБ, мг/л	63,47±12,20	67,13±22,41	34,20±12,80*	0,886	0,107	0,021
ПТИ, %	84,94±4,78	77,95±4,38*	105,00±5,56**	0,286	0,010	0,001
Фибриноген, г/л	5,00±0,24	5,58±0,74**	3,85±0,33*	0,459	0,008	0,049
АЧТВ, с	31,04±0,99	30,66±1,70	32,00±2,2	0,847	0,693	0,636
МНО	1,11±0,05	1,17±0,05*	0,97±0,05*	0,400	0,056	0,012
Протромбиновое время, с	13,89±0,51	13,74±0,40**	10,60±0,48**	0,818	0,001	0,001
РФМК, мг/дл	19,58±3,75*	8,30±2,37*	8,12±2,24	0,014	0,013	0,956

Примечание: *- различия статистически значимы (p<0,5), ** (p<0,001)

При исследовании влияния полиморфизма гена ФНОα (G308A) на экспрессию ИЛ -10 самый высокий уровень ИЛ-10 был у гомозигот **GG** как в основной, так и в группе сравнения. В группе здоровых этот показатель

преобладал у гомозигот **GG** (ФНОα(G308A)) по сравнению с гетерозиготами **GA** в 1,6 раза ($p<0,02$) (таблица 27), а в основной группе в 1,05 раза(таблица 28). Пациентки основной группы – гомозиготы **AA** ФНОα (-308AA) имели самую низкую экспрессию ИЛ-10 (3,52±0,41пг/ мл) среди других полиморфизмов ($p<0,001$) (рис.7). Ещё раз подчеркнем, что полиморфизм (-308AA) гена ФНОα у здоровых родильниц не встречался. Согласно этим данным, можно считать, что носительство аллельного гена **A** и особенно наличие генотипа (– 308A/A) гена ФНОα способствует низкой экспрессии цитокина ФНОα и ИЛ-10, что, вероятно, определяет более слабый иммунный ответ у этих женщин при развитии ПМЭ.

При изучении влияния полиморфизма гена ФНОα (G308A) на биохимические показатели крови мы отметили статистически значимое большее количество креатинина и протромбинового индекса в крови здоровых родильниц при генотипе GG по сравнению с генотипом GA. Остальные показатели при генотипе GG были также выше (содержание общего билирубина было на 17,5% выше, АЛТ – на 22,7% выше, АСТ – на 11,5%), хотя мы вынуждены признать, что эти различия статистически не значимы(таблица 27).

Анализируя метаболический профиль у пациенток с ПМЭ(таблица 28), еще раз подчеркнем, что здесь есть пациентки с генотипом АА.У этой группы пациенток была самая низкая экспрессия ИЛ-10 (3,52±0,41 пг/мл), в 2,88 раза ниже по сравнению с гомозиготами GG. По-видимому, пациентки с носительством аллельного гена А локуса гена ФНОα(G 308 A) относятся к группе высокого риска по развитию послеродовых эндометритов.

При анализе таблицы 28, обращает на себя внимание более низкое содержание тромбоцитов(199,00±18,4 10^9г/л), лейкоцитов (11,60±1,22 10^9г/л), фибриногена (3,85±0,33 г/л), МНО (0,97±0,05), протромбинового времени (10,60±0,48 с.), С – реактивного белка (34,20±12,80 мг/л) у родильниц основной группы с генотипом АА. У этих пациенток нами отмечены стертая клиническая картина, отсутствие выраженной температурной реакции. В тоже время, увеличение уровней мочевины (5,90±0,45 ммоль/л), АЛТ (32,50±6,56 Е/л), АСТ (28,50±3,44 Е/л), щелочной фосфатазы (353,20±42,12 Е/л), глюкозы (5,30±0,42

ммоль/л), протромбинового индекса (105,00±5,56) в этой группе больных может быть связано с функциональным напряжением метаболической функции печени.

Выявленные нами изменения представлены на рисунках 6 и 7.

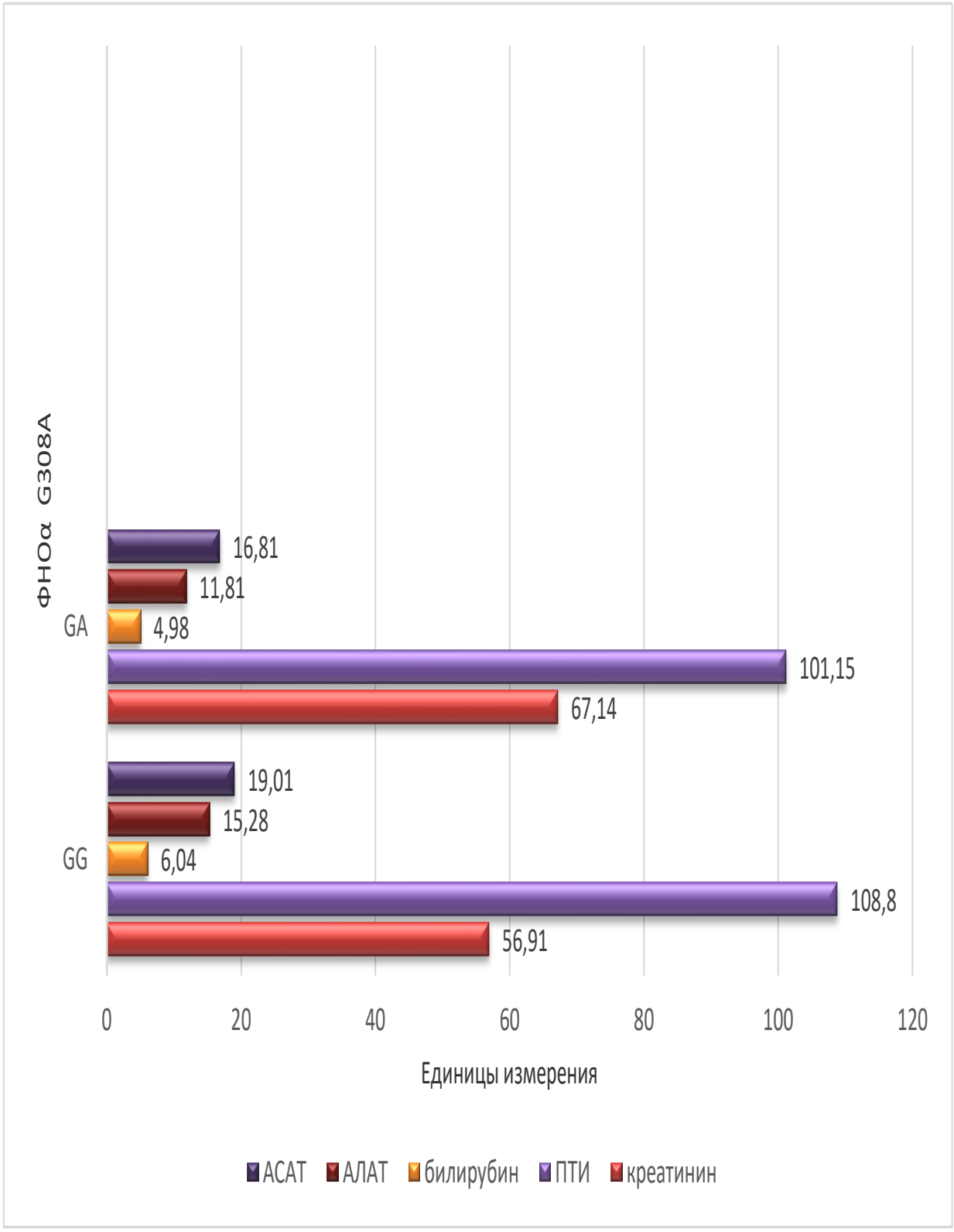

Рис. 6. Показатели крови здоровых женщин в зависимости от полиморфизма генотипа ФНОα G308A.

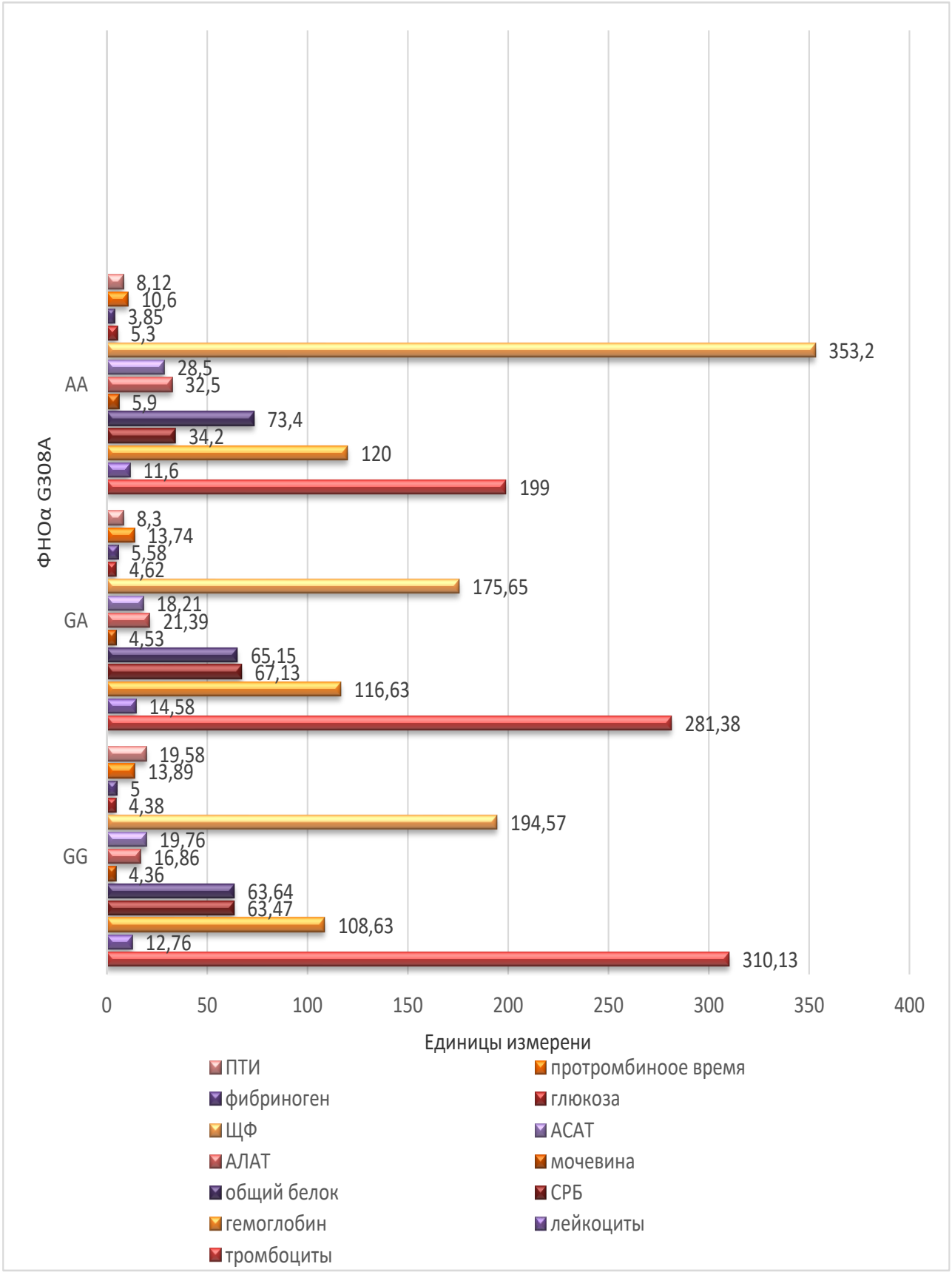

Рис. 7. Показатели крови женщин с ПМЭ зависимости от полиморфизма генотипа ФНОα G308A.

4.2.2. Исследование полиморфизма гена ИЛ- 10 G1082A

Изучение полиморфизма гена ИЛ- 10 (G1082A) показало, что аллель G выявлена в 76% наблюдений у родильниц с ПМЭ, против 56% у здоровых родильниц (у здоровых в популяции Россия и Москва -56,5%)[181].Аллель А выявлена у 24% женщин при ПМЭ, против - 44% у здоровых (у здоровых в популяции Россия и Москва -43,5%). В группе сравнения наиболее часто мы отметили генотип GG (32%), а в основной группе - GA (60%).

Анализ таблицы 29 показывает, что содержание ФНОα различается у носителей аллеля **G** гена ИЛ-10 как у здоровых 56,00±5,71%, так и у пациенток с ПМЭ 76,00±3,52% (ОШ = 2.48; 95% ДИ: 1,35-4,55) (таблица 29). А у носительниц генотипа АА гена ИЛ-10 G1082A различий между здоровыми женщинами 44,00±2,21% и с послеродовыми эндометритами 24,00±1,34% не выявлено (ОШ = 0.40; 95% ДИ: 0,21-0,73).

Таблица 29 -Зависимость содержания ФНОα от полиморфизма генаИЛ-10 G1082A

Генотипы по гену ИЛ-10 G1082A	ФНОα, пг/мл Группа сравнения	ФНОα, пг/мл Основная группа	p
Гомозиготы GG	4,36±0,23	7,40±0,59**	<0,001
Гетерозиготы GA	3,51±0,18	6,63±0,71**	<0,001
Гомозиготы AA	4,73±0,54	4,71±0,58	0,569

Примечание: *- различия статистически значимы (p<0,05); **(p<0,001).

В основной группе гомозиготы **GG** (ИЛ-10 -1082A) показали более высокую продукцию ФНОα (7,40±0,59 пг/мл), а гомозиготы **AA** - наиболее низкую (4,71±0,58 пг/мл). Гетерозиготы GA занимали среднюю позицию по продукции данного цитокина(6,63±0,71пг/мл) (рис.8) .

Данный факт указывает на важный вклад аллельного полиморфизма генов цитокинов в индивидуальные различия больных по характеру течения

воспалительного процесса вследствие разной экспрессии кодируемого цитокина.

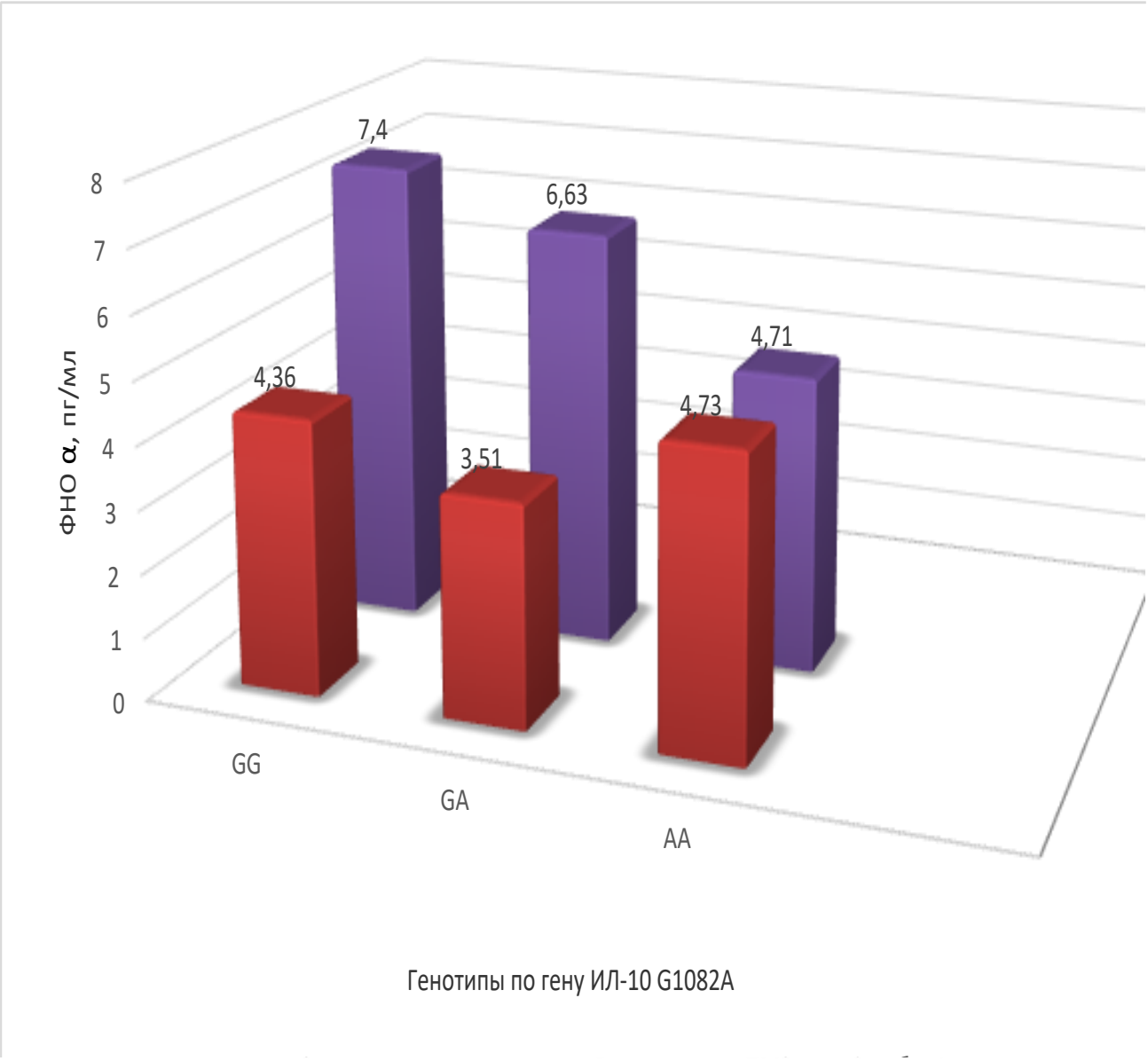

Рис 8. Зависимость содержания ФНОα от полиморфизма гена ИЛ-10 G1082A.

Если сравнивать содержание ИЛ-10 между обследованными родильницами в зависимости от аллельного полиморфизма, то у гомогозигот **GG** уровень его выше в группе сравнения в 1,72 раза по сравнению с основной группой (15,22±1,98 пг/мл и 8,80±0,83 пг/мл соответственно ($p<0,001$))(таблицы 30,31).Что касается гомогозигот **AA,** то экспрессия ИЛ-10 также была выше в группе сравнения (9,71±1,16 пг/мл) по сравнению с основной группой на 46% (6,63±2,05 пг/мл) ($p>0,05$).

Таблица 30-Зависимость содержания показателей крови здоровых родильниц в зависимости от полиморфизма гена ИЛ-10 G1082A

Показатель	ИЛ-10 G1082A			p GG-GA	p GG-AA	p GA-AA	p K-W
	Гомозиготы GG n=16	Гетерозиготы GA n=20	Гомозиготы AA n=14				
ФНОα, пг/мл	4,36±0,23*	3,51±0,18	4,73±0,54*	0,013	0,817	0,010	0,010
ИЛ-10 пг/мл	15,22±1,98*	9,35±1,83*	9,71±1,16	0,05	0,05	0,495	0,130
Общий белок, г/л	61,76±1,59	58,50±1,05	61,91±1,92	0,083	0,908	0,157	0,168
Билирубин, мкмоль/л	5,13±0,41	4,92±0,52	7,48±1,90	0,721	0,685	0,405	0,714
Мочевина, ммоль/л	3,41±0,26	3,03±0,30	3,37±0,25	0,305	0,727	0,591	0,595
Креатинин, мкмоль/л	61,75±2,36	57,49±4,28	62,24±4,08	0,450	0,954	0,591	0,739
АЛТ, Е/л	16,43±2,19	10,68±2,05	16,57±2,73	0,131	0,862	0,107	0,175
АСТ, Е/л	20,40±4,38	14,54±1,05*	21,29±3,57	0,307	0,451	0,071	0,185
Щелочная фосфотаза, Е/л	293,05±31,42	319,00±16,08*	185,47±37,38*	1,000	0,032	0,007	0,020
Глюкоза, ммоль/л	4,25±0,19	4,38±0,16	4,31±0,14	0,624	0,684	0,732	0,844
ПТИ, %	109,39±1,43	107,73±2,24*	100,91±4,50	0,592	0,042	0,240	0,159
Фибриноген, г/л	4,88±0,25	5,06±0,22	5,92±0,58	0,624	0,116	0,241	0,268
АЧТВ, с	26,59±1,20	25,63±0,76	25,27±1,00	0,378	0,391	0,912	0,599
МНО	0,94±0,01	0,97±0,02	0,90±0,03	0,194	0,293	0,078	0,136
Протромбиновое время, с	10,21±0,09	10,53±0,23	10,91±0,35	0,529	0,092	0,279	0,239

Примечание: *- различия статистически значимы (p<0,05); **(p<0,001).

Таблица 31-Зависимость содержания показателей крови родильниц с ПМЭ в зависимости от полиморфизма гена ИЛ-10 G1082A

Показатель	ИЛ-10 G1082A			p GG-GA	p GG-AA	p GA-AA	p K-W
	Гомозиготы GG n=12	Гетерозиготы GA n=32	Гомозиготы AA n=6				
ФНОα, пг/мл	7,40±0,59	6,63±0,71*	4,71±0,58	0,131	0,020	0,180	0,065
ИЛ-10 пг/мл	8,80±0,83*	11,67±1,01	6,63±2,05*	0,050	0,606	0,050	0,728
Hb	107,00±10,00	114,56±4,31	105,33±2,40	0,531	0,606	0,198	0,424
Er	3,51±0,33	4,07±0,13	3,87±0,15	0,121	0,796	0,538	0,297
Le	13,89±1,92	12,04±0,84	18,80±8,78	0,210	1,000	0,655	0,473
Tr	244,33±27,67	293,38±23,27*	417,33±95,43	0,302	0,039	0,118	0,107
Общий белок, г/л	65,25±2,56	63,46±2,38	68,50±3,04	0,854	0,606	0,288	0,612
Билирубин, мкмоль/л	8,33±1,23	11,05±1,30	8,27±0,55	0,224	1,000	0,502	0,439
Мочевина, ммоль/л	4,63±0,30	4,39±0,36	4,60±0,40	0,657	0,895	0,737	0,876
Креатинин, мкмоль/л	70,12±7,74	66,38±3,48*	46,73±3,67*	0,507	0,039	0,019	0,044
АЛТ, Е/л	19,18±4,24	19,67±2,54	14,33±4,48	0,768	0,517	0,341	0,626
АСТ, Е/л	24,12±3,52	18,30±1,62	17,60±6,91	0,121	0,302	0,654	0,265
Щелочная фосфотаза, Е/л	109,38±21,95*	224,06±22,48	209,00±78,77	0,003	0,362	0,823	0,019
Глюкоза, ммоль/л	4,62±0,76	4,55±0,14	4,00±0,29	0,149	0,897	0,122	0,162
СРБ, мг/л	85,62±24,94	61,85±12,17	27,82±25,10	0,417	0,197	0,094	0,195
ПТИ	79,63±6,44	87,51±4,05	69,87±14,24	0,356	0,517	0,179	0,317
Фибриноген, г/л	5,26±0,50	5,20±0,40	4,62±0,50	0,531	0,302	0,655	0,638
АЧТВ, с	29,98±2,09	30,74±0,93	34,07±2,14	0,971	0,302	0,105	0,302
МНО	1,18±0,08	1,06±0,03	1,35±0,15*	0,209	0,302	0,044	0,085
Протромбиновое время, с	13,57±0,79	13,63±0,36	14,30±2,17	0,725	0,897	0,678	0,884
РФМК, мг/дл	6,00	14,33±3,16	24,00±10,24	0,222	0,317	0,383	0,318

Примечание: *- различия статистически значимы (p<0,05); **(p<0,001).

Кроме этого мы обратили внимание на различное содержание щелочной фосфатазы, АСТ, фибриногена, протромбинового индекса в крови здоровых женщин в зависимости от полиморфизма генотипа ИЛ-10 (G1082A), хотя не все различия оказались статистически значимы(таблица 30). Данные исследования отражены в рисунке 9.

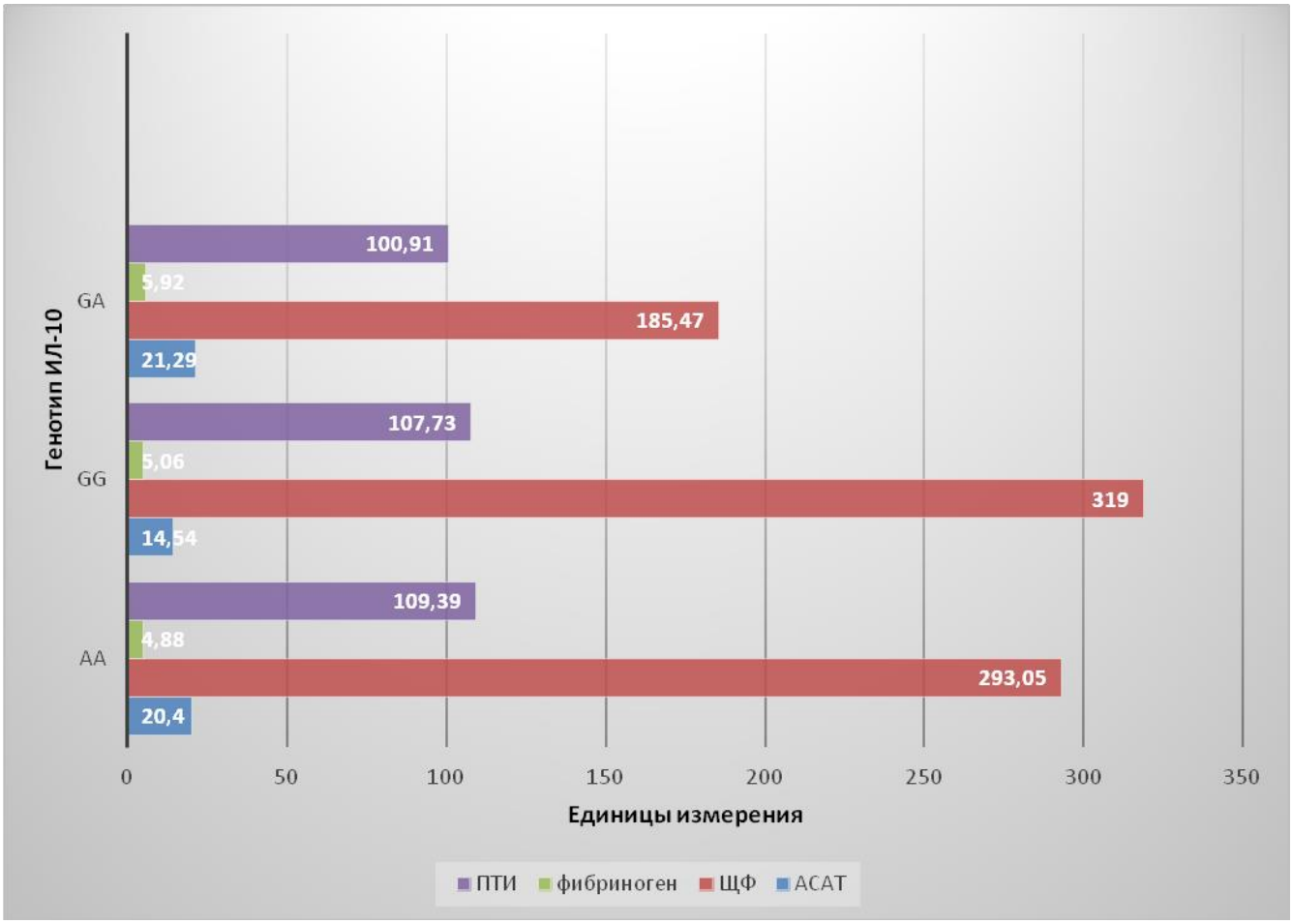

Рис. 9. Содержание показателей крови здоровых женщин в зависимости от полиморфизма генотипа ИЛ-10 G1082A.

А у родильниц с ПМЭ в зависимости от полиморфизма генотипа ИЛ-10 G1082A мы отметили более значимые изменения показателей крови по сравнению со здоровыми родильницами(таблица 31). В основной группе пациенток, имеющих гетерозиготу GA по сравнению с другими полиморфизмами, мы выявили более высокое содержание гемоглобина (114,56,33±4,31 г/л), эритроцитов (4,07±0,13 10^{12}г/л), общего билирубина(11,05±1,3мкмоль/л),

щелочной фосфатазы (224,06±22,48±1,98 Е/л),протромбинового индекса(87,51±4,05) (рисунок 10).

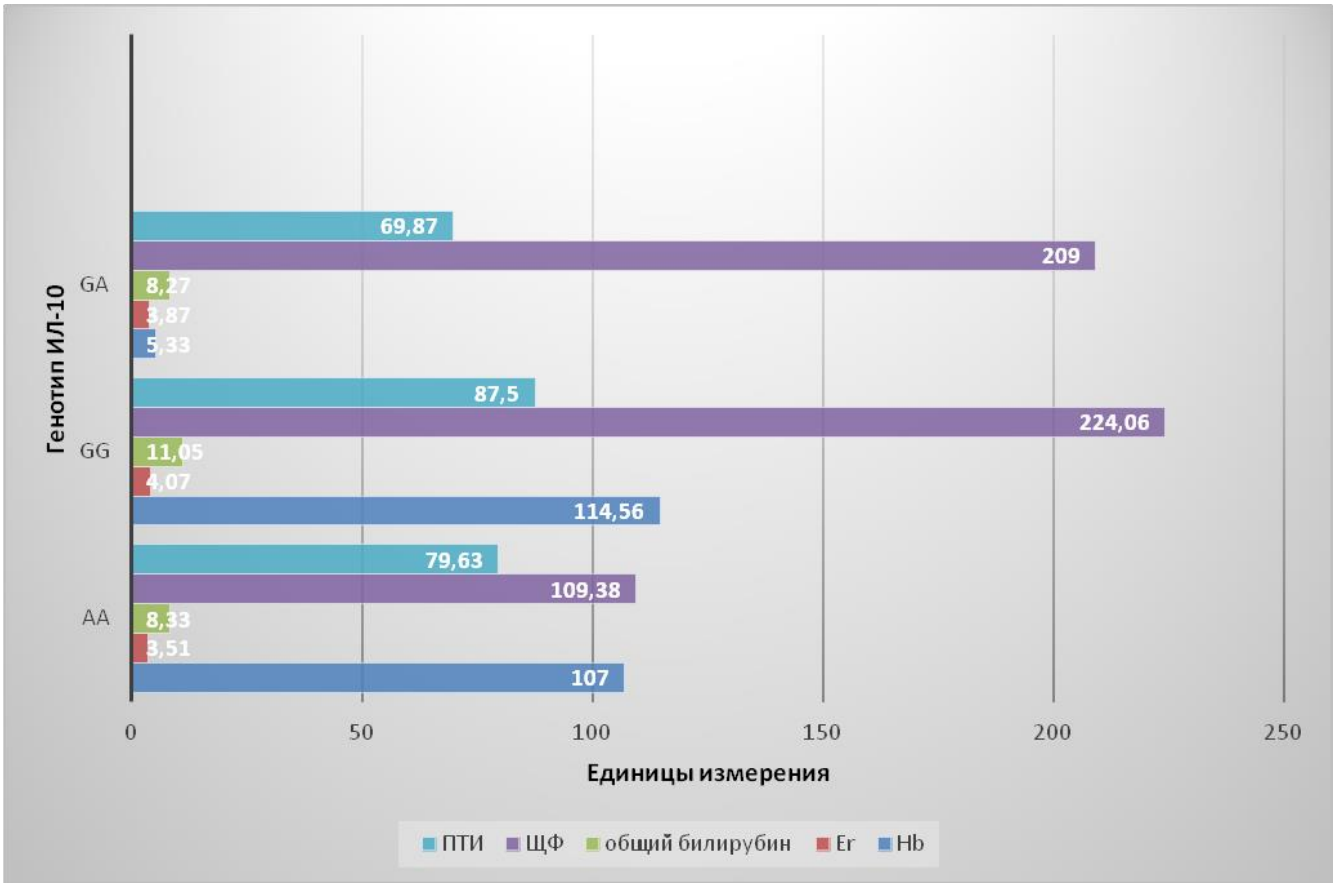

Рис. 10. Показатели крови женщин с ПМЭ в зависимости от полиморфизма генотипа ИЛ-10 G1082A.

Подчеркнем, что у гомогозигот АА гена ИЛ-10 (G1082A) в основной группе (таблица 31) оказалось более высокое содержание лейкоцитов (18,8±8,78 10^9г/л), тромбоцитов (417,33±95,43 10^9г/л), общего белка (68,5±3,04 г/л), РФМК (24,00±6,92мг/дл), и самое низкое содержание не только ФНОα(4,71±0,58пг/мл) и ИЛ-10 (6,63±2,05пг/мл), но и креатинина (46,73±3,67 мкмоль/л), АЛТ (14,33±4,48 Е/л), АСТ (17,6±6,91 Е/л), глюкозы (4,00±0,29 ммоль/л), С- реактивного белка (27,82±25,1 мг/л), протромбинового времени (14,30±2,17с). Соотношение ИЛ-10/ФНОα составляет у этих пациенток - 1,4±0,15(у здоровых родильниц 2,74± 0,31,$p<0,01$).Эти данные могут свидетельствовать о выраженной воспалительной и недостаточной противовоспалительной ответной реакции организма у гомозигот АА гена ИЛ-10 (G1082A) (таблица 31).

Гомозиготы **GG** ИЛ-10 (G1082A) в основной группе по сравнению с другими полиморфизмами имели более высокую продукцию креатинина (70,12±7,74 мкмоль/л), АСТ(24,12±3,52 Е/л), глюкозы (4,62±0,76 ммоль/л), С- реактивного белка (85,62±24,94 мг/л), фибриногена (5,26±0,50 г/л), что возможно обусловлено у них более высокой выработкой ФНОα . А в случаях аллельного гетерозиготного варианта **GA** по сравнению с гомозиготными генотипами мы наблюдали повышенную продукцию ИЛ-10(11,67±1,01 пг/мл). Все вышеуказанное указывает на важный вклад аллельного полиморфизма гена ИЛ-10 (G1082A) в развитие и проявление послеродового воспалительного процесса в матке.

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают многочисленные данные о зависимости экспрессии цитокинов в том числе и от генетической вариабельности кодирующих их генов[55].

Обсуждение результатов исследования.

Воспалительные осложнения в пуэрперии остаются наиболее важной проблемой в акушерстве. За последние 10 лет во всем мире отмечается рост послеродовых инфекций [7,53]. Литературные данные свидетельствуют, что у женщин группы высокого риска они составляют от 13,3 до 54,3%. [18,37,55,58,61,62,94].

В последнее время особое внимание уделяется предикции и превенции акушерских осложнений[79].

Ранняя диагностика эндометрита затруднена в связи с трансформацией клинической симптоматики в сторону стертых форм и атипичного течения, поздней манифестацией клинических проявлений. Вышеизложенное в условиях ранней выписки родильниц приводит к запоздалому началу лечения, повторной госпитализации родильниц в гинекологические отделения многопрофильных больниц, развитию тяжелых форм гнойно-септических осложнений, хирургической санации очага инфекции [166]. Несвоевременное обращение пациенток к врачу, неадекватная медицинская помощь, отсутствие должной терапии на ранних стадиях заболевания увеличивает риск материнской заболеваемости и морбидности [128,145]. Все это сопряжено со значительными трудностями в лечении и большими экономическими затратами[149,170]. Пропущенные и недолеченные материнские инфекции могут привести к развитию материнского сепсиса, смерти или инвалидизации женщины, а также повышают раннюю неонатальную инфекционную заболеваемость и смертность[157,165].Послеродовые инфекционные заболевания могут оказать негативное влияние на состояние родильницы, вызвать у нее тревожные и депрессивные расстройства, ухудшить контакт с новорожденным [146].

На сегодняшний день выявлено значительное количество новых доказанных факторов риска, недооценка которых в совокупности с известными факторами значимо увеличивает риск послеродового эндометрита [129,134,165].

В настоящее время предложен широкий спектр методов прогнозирования послеродового эндометрита, но ни один не обладает достаточной

информативностью, что и побудило нас к дальнейшему изучению данной проблемы.

Целью данной работы было совершенствование прогнозирования и ранней диагностики послеродовых метроэндометритов. Одной из задач исследования явилось выявить клинико-анамнестические факторы риска формирования ПМЭ у родильниц изучаемой когорты. В рамках этой задачи мы проанализировали клинико-анамнестические, лабораторные, патогистологические данные, заключения УЗИ у 138 женщин с осложненным и физиологическим течением послеродового периода. В зависимости от характера клинических проявлений настоящего заболевания все родильницы были разделены на 2 группы: 1 группа (основная) – 113 пациенток с послеродовыми метроэндометритами**,** развившимися после самопроизвольных родов и операции кесарева сечения. В зависимости от характера клинических проявлений основную группу мы разделили на 2 подгруппы: 1а –тяжелое течение ПМЭ (73 пациентки) и 1б – легкое течение ПМЭ (40 пациенток).

. 2-ю группу (группу сравнения) составили 25 здоровых родильниц, не имевших в анамнезе гинекологических заболеваний, либо других хронических болезней, влияющих на состояние иммунного статуса.

Мы констатировали, что между пациентками этих групп не выявлено значимых различий. Группы были однородные. Средний возраст пациенток у родильниц с послеродовым метроэндометритом составил 28,24±1,9 лет. Приведенные данные говорят о том, что большинство обследованных родильниц всех групп находилось в возрасте от 20 до 29 лет (55,75% женщин с послеродовым метроэндометритом и 60,00% родильниц с физиологическим пуэрперием),что по- видимому обусловлено большей частотой родов именно в этом возрастном периоде. Большинство женщин как в группе с послеродовым метроэндометритом, так в группе здоровых родильниц составили рабочие (42,48% и 29,23 % соответственно). Средний возраст коитархе составил 17,7 лет. У 26,55 % обследованных женщин имелось указание н наличие двух и более половых партнеров.

Согласно нашим данным частота развития послеродового метроэндометрита не связана с количеством беременностей в анамнезе.

Не имело значения количество самопроизвольных выкидышей, внематочных беременностей, родов у женщин в анамнезе. Однако, у повторнобеременных женщин основной группы часто встречались артифициальные аборты (51 случай-45,13%). По - видимому, искусственное прерывание беременности является одним из предрасполагающим факторов гнойно-воспалительных заболеваний матки в послеродовом периоде.

Среди гинекологических заболеваний в группе женщин с ПМЭ большой процент приходился на обострение хронического сальпингоофорита(64,60%, $p<0,001$; ОШ = 20,98; 95% ДИ: 4,70-93,63), хронический эндометрит(20,35%, $p<0,05$;ОШ = 6,81; 95%ДИ:0,87-52,91), неспецифический вульвовагинит (34,51%,$p<0,05$; ОШ = 8,67;95%ДИ:1,12-66,94), частота которых значимо выше в группе женщин с послеродовыми метроэндометритами. Второе место по частоте встречаемости занимали заболевания шейки матки, выявленные у 54 пациенток (47,79%). При этом 27,79% женщин были выполнены хирургические вмешательства на шейке матки(диатермокоагуляция, криодеструкция).

Согласно данным литературы микробный фактор может играть определенную роль в генезе фоновых заболеваний шейки матки, так как метапластический эпителий в области зоны трансформации легко инфицируется. В последующем возможны персистенция возбудителя и восходящее инфицирование эндометрия, элементов плодного яйца и развитие пуэрперального эндометрита[17,51,76].

Наши исследования показали, что в структуре хронической урогенитальной инфекции, выявленной у женщин с послеродовыми метроэндометритами первое место занимал урогенитальный кандидоз, выявленный у 39 женщин (34,51%).Второе место принадлежало хламидийной инфекции (26,54%). Mycoplasma genitalium выявленау 25 женщин (22,12%). Принимая во внимание полученные данные, можно считать наличие у пациенток урогенитальной

инфекции предрасполагающим фактором, приводящим к развитию послеродового эндометрита.

При анализе экстрагенитальных заболеваний обращает на себя внимание высокая частота у больных с послеродовыми метроэндометритами частых респираторных вирусных инфекций (56,63%, p<0,001; ОШ = 6,87;95%ДИ: 2,21-21,27), нарушений жирового обмена (61,06%, p<0,001; ОШ = 8,23 ;95%ДИ: 2,64-25,59), варикозной болезни вен нижних конечностей (33,62%, p<0,001; ОШ = 5,82;95%ДИ: 1,30-26,02).

Одним из предрасполагающих факторов развития ПМЭ является анемия, которая встречалась в 41,59% наблюдений у родильниц с ПМЭ (p<0,001; ОШ = 2,84;95%ДИ: 0,99-8,13).

Безусловно, существенное влияние на развитие инфекционно-воспалительных послеродовых заболеваний матки оказывают такие осложнения беременности, как угроза прерывания, инфекционные заболевания во время беременности, анемия и т.д. В наших исследованиях угроза прерывания беременности отмечена у каждой третьей пациентки (33,62%, p<0,05; ОШ=3,71;95% ДИ:1,04-13,21), ОРВИ во время беременности – у33,62% (p<0,05; ОШ=1,79;95% ДИ:0,62-5,17) и многоводие – у 36,28% пациенток основной группы(p<0,05; ОШ=6,54; 95%ДИ: 1,46-22,2).

Масса тела у пациенток с послеродовом метроэндометритом на 7,93 кг больше по сравнению со здоровыми родильницами. Принимая во внимание приведенные данные, мы считаем, что женщины с исходно избыточной массой тела входят в группу риска по развитию пуэрперального метроэндометрита. Полученные нами данные соответствуют литературным данным, в которых говорится, что угрожаемы по развитию ПМЭ именно пациентки с индексом массы тела (ИМТ)> 30 кг/м^2, при этом риск реализации метроэндометрита после родов увеличивается в 2 - 4 раза при ИМТ>45 кг/м^2 [185].

Согласно нашим данным, запоздалые роды у женщин с ПМЭ встречались гораздо чаще - в 26,56% наблюдений (p<0,05; ОШ = 4,15;95%ДИ:0,92-18,70), против 8,00% с физиологическим пуэрперием. Патологические роды и

хориоамнионит отмечены только у женщин основной группы в 13,27% случаев (15 женщин) и в 1,76% (2 женщины) соответственно.

Нами выявлено, что у женщин с ПМЭ повышена кровопотеря в последовом периоде родов по сравнению со здоровыми родильницами, что также является фактором риска развития ПМЭ (220,3±9,57 мл и 174,8±6,34 мл, соответственно).

Известно, что при абдоминальном родоразрешении значительно возрастает риск ПМЭ. У родильниц основной группы нами обнаружена большая частота экстренных операций кесарева сечения в 31,85%($p<0,05$;ОШ= 3,42;95%ДИ:0,96-12,20), по сравнению со здоровыми 12,00%.

При сравнении антропометрических данных новорожденных от пациенток было отмечено, что при рождении масса плода оказалась на 330 г, а длина плода на 3 см больше в основной группе родильниц. Данный факт согласуется с литературными публикациям, что более крупный плод может быть фактором риска реализации пуэрперального эндометрита [19,98].

Анализ клинических проявлений подтвердил литературные данные о важности таких симптомов, как боли внизу живота, слабость, повышение температуры до 38-38,5 С, озноб, увеличение частоты сердечных сокращений до 90-100 уд в мин, бледность кожных покровов, увеличение размеров матки, болезненность и изменение ее консистенции при пальпации.

Многие авторы подчеркивают важность эхоскопии в диагностике осложнений послеродового периода, субинволюции и послеродового эндометрита [26,142]. Ультразвуковое исследование, хотя и считается вспомогательным, позволяет обнаружить в полости послеродовой матки сгустки крови и остатки оболочек [111]. Эхографическое исследование матки на 3 сутки послеродового периода показало, что у пациенток основной группы были достоверно большие размеры ширины матки, ее передне-заднего размера, чем в группе сравнения($p<0,05$). Расширение полости матки у родильниц с ПМЭ составило в среднем 13,11±2,31 мм, а в ряде наблюдений до 22 мм, ширина матки -113,77±8,72 мм, длина матки -133,48±11,46 мм. В основной группе объем матки

составляет 585,78±23,62мм^3, что больше этого показателя у здоровых женщин (438,61±24,42мм^3)(p <0,001).

Исследование общего анализа крови является важным компонентом диагностики послеродового эндометрита. У пациенток основной группы мы наблюдали статистически значимое увеличение числа лейкоцитов, что согласуется с данными других авторов [146,147,148,149]. У 71 пациентки с ПМЭ отмечался умеренный до 12*10^9/л лейкоцитоз. Выраженный лейкоцитоз в пределах 12-20*10^9/л была выявлен у 42 женщин. Гемограмма при тяжелом эндометрите характеризовалась более выраженными изменениями: анемией, лейкоцитозом (от 14х10^9/л до 36х10^9/л), увеличением числа палочкоядерных лейкоцитов до 16% и ускорением СОЭ до 65мм/час.

Известно, что одним из самых чувствительных индикаторов при воспалении является С- реактивный белок(СРБ). СРБ был положителен у всех женщин с ПМЭ. Содержание его при легком течении ПМЭ составило - 19,99 мг/л, при тяжелом – 106,4 мг/л, в тяжелых случаях, осложненных перитонитом, повышалось до 175 мг/л. Изучение состояния свертывающей системы крови выявило, что в группе родильниц с тяжелым течением ПМЭ было более выраженное гиперкоагуляционное состояние: укорочение АЧТВ до 18,1сек, укорочение тромбинового времени до 12,1 сек, повышение уровня фибриногена до 8,9-11,2 г/л, снижение МНО до 0,81. Эти данные полностью подтверждают взаимосвязь процессов коагуляции и воспаления. Так как гиперкоагуляция и воспаление могут запустить порочный круг, который может привести к тромбообразованию, необходимо помнить, что одной из задач лечения тяжелого ПМЭ должно быть противодействие процессу свертывания крови.

Согласно второй задаче, мы изучили микробный пейзаж лохий у пациенток с послеродовыми метроэндометритами и определить его чувствительность к антибиотикам. Как известно, основными микробными агентами при эндометритах после родов являются представители условно-патогенной микрофлоры. В 37наблюдениях (42%) из содержимого полости матки были выделены различные варианты бактериальных ассоциаций с преобладанием 3-х и 4-х компонентных.

Основными ассоциантами являлись неферментирующие грамотрицательные палочки и стафилококки. При анализе спектра микрофлоры у родильниц с ПМЭ выявлено, что среди факультативных анаэробов наиболее часто выделяли *Escherichia coli*, E*nterococcus faecalis, Staphylococcus aureus,* несколько реже встречались *Staphylococcus haemoliticus, Klebsiella pneumonia*. Эти данные согласуются с научными публикациями, согласно которым отмечается возрастание роли кокковой микрофлоры в генезе ПМЭ [150,151,152,153]. Строго анаэробная микрофлора в монокультуре была обнаружена в полости матки у 2 родильниц (6,25 %), факультативно анаэробная – у 19 (16,8%). Эти полученные нами результаты подтверждаются другими авторами, которые считают, что анаэробная флора занимает в этиологической структуре ПМЭ от 10% до 15 % и не является основным возбудителем развития послеродового эндометрита[154,156,151].

При определении чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам при осложненном метроэндометритом пуэрперии выявлена большая чувствительность к амоксициллину. Из антибиотиков группы пенициллинов максимально эффективны в отношении возбудителей ПМЭ были аминобензиловые препараты, а минимально - природные пенициллины. Согласно нашим данным, среди фторхинолонов лидирующее место занял ципрофлоксацин, наименьшая чувствительность представлена к левофлоксацину. В группе аминогликозидов наибольшая чувствительность выявлена к гентамицину, наименьшая - к амикацину.

Таким образом, послеродовые метроэндометриты отличаются полиэтиологичностью, различной антибиотикочувствительностью флоры и различными по тяжести клиническими проявлениями, что может создавать трудности в их диагностике.Наше исследование не обнаружило статистически значимой связи между микрофлорой из цервикального канала у родильниц с ПМЭ и аллельным полиморфизмом генов цитокинов ИЛ-10 (G1082A) и ФНОα (G308A).

Следующая задача нашего исследования заключалась в изучении распределения аллельных вариантов генов ИЛ-10 (G1082A) и ФНОα (G308A) и

оценке концентрации соответствующих цитокинов (ИЛ-10 и ФНОα) в сыворотке крови здоровых женщин и у женщин с ПМЭ. Мы провели сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизмов (G1082A)гена цитокина ИЛ-10 и (G308A) гена ФНОα с определением уровня основных гематологических показателей у родильниц с неосложненным течением послеродового периода и у родильниц с ПМЭ.

Среднее содержание ФНОα у здоровых родильниц составило – 4,12±0,21 пг/мл. При развитии метроэндометрита уровень ФНОα был повышен в 1,9 раза по сравнению со здоровыми родильницами и составил в среднем 7,82 ± 0,69 пг/ мл. При легкой форме ПМЭ содержание данного цитокина было выше средних значений, а при тяжелой – в отдельных случаях снижалось до 4,3 пг/ мл.

Среднее содержание ИЛ-10 у здоровых родильниц составило 11,31±1,63 пг/мл. У здоровых женщин после родов относительно преобладал противовоспалительный цитокин и отношение ИЛ-10 к уровню ФНОα оказалось в 2,74 раза больше. При развитии метроэндометрита уровень ИЛ -10 был ниже, чем у здоровых, и отношение его к ФНОα уменьшилось до 1,24. При легкой форме ПМЭ содержание данного цитокина уменьшалось по сравнению со здоровыми почти на 50% (5,22±0,71пг/мл и 11,31+1,63пг/мл соответственно),а при тяжелой - увеличивается.

В случаях тяжелого течения ПМЭ установлена положительная коррелятивная связь между ФНОα и СРБ (r=+0,64), между ФНОα и лейкоцитозом - (r=+0,77), между ФНОα и содержанием билирубина-(r=+0,40), креатинина - (r=+0,58(p<0,01)), между уровнем ИЛ-10 и С-реактивногобелка - (r=+0,63(p<0,05)), между уровнем ИЛ-10 и содержанием фибриногена - отрицательная (r=- 0,53, (p<0,05)).

Ретроспективно мы проанализировали уровень цитокинов на 4 сутки после родов у выписанных домой родильниц без клинических признаков ПМЭ. Оценка результатов исследования показала, что в группу женщин с прогнозируемым развитием ПМЭ следует отнести пациенток с экспрессией ФНОα более 6,59

пг/мл (чувствительность 96,3% и специфичность 82,6%) и с экспрессией ИЛ-10 ниже 9,7 пг/мл (чувствительность 89,3% и специфичность 72,6%).

Нормальное гомозиготное носительство ФНОα (-308GG) среди здоровых, послеродовых женщин, выявлено нами в 68 % наблюдений, в группе пациенток с ПМЭ – в 64% (в популяции Россия и Москва -73%) [16]. Частота аллелей G и A у здоровых женщин составила 84% и 16%, (что соответствует популяционным данным 86% и 14% соответственно) [16] в то время как у родильниц с ПМЭ – 64% и 36% соответственно. Носительство аллельного гена **А** гена ФНОα было обнаружено в 36,00±4,51% наблюдений у родильниц с ПМЭ против – 16,00+6,32 % в группе сравнения($p<0,01$). Таким образом, можно предположить, что пациентки с носительством аллельного гена **А** ФНОα относятся к группе высокого риска по развитию послеродовых метроэндометритов (ОШ = 2,95; 95% ДИ: 1,50-5,78). Встречаемость гетерозиготного варианта полиморфизма (-308GA) гена ФНОα у здоровых составила 32%, как и у пациенток с ПМЭ (32%). Нами установлено, что носителями гомозиготного генотипа АА(G308A) были только пациентки из основной группы (4%), в группе здоровых его не было.

Мы обратили внимание, что при наличии гомозиготного фенотипа (-308GG) у пациенток основной группы уровень ФНОα в 1,22 раза выше по сравнению гетерозиготным вариантом полиморфизма (-308 GA) и в 1,37 раза выше гомозиготного (-308АА) гена ФНОα.

В группе здоровых женщин при наличии гомозиготного генотипа (-308GG) уровень ФНОα был в 1,2 раза выше по сравнению гетерозиготным вариантом полиморфизма -308 GA. Иными словами, гомозиготы GG имеют большую продукцию цитокина ФНОα. Ещё раз подчеркнем, что полиморфизм (-308АА) гена ФНОα у здоровых родильниц не встречался.

Таким образом, можно предположить, что пациентки с носительством аллельного гена А относятся к группе высокого риска по развитию послеродовых метроэндометритов (36% - в основной группе, 16% - в группе сравнения) (ОШ = 2,95; 95% ДИ: 1,50-5,78). Кроме этого, наличие генотипа (–308А/А)

полиморфизма гена ФНОα способствует более низкой экспрессии цитокина ФНОα, что вероятно определяет иммунный ответ у этих женщин.

При исследовании влияния полиморфизма гена ФНОα-308G > A на экспрессию ИЛ -10 самый высокий уровень ИЛ-10 был у гомозигот GG как в основной , так и в группе сравнения. В группе здоровых этот показатель преобладал у гомозигот GG по сравнению с гетерозиготами GA в1,6 раза а в основной группе в 1,05.

Пациентки основной группы – гомозиготы **АА** ФНОα(-308АА) имели самую низкую экспрессию ИЛ-10 (3,52±0,41пг/мл) и ФНОα (5,18±0,38 пг/мл) среди других полиморфизмов. Ещё раз подчеркнем, что полиморфизм (-308АА) гена ФНОα у здоровых родильниц не встречался. Согласно этим данным, можно считать, что носительство аллельного гена **А** и особенно наличие генотипа (–308А/А) гена ФНОα способствует низкой экспрессии цитокина ФНОα и ИЛ-10, что, вероятно, определяет более слабый иммунный ответ у этих женщин при развитии ПМЭ.

При изучении влияния полиморфизма гена ФНОα (G308A) на биохимические показатели крови мы отметили статистически значимое большее количество креатинина и протромбинового индекса в крови здоровых родильниц при генотипе GG по сравнению с генотипом GA. Остальные показатели при генотипе GG были также выше (содержание общего билирубина было на 17,5% выше, АЛТ – на 22,7% выше, АСТ – на 11,5%), хотя мы вынуждены признать, что эти различия статистически не значимы.

Анализируя метаболические показатели у пациенток основной группы с генотипом АА гена ФНОα- (G 308 A), выявлено низкое содержание тромбоцитов (199,00±18,4*10 9г/л), лейкоцитов (11,60±1,22 109г/л), фибриногена (3,85±0,33 г/л), МНО (0,97±0,05), протромбинового времени (10,60±0,48 с.), С – реактивного белка (34,20±12,80 мг/л) по сравнению с другими генотипами. У этих пациенток нами отмечена стертая клиническая картина, отсутствие выраженной температурной реакции. В тоже время, увеличение уровней мочевины (5,90±0,45 ммоль/л), АЛТ (32,50±6,56 Е/л), АСТ (28,50±3,44 Е/л), щелочной фосфатазы

(353,20±42,12 Е/л), глюкозы (5,30±0,42 ммоль/л), протромбинового индекса (105,00±5,56) в этой группе больных может быть связано с функциональным напряжением метаболической функции печени.

Изучение полиморфизма гена ИЛ-10 G1082A показало, что аллель G выявлена в 76% наблюдений у больных с ПМЭ, против 56% у здоровых родильниц. Аллель А выявлена у 24% при ПМЭ против 44% у здоровых. В группе сравнения наиболее часто мы отмечали генотип GG (32%), а в основной группе - GA (60%).

Изучая полученные данные, мы увидели различное содержание ФНОα при разных генотипах гена ИЛ-10 у здоровых и у пациенток с ПМЭ. Уровни ФНОα между обследованными значимо отличались только у носителей аллеля G гена ИЛ-10 (генотипы GG и GA) как у здоровых 56,00±5,71%, так и у пациенток с ПМЭ 76,00±3,52% (ОШ = 2.48; 95% ДИ: 1,35-4,55). А у носительниц генотипа АА гена ИЛ-10 G1082A различий между здоровыми женщинами 44,00±2,21% и с послеродовыми эндометритами 24,00±1,34% не выявлено (ОШ = 0.40; 95% ДИ: 0,21-0,73).

В основной группе гомозиготы GG (ИЛ-10 -1082A) показали более высокую продукцию ФНОα (7,40±0,59пг/мл), а гомозиготы АА - наиболее низкую (4,71±0,58пг/мл). Гетерозиготы GA занимали среднюю позицию по продукции данного цитокина(6,63±0,71пг/мл).

В группе сравнения самые высокие уровни цитокина были у гомозигот GG(15,22±1,98 пг/мл).При сравнении содержания ИЛ-10 между обследованными родильницами в зависимости от аллельного полиморфизма, выявлено, что у гомогозигот GG уровень его выше в группе сравнения в 1,72 раза по сравнению с основной группой (15,22±1,98 пг/мл и 8,80±0,83 пг/мл соответственно). Что касается гомогозигот АА, то экспрессия ИЛ-10 также была выше в группе сравнения (9,71±1,16 пг/мл) по сравнению с основной группой на 46% (6,63±2,05 пг/мл).

Присутствие аллельного варианта (G1082A) ассоциировано с уменьшением продукции ИЛ-10 у гомозигот GG (8,8±0,83 пг/мл) и у гомозигот АА (6,63±2,05

пг/мл) по сравнению с гетерозиготами GA (11,67±1,01 пг/мл) в основной группе пациенток.

Кроме этого мы обратили внимание на различное содержание метаболитов (щелочной фосфатазы, АСТ, фибриногена, протромбинового индекса) в крови здоровых женщин в зависимости от полиморфизма генотипа ИЛ-10 G1082A, хотя не все различия оказались статистически значимы(таблица 30). А у родильниц с ПМЭ в зависимости от полиморфизма генотипа ИЛ-10 G1082A мы отметили более значимые изменения показателей крови по сравнению со здоровыми родильницами.

У гомогозигот АА (G1082A) в основной группе оказалось более высокое содержание лейкоцитов (18,8±8,78х10^9г/л), тромбоцитов (417,33±95,43х10^9г/л), общего белка (68,5±3,04г/л), РФМК (24,00±6,92мг/дл), и самое низкое содержание не только ФНОα (4,71±0,58 пг/мл), и ИЛ-10 (6,63±2,05 пг/мл), но и креатинина (46,73±3,67 мкмоль/л), АЛТ (14,33±4,48 Е/л), АСТ (17,6±6,91Е/л), глюкозы (4,00±0,29 ммоль /л), С- реактивного белка (27,82±25,1мг /л), протромбина (14,30±2,17с). Гомозиготы GG (G1082A) в основной группе по сравнению с другими полиморфизмами имели более высокую продукцию креатинина (70,12±7,74мкмоль /л), АСТ(24,12±3,52Е /л), глюкозы (4,62±0,7ммоль /л), С- реактивного белка (85,62±24,94мг /л), фибриногена (5,26±0,50г/л), что возможно обусловлено у них более высокой выработкой ФНОα.

Выявленные изменения цитокинового баланса при ПМЭ могут использоваться в качестве дополнительного метода для оценки характера его течения. Сопоставление концентрации в крови цитокинов с клиникой позволяет врачу судить о тяжести системного воспалительного ответа, а также глубже понять патофизиологические процессы, происходящие у пациенток с ПМЭ. Результаты нашего исследования подтверждают многочисленные данные о зависимости экспрессии цитокинов в том числе и от генетической вариабельности кодирующих их генов. Безусловно, аллельный полиморфизм генов цитокинов оказывает различное влияние на их содержание в крови и соответственно - на различное течение и тяжесть послеродового воспалительного процесса в матке.

Выводы:

1. Анамнестическими факторами риска формирования ПМЭ у женщин являются хронический сальпингоофорит (64,60%, p<0,001; ОШ = 20,98; 95% ДИ: 4,70-93,63), хронический эндометрит (20,35%, p<0,05;ОШ = 6,81; 95%ДИ:0,87-52,91), неспецифический вульвовагинит(34,51%,p<0,05; ОШ = 8,67;95%ДИ:1,12-66,94). Во время настоящей беременности и в родах факторами риска развития ПМЭ являются перенесенные ОРВИ (56,63%, p<0,001; ОШ = 6,87;95%ДИ: 2,21-21,27), анемия (41,59%, p<0,05; ОШ = 2,84;95%ДИ: 0,99-8,13), многоводие/маловодие (36,28%, p<0,05; ОШ=6,54; 95%ДИ: 1,46-22,2), угроза прерывания беременности (33,62%, p<0,05; ОШ=3,71;95% ДИ:1,04-13,21), запоздалые роды (26,6%,p<0,05; ОШ = 4,15;95%ДИ:0,92-18,70), экстренное кесарево сечение (31,85%, p<0,05;ОШ= 3,42;95%ДИ:0,96-12,20), кровопотеря в третьем периоде родов более 0,5% от массы тела (13,27%,p<0,05; ОШ = 3,67;95%ДИ:0,46-19,19).

2. Микробный пейзаж лохий у родильниц с ПМЭ характеризуется преобладанием условно – патогенной флоры: неферментирующих грамотрицательных палочек (преимущественно *Escherichia coli, Klebsiella pneumonia*), энтерококков (преимущественно *Enterococcus faecalis*), стафилококков (преимущественно *Staphylococcus aureus, Staphylococcus haemoliticus*). Наибольшая чувствительность выделенной микрофлоры определена к амоксициллину - 65,4%, цефтриаксону – 56,7% и имипенему – 55,7%.

3. Ранними (на 3 сутки после родов) ультразвуковыми маркерами ПМЭ являются:расширение полости матки 13,11±2,31 мм (p<0,05)(ОР =22,78;. 95%ДИ:3,33-155,62(чувствительность 99,0% и специфичность 70,6%)и увеличение объема матки 585,78±23,62мм^3,(p<0,001)(ОР=23,00;.95%ДИ:3,36-157,20) (чувствительность 99,0% и специфичность 72,6%).

4. В группу женщин с прогнозируемым развитием ПМЭ следует отнести пациенток с экспрессией ФНОα на 4 сутки более 6,59 пг/мл (чувствительность 96,3% и специфичность 82,6%)и с экспрессией ИЛ-10 ниже 9,7 пг/мл (чувствительность 89,3% и специфичность 72,6%). Вышеизложенное является резервом ранней диагностики ПМЭ.

5. Послеродовые воспалительные заболевания матки при различных вариантах клинического течения характеризуются неоднородностью цитокинового профиля. У здоровых женщин после родов относительно преобладает противовоспалительный цитокин и соотношение ИЛ-10/ФНОα составляет 2,74±0,31 против 1,24±0,12 при всех формах ПМЭ ($p<0,01$). При легком течении ПМЭ отмечается преобладание ФНОα над ИЛ-10, и соотношение ИЛ-10/ФНОα составляет 0,45±0,05. Тяжелое течение ПМЭ характеризуется увеличением соотношения ИЛ-10/ФНОα до 2,49±0,32($p<0,05$) за счет увеличения продукции противовоспалительного цитокина.

6. Пациентки с носительством аллельного гена АФНОα относятся к группе высокого риска по развитию послеродовых метроэндометритов (ОШ = 2,95; 95% ДИ: 1,50-5,78). Гомозиготный генотип АА гена ФНОα(G308A) определен только у больных с ПМЭ. Присутствие аллельных гомозиготных вариантов цитокинов ИЛ-10 (GG и АА) и ФНОα (АА) ассоциировано с уменьшением продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-10($p<0,05$), что должно быть учтено при оценке и прогнозировании клинического течения ПМЭ.

7. Генетические полиморфизмы генов цитокинов ФНОα(G308A) и ИЛ-10(G1082A) являются факторами, определяющими индивидуальные особенности развития воспалительной реакции. У пациенток сПМЭ в зависимости отгенотиповФНОα (G308A) и гена ИЛ- 10 (G1082A) статистически значимо меняется содержание мочевины, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, СРБ и тромбоцитов ($p<0,05$), что необходимо принимать во внимание при интерпретации этих параметров в ранней диагностике ПМЭ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1.Полученные данные позволяют разработать программу предикции и превенции ПМЭ. Врачам амбулаторного и стационарного звеньев родовспоможения рекомендуется учитывать анамнестические факторы риска формирования ПМЭ и проводить этим пациенткам индивидуальную прегравидарную подготовку (эрадикация возбудителей ИППП, адекватное лечение хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин, санация хронических очагов инфекции). При наступлении беременности у женщин группы высокого риска по развитию ПМЭ в качестве предикции необходимо определить генотип цитокинов ФНО$^{\alpha}$, ИЛ -10.

2. С целью ранней диагностики послеродовых метроэндометритов в группах высокого риска реализации послеродовой инфекции матки рекомендуется определять содержание цитокинов: ФНО$^{\alpha}$, ИЛ -10, а также наиболее значимых биохимических показателей (фибриногена, С-реактивного белка, креатинина, билирубина, АЧТВ, МНО). Нормальными показателями после родов для ФНО$^{\alpha}$ можно считать 4,12±0,21пг/мл, ИЛ-10 - 11,31±1,63 пг/мл. При повышении на 4 сутки после родов уровня ФНО α выше 6,59 пг/мл риск возникновения ПМЭ составляет 87% ($p < 0,01$) .

3. Нормальным соотношением в норме и при легком течении ПМЭ является преобладание ФНО$^{\alpha}$ над содержанием ИЛ-10. В случаях тяжелого течения ПМЭ нужно учитывать, что соотношение меняется в сторону увеличения ИЛ-10.

4. У женщин, угрожаемых по формированию гнойно-септических осложнений, рекомендуется проводить бактериологическое и патоморфологическое исследование последа. При развитии ПМЭ необходимо учитывать особенности микрофлоры из полости матки, увеличение доли условно-патогенной флоры и ее антибиотикорезистентность. При наличии высокого риска возникновения эндометрита у женщин после оперативных родов необходимо назначать своевременное персонализированное лечение с учетом выделенной микрофлоры.

Список сокращений.

АПК-АГ-презентирующие клетки

АЧТВ- активированное частичное тромбопластиновое время

БВ-бактериальный вагиноз

БГСА- β-гемолитический стрептококк группы А

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ-всемирная организация здравоохранения

ВУЗ-высшее учебное заведение

ВИЧ-вирус иммунодефицита человека

ГКГС-главный комплекс гистосовместимости

ГП-генетический полиморфизм

ГВЗ – гнойно-воспалительные заболевания

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДУЩЖ – диффузное увеличение щитовидной железы

ИЛ-1-интерлейкин-1

ИЛ -3-интерлейкин-3

ИЛ -6-интерлейкин-6

ИЛ-10-интерлейкин-10

ИЛ -12-интерлейкин-12

ИЛ -15-интерлейкин-15

ИПО – институт последипломного образования

ИППП – заболевания, передающиеся половым путем

ИТИМ – индекс темпов инволюции матки

ИФА – иммуноферментный анализ

кДНК – комплиментарная дезоксирибонуклеиновая кислота

КОЕ – колониеобразующие единицы

КР-клинические рекомендации

ЛПС-липополисахариды

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ПМЭ – послеродовый метроэндометрит

ПН –плацентарная недостаточность

ПР-преждевременные роды

ПЦР – полимеразная цепная реакция

п/я – палочкоядерные нейтрофилы

РНК – рибонуклеиновая кислота

ССВР -синдром системной воспалительной реакции

с/я – сегментоядерные нейтрофилы

ТВ- тромбиновое время

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО-α -фактор некроза опухоли

ЭХ и СТО-эндоскопическая хирургия и симуляционно-тренинговое обучение

CSF-колониестимулирующие факторы

IFN-интерферон

IgG-иммуноглоблинG

MMP-Матриксная металлопротеиназа

TGF-тромбоцитарный фактор роста

SNP-полиморфизм единичных нуклеотидов (single nucleotide polymorphism, SNP).

TLR – Толл-подобные рецепторы

Список литературы

1. Абрамченко, В. В. Гнойно-септическая инфекция в акушерстве и гинекологии / В. В. Абрамченко. – Санкт-Петербург: Спецлит, 2005. – 459 с.
2. Абрамченко, В. В. Послеродовый эндометрит и субинволюция матки/ В. В. Абрамченко. – Санкт–Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2008. – 228 с.
3. Акушерство: курс лекций: учебное пособие / под ред. А. Н. Стрижакова, А. И. Давыдова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 456 с.
4. Акушерство: учебник/ Г. М. Савельева, В. И.Кулаков, А. Н. Стрижаков [и др.]; под ред. Г. М. Савельевой. – Москва: Медицина, 2000. – 816 с.
5. Акушерство.Национальноеруководство /под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова [и др.]. – 2-еизд. – Москва:ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 1080 с.
6. Акушерство. Национальное руководство/ под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского[и др.]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1200 с.
7. Акушерство. Национальное руководство/ под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского [и др.]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 686 с.
8. Андреева, М. В. Пути преодоления инфекционных осложнений в акушерстве / М. В. Андреева, А. В. Неклюдова // Вестник ВолГМУ. – 2019. – № 4(72). – С. 21–25.
9. Андрей Петрович Милованов (к 75–летию со дня рождения) // Архив патологии. – 2017. – Т. 79, № 1. – С. 71.
10. Анкирская, А. С. Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов: медицинская технология / А. С. Анкирская. – Москва: [б.и.], 2011. – 20 с.
11. Ассоциации полиморфизма генов цитокинов с невынашиванием беременности / Л. А. Гордеева, О. С. Оскорбина, Е. Н. Воронина[и др.] //Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 585–596.

12. Аутоантитела к цитокинам: биологическая и патогенетическая роль / С. В. Сенников, Ю. А. Лопатникова, Ф. Д. Киреев [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т.14, №2. – С.12–21.
13. Ахматова, Н. К. Врожденный иммунитет: противоопухолевый и противоинфекционный / Н. К. Ахматова, М. В. Киселевский. – Москва: Практическая медицина, 2008. – 255 с.
14. Баев, О. Р.Антимикробная профилактика осложнений кесарева сечения / О. Р. Баев,О. Н. Васильченко, Е. Т. Мальбахова // Вопросыгинекологии, акушерстваиперинатологии. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 85–89.
15. Булава, Г.В. Иммунологические аспекты сепсиса (обзор литературы) // Неотложная медицинская помощь, 2013. № 2. С. 47–56.
16. Бурменская, О. В.Моллекулярно-генетические маркеры иммунного ответа при воспалительных заболеваниях органов женской репродуктивной системы: специальность 03.03.03 «Иммунология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук / Бурменская Ольга Владимировна. – Москва, 2014. – 48 с.
17. Ваганова, С. Е. Комбинированное лечение доброкачественных заболеваний шейки матки / С. Е. Ваганова // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 5. – С. 116–120.
18. Вдовин, С. В. Профилактика материнской смертности / С. В. Вдовин, М. С. Селихова, Т. И. Цыбизова //Вестник Волгоградской медицинской академии : сборник научных трудов. – 1998. – Т. 54, № 4. – С. 74–76.
19. Вербицкая, М. С. Патоморфологическое исследование последа у родильниц с послеродовым эндометритом / М. С. Вербицкая // Медицинский журнал. – Минск, 2011. – № 1. – С. 36–39.
20. Верес, И. А. Гипотонический послеродовый эндометрит: обоснование, диагностика / И. А. Верес // Медицинский журнал. – 2018. – № 1. – С. 60–63.
21. Верес, И. А. Коррекция воспалительно-коагуляционного синдрома при послеродовом эндометрите / И. А. Верес // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2018. – № 4(76). – С. 62–68.

22. Верес, И. А. Предикторы послеродового эндометрита, возникшего вследствие гипотонии матки в родах / И. А. Верес // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7, № 5. – С. 873–874.
23. Верес, И. А. Факторы риска возникновения и клинические симптомы послеродового эндометрита вследствие гипотонии матки / И. А. Верес // Инновации в науке. – 2017. – № 10. – С. 41–43.
24. Владимирова, Н. Ю. Факторы, влияющие на развитие послеродовых эндометритов при родоразрешении путем операции кесарева сечения / Н. Ю. Владимирова, М. В. Ступак, С. В. Супрун // Материалы 14 Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – Москва, 2013. – С. 39.
25. Влияние электрофореза метронидазола на эффективность лечения послеродовых воспалительных заболеваний органов малого таза / О. А. Пересада, И. А. Верес, Е. А. Гошкевич [и др.] // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. – Минск, 2017. – Вып. 10. – С. 101–106.
26. Возможности использования новых ультразвуковых технологий вдиагностике послеродовых осложнений / Л. С.Логутова, Л. И. Титченко, С. В. Новикова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – Т. 7, № 5. – С. 24–30.
27. Ганковская, О. А. Молекулярно-генетические механизмы врожденного иммунитета на уровне слизистых оболочек при патологии инфекционного генеза: специальность 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Ганковская Оксана Анатольевна. – Москва, 2010. – 232 с.
28. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов /Ф. Ф. Ризванова, О. И. Пикуза, Р. А. Файзуллина [и др.]// Педиатрия. –2010. – № 6(45). – С. 41–43.
29. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В. С. Баранова. – Санкт–Петербург: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.

30. Глухов, Е. Ю. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и организации медицинской помощи при тяжелых инфекционно-воспалительных и геморрагических осложнениях позднего послеродового периода : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Глухов Евгений Юрьевич. –Челябинск, 2017. – 44 с.
31. Горин, В. С. Оптимизация диагностики и лечения послеродового эндометрита / В. С. Горин // Российский вестник акушера-гинеколога. –2009. – №1. – С. 21–29.
32. Гранатович, Н. Н.Сепсис в родах и послеродовом периоде как причина региональной материнской смертности /Н. Н. Гранатович, В. Г. Волков // Архив акушерства и гинекологиим. В.Ф. Снегирева. – 2017. –Т. 4, № 1. – С. 36–39.
33. Гребенкин, Б. Е. Определение прогноза послеродовых гнойно–воспалительных заболеваний / Б. Е. Гребенкин, Н. В. Устюжанина // Медицинский альманах. – 2010. – № 4. – С. 182–184.
34. Гумилевский, Б. Ю.Аллельный полиморфизм генов цитокинов при хроническом отторжении ренального трансплантата /Б. Ю. Гумилевский, О. П. Гумилевская // Вестник ВолгГМУ. – 2010. – № 3. – С. 62–65.
35. Демура Т.А. Морфофункциональные и молекулярно-генетическиеособенности недифференцированной формы дисплазии соединительной ткани в акушерско-гинекологической практике: специальности 14.03.02 «Патологическая анатомия»: автореферат диссертации на соискание учетной степени кандидата медицинских наук / Демура Татьяна Александровна – Москва, 2010. – 38 с.
36. Диагностика послеродового метроэндометрита / Е. П. Шатунова, О. И. Линева, Т. А. Федорина [и др.]// Акушерство и гинекология. – 2021. – № 2. – С. 135–140.

37. Дуда, В. И. Активная тактика в лечении и профилактике послеродовых эндометритов / В. И. Дуда, Г. А. Лукашевич, М. Н. Куценкова // Тезисы докладов V съезда акушеров гинекологов БССР. – Брест, 1991. – С. 100–102.
38. Жизнеугрожающиесостоянияваакушерстваиперинатологии / под ред. В. О. Бицадзе, А. Д. Макацария, А. Н. Стрижаков[и др.]. – Москва: МИА, 2019. – 672 с. : ил.
39. Жилинкова, Н. Г. Современные представления о пуэрперальных инфекциях в связи с антибактериальной резистентностью и завершением эры антибиотиков / Н. Г. Жилинкова // Акушерствоигинекология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 3. – С. 70–75.
40. Иммунология: практикум : учебное пособие / под ред. Л. В. Ковальчука, Г. А. Игнатьевой, Л. В. Ганковской. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 174 с.
41. Интерлейкин-1, интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский, Н. В. Семенов [и др.] // Сибирскиймедицинскийжурнал. – 2012. – № 8. – С. 5–7.
42. Исходы лечения родильниц с осложненными формами послеродовых гнойно-септических заболеваний с учетом соблюдения этапности оказания медицинской помощи / О. К. Федорович, А. Н. Григорова, Н. В. Мингалева [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. –2010. – № 3-4. – С. 187–193.
43. Кабурнеева, О. Г. Особенности иммунологических нарушений у пациентов перитонеального диализа с разной степенью риска к развитию перитонита / О. Г. Кабурнеева, Б. Ю. Гумилевский, О. П. Гумилевская // Вестник ВолгГМУ. – 2011. – №3. – С. 88–92. (44)
44. Кабурнеева, О. Г. Состояние иммунной системы и полиморфизм генов цитокинов при диализных перитонитах: специальность 14.03.10 «Клиническая лабораторная диагностика»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук /Кабурнеева Ольга Геннадьевна. – Волгоград, 2012. – 20 с.

45. Касабулатов, Н. М.Диагностика, лечение и профилактика послеродового эндометрита / Н. М. Касабулатов, Н. В. Орджоникидзе, А. И. Емельянова // Акушерство и гинекология. – 2006. – №5. – С. 5–8.
46. Каштальян, О. А.Цитокины как универсальная система регуляции /О. А. Каштальян, Л. Ю. Ушакова // Медицинские новости. – 2017. – № 9. – С. 3–7.
47. Кетлинский, С. А. Цитокины/ С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – Санкт–Петербург: Фолиант, 2008. – 552 с.
48. Клинические лекции по акушерству и гинекологии: учебное пособие.В 2 томах. Том 1. Акушерство / под. ред.: А. Н. Стрижакова, А. И. Давыдова. – Москва: Медицина, 2010. – 439 с.
49. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / под ред. В. Н. Серов, Г. Т. Сухих. – 4-е изд. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1024 с.
50. Клинический протокол «Антибиотикопрофилактика при проведении абдоминального родоразрешения (кесарево сечение)» / О. Р. Баев, Н. В. Орджоникидзе, В. Л. Тютюнник [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4.– С. 15–16.
51. Ковчужная И.Ю. Оптимизация профилактики и ранней диагностики послеродового эндометрита: специальности 14.01.01 «Акушерство и гинекология»: автореферат диссертации на соискание учетной степени кандидата медицинских наук / Ковчужная Ирина Юрьевна – Самара, 2010. – 16 с.
52. Краснопольский, В. И. Гнойно-септические осложнения в акушерстве и гинекологии: особенности течения на современном этапе / В. И. Краснопольский, С. Н. Буянова, Н. А. Щукина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13, № 4. – С. 82–85.
53. Краснопольский, В. И. Новые технологии в профилактике и лечении осложнений послеродового и послеоперационного периодов / В. И. Краснопольский // Новые технологии в акушерстве и гинекологии: материалы научного форума.– Москва, 1999. – С. 19–23.

54. Кузьмин, В. Н. Значение полиморфизма и экспрессии генов цитокинов в прогнозировании риска преждевременных родов /В. Н.Кузьмин, Г. А. Мурриева // Лечащий врач. – 2013. – № 11. – С. 13–21.
55. Логутова, Л. С. Оптимизация кесарева сечения (медицинские и социальные аспекты): специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология» :диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук/ Логутова Лидия Сергеевна. – Москва, 1996. – 256 с.
56. Макацария, А. Д. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике : молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений : руководство для врачей / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиньшина. - Москва: Мед. информ. агентство, 2007. - 1064 с.
57. Малежик, Л. П. Состояние врождённого иммунитета при острой респираторной вирусной инфекции у детей-носителей полиморфизма генов TOLL-4 (Asp299Gly) и TOLL-6 (Ser249Pro) рецепторов / Л. П. Малежик, Н. И. Карпова, М. С. Малежик // Забайкальский медицинский вестник. – 2012. – № 2. – С. 4–8.
58. Мешалкина, И. В. Плазмоферез в комплексной терапии послеродового эндометрита: специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология»:автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук/ Мешалкина Ирина Владимировна. – Москва, 2010. – 25 с.
59. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей (библиотека врача-специалиста) / В. Н. Серов, Г. Т. Сухих, И. И. Баранов [и др.]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 784 с.
60. Непша, О. С. Молекулярно-генетическое исследование местного иммунитета при вагинитах: специальность 03.03.03 «Иммунология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Непша Оксана Сергеевна. – Москва, 2012. – 26 с.

61. Никонов, А. П. Анализ кислотно-основного состояния лохий при неосложненном течении послеродового периода и при развитии эндометрита / А. П. Никонов, В. А. Бурлев // Акушерство и гинекология. – 1992. – № 2. – С. 39–42.
62. Никонов, А. П. Послеродовый эндометрит как проявление раневой инфекции: специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Никонов Андрей Павлович. – Москва, 1993. – 42 с.
63. Новикова, С. В. Осложнения пуэрперия в современных условиях и способы их доклинической диагностики / С. В. Новикова, Т. Г. Тареева, А. В. Федотова // Российский вестник акушерства-гинекологии. – 2007. – Т. 7, № 5. – С. 56–59.
64. Нозокомиальный метроэндометрит, связанный с абдоминальным родоразрешением: современная стратегия антимикробной терапии / Н. А. Коробков, Н. Н. Волков, Е. Р. Цой [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 12–20.
65. Оптимизация диагностики и лечения послеродового эндометрита / В. С. Горин, В. Н. Серов, Л. А. Бирюкова [и др.] // Российский вестник акушерства-гинекологии. – 2009. – Т. 9, № 1. – С. 21–29.
66. Оптимизация диагностики и лечения субинволюции матки как одной из форм послеродового эндометрита / В. С. Горин, И. В. Матвеева, А. В. Шаклеин [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 3. – С. 27–34.
67. Орджоникидзе, Н. В. Послеродовая инфекция / Н. В. Орджоникидзе, А. И. Емельянова, И. В. Мешалкина; под ред. акад. РАМН Г. Т. Сухих. – Москва, 2012. – 480 с.
68. Осложнения пуэрперия в современных условиях и способы их доклинической диагностики / С. В. Новикова, Т. Г. Тареева, А. В. Федотова [и др.] // Российский вестник акушерства-гинекологии. – 2007. – № 5. – С. 56–59.

69. Основные показатели деятельности службы охраны здоровья матери и ребенка в Российской Федерации / Э. Е. Запорожец, М. П. Шувалова, Л. М. Цымлякова [и др.]. – Москва, 2013. – 102 с.
70. Особенности гемодинамики матки у пациенток с полиморфизмом гена MMP2 / Т. Е. Филипенкова, Л. Н. Щербакова, А. В. Балацкий [и др.] // Гинекология. – 2021. – Т. 23, № 5. – С. 413–420.
71. Оценка полиморфизма генов матриксной металлопротеиназы у больных с эндометриоидными кистами яичников / С. О. Дубровина, Ю. Д. Берлим, М. А. Вовкочина [и др.] // Гинекология. – 2021. – Т. 23, № 5. – С. 407–412.
72. Панфилова, О. Ю. Клиническое значение выявления тромбофилии, маркеров воспаления и эндотелиопатии для прогнозирования и профилактики повторной преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и отслойки хориона : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискании ученой степени кандидата медицинских наук / Панфилова Ольга Юрьевна. – Москва, 2012. – 25 с.
73. Письмо Минздрава РФ от 6 февраля 2017 г. № 15-4/10/2-728 О направлении клинических рекомендаций «Септические осложнения в акушерстве» / утв. Российским обществом акушеров–гинекологов; Обществом Акушерских анестезиологов–реаниматологов. – Текст: электронный // Консультант плюс [сайт]. – URL: https://docs.cntd.ru/document/456062310 (дата обращения: 12.02.2022).
74. Подзолков В.И., Подзолкова Н.М.,, Никитина Т.И. Хирургическая менопауза: методы лекарственной коррекции //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2009. - Т.3. - С.58-62.
75. Подолян О.Ф., Царегородцева М.В., Седая Л.В. Клинические аспекты местной терапии послеродового метроэндометрита. Эффективнаяфармакотерапия. 2014; 38: 4-8. [Podolyan O.F., Tsaregorodtseva M.V., Sedaya L.V. Clinical aspects of local therapy of postpartum metroendometritis. Effective pharmacotherapy. 2014; 38: 4-8. (in Russian)]. http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-1-36-39.

76. Показатели местного иммунитета у пациенток с доброкачественными заболеваниями шейки матки после комбинированного криогенного лечения и диатермокоакуляции / С. Е. Ваганова, Т. С. Качалина, В. И. Коченов [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89, № 1. – С. 61–62.
77. Показатели ультразвуковой гистерометрии и микробиологическая характеристика лохий при различных вариантах пуэрперального эндомиометрита / М. Е. Шляпников, А. В. Жестков, В. П. Решетникова [и др.] // Мать и дитя : материалы первого регионального научного форума (Казань, 20-22 марта 2007 г.) / гл. ред. В. И. Кулаков. – Казань, 2007. – С. 184–185.
78. Полиморфизм рецепторов врожденного иммунитета / А. М. Иванов, А. В. Апчел, Т. А. Камилова [и др.] // Вестник Российской Военно–медицинской академии. – 2009. – № 1(25). – С. 172–184.
79. Предиктивное акушерство/ под ред.В.Е. Радзинского, С.А. Князева, И.Н. Костина– Москва: StatusPraesens, 2021. – 486 с.
80. Прогнозирование развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи у родильниц / А. Е. Агарев, Т. Д. Здольник, М. С. Коваленко [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2017. – Т. 25, № 4. – С. 565–573.
81. Профилактика развития послеродового эндометрита у родильниц группы инфекционного риска / Ю. И. Тирская, С. В. Баринов, Т. И. Долгих [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 3. – С. 75–79.
82. Радзинский, В. Е. Кесарево сечение. Проблемы абдоминального акушерства: руководство для врачей / В. Е. Радзинский, В. И. Краснопольский, Л. С. Логутова; под общ. ред. В. И. Краснопольского. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва: СИМК, 2018. – 224 с.
83. Роль иммунной системы в патогенезе гнойно-воспалительных заболеваний пуэрперия / В. С. Горин, И. В. Матвеева, И. В. Дремова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 108, № 1 – С. 5–10.

84. Роль интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли-α в недонашивании беременности с урогенитальной инфекцией / Е. И. Барановская, Е. Л. Лашкевич, Е. В. Воропаев [и др.] // Здравоохранение. – 2011. – № 9. – С. 4–8.
85. Роль инфекционного агента в развитии системного воспалительного процесса при послеродовом эндометрите / В. Т. Долгих, С. В. Баринов, Е. С. Блауман [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. – 2019. – № 3(41). – С. 76–80.
86. Роль фактора некроза опухолей-альфа в иммунопатогенезе заболеваний различной этиологии и его значимость в развитии антицитокиновой терапии моноклональными антителами / Е. В. Воронина, Н. В. Лобанова, И. Р. Яхин [и др.] // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 797–806.
87. Рыжков, В. В. Сравнительная характеристика технологии операции кесарева сечения при различных способах восстановления тканей нижнего сегмента матки / В. В. Рыжков, А. А. Хажбиев // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21, №. 2/2. – С. 213–218.
88. Самборская, Н. И. Прогнозирование и ранняя диагностика послеродового эндометрита: специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Самборская Наталья Ивановна. – Москва, 2014. – 21 с.
89. Селихова, М. С. К вопросу о распространенности послеродовых инфекционных осложнений / М. С. Селихова, Т. И. Костенко, А. В. Селихов // Материалы 9 Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – Москва, 2007. – С. 229–230.
90. Селихова, М. С. Послеродовые инфекционные осложнения: прогнозирование, профилактика, лечение: специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Селихова Мария Сергеевна. – Волгоград, 2008. – 50 с.

91. Септические осложнения в акушерстве. Клинические рекомендации. Протокол лечения / Российское общество акушеров-гинекологов; Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов. – Москва, 2017. – 63 с.
92. Серов, В. Н. Акушерская патология и синдром системного воспалительного ответа / В. Н. Серов // Материалы 7 Российского Форума «Мать и дитя». – Москва, 2005. – С. 229.
93. Серов, В. Н. Профилактика материнской смертности / В. Н. Серов // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 7. – С. 4–10.
94. Скворцова, М. Ю. Значение дополнительных методов исследования в диагностике субинволюции матки / М. Ю. Скворцова, Т. В. Шевелева // Материалы 7-го Российского форума «Мать и дитя». – Москва, 2005. – С. 236.
95. Современные представления о развитии послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений / А. А. Вересова, В. Л. Тютюнник, Н. Е. Кан [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 30–37.
96. Тополянская, С. В. Фактор некроза опухоли-альфаивозраст-ассоциированная патология / С. В. Тополянская // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10, № 6. – С. 414–421.
97. Тютюнник, В. Л. Прегравидарная подготовка, тактика ведения беременности, родов и послеродового периода при инфекции / В. Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 3. – С. 54–55.
98. Устюжанина, Н. В. Влияние факторов риска послеродовых гнойновоспалительных заболеваний на инволюцию матки в послеродовом периоде / Н. В. Устюжанина, В. П. Черемискин, Б. Е. Гребенкин // Медицинский альманах. – 2009. – № 4 (9). – С. 145–147.
99. Факторы риска развития и особенности течения послеродового эндометрита / С. В. Баринов, Е. С. Блауман, Ю. И. Тирская [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2017. – № 2. – С. 22–28.

100. Факторы риска развития послеродового эндометрита в современном акушерском стационаре / А. А. Голубкова, С. С. Смирнова, О. А. Манькова [и др.] // Медицинский альманах. – 2015. – № 5(40). – С. 68–71.
101. Хамадьянова А.У. Комплексное лечение больных с обострением хронического неспецифического сальпингоофорита с применением лейкоцитарного интерферона-альфа: специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Хамадьянова Аида Ульфатовна. – Уфа, 1997. – 29 с.
102. Хаитов, Р. М. Иммунология: учебник для вузов / Р. М. Хаитов. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2013. – 521 с.: ил.
103. Ходакова, О. В. Оценка эффективности деятельности службы охраны материнства и детства на уровне субъекта Российской Федерации / О. В. Ходакова, В. А. Дударева // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2020. – № 1. – С. 353–370.
104. Ходжаева, З. С. Современные подходы и перспективы определения риска спонтанных преждевременных родов / З. С. Ходжаева, А. Е. Донников, О. И. Федотовская // VI Международный конгресс по репродуктивной медицине. – Москва, 2012. – С. 104–105.
105. Цитокиновая регуляция биотрансформации ксенобиотиков и эндогенных соединений / С. В. Сибиряк, В. А. Черешнев, А. С. Симбирцев [и др.]. – Екатеринбург: УрО РАН, 2006. – 160 с.
106. Чернуха, Е. А. Нормальный и патологический послеродовой период: [руководство] / Е. А. Чернуха. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 271 с.
107. Шувалова, М. П. Результативность третьего уровня системы регионализации перинатальной помощи в Российской Федерации / М. П. Шувалова, Т. В. Письменская, Т. К. Гребенник // Социальные аспекты здоровья населения. – 2017. – № 3(55). – С. 2.

108. Щукина, Н. А. Причины формирования и методы профилактики несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения / Н. А. Щукина, Е. И. Благина, И. В. Баринова // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 37. – С. 85–92.
109. Экономический ущерб от ведущих внутрибольничных гнойно-септических инфекций новорожденных и родильниц / Н. И. Маркович, В. И. Сергевнин, Р. Р. Шарафутдинова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 4. – С. 26–29.
110. Эфферентная терапия в клинической практике: монография / М. Ф. Заривчацкий, С. Н. Стяжкина, В. А. Ситников [и др.]. – Пермь; Ижевск, 2009. – 240 с.
111. Эхография в акушерстве и гинекологии: теория и практика. В 2 частях. Часть 2 / А. Флейшлер, Ф. Мэннинг, Ф. Дженти [и др.]. – Москва: Видар, 2004. – 586 с.
112. Ярилин, Д. А. Роль фактора некроза опухолей в регуляции воспалительного ответа моноцитов и макрофагов / Д. А. Ярилин // Иммунология. – 2014. – Т. 35, № 4. – С. 195–201.
113. A clinical review of maternal bacteremia / A. F. Egan, C. Fitzpatrick, O. C. Murphy [et al.] // Gynaecol. Obstet. – 2014. – Vol. 124(3). – P. 226–229.
114. A multi-state analysis of postpartum readmissions in the United States / M. A. Clapp, S. E. Little, J. Zheng [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2016. – Vol. 215, № 1. – P. 113.e1–113.e10.
115. Ahnfeldt-Mollerup, P. Postpartum infections: occurrence, healthcare contacts and association with breastfeeding / P. Ahnfeldt-Mollerup, L. K. Petersen, J. Kragstrup // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2012. – Vol. 91(12). – P. 1440–1444.
116. Anisman, H. Bacteria, viruses, and the microbiome / H. Anisman, S. Hayley, A. Kusnecov // The Immune System and Mental Health. – Academic Press, 2018. – P. 77–102.

117. Axelsson, D. Postpartum infection in rela_tion to maternal characteristics, obstetric interventions and complications / D. Axelsson, J. Brynhildsen, M. Blomberg // J. Perinat. Med. – 2018. – Vol. 46, N 3. – P. 271–278.
118. Badra, D. A. Conservative surgical management of uterine incisional necrosis and dehiscence after primary cesarean delivery due to Proteus mirabilis infection: a case report and a review of literature / D. A. Badra, J. M. Al Hassanb, M. K. Ramadana // J. Clin. Gynecol. Obstet. – 2017. – Vol. 6, N 3–4. – P. 65–70.
119. Brown, J. S. Previous abortion and the risk of low birth weight and preterm births / J. S. Brown, T. Adera, S. W. Masho // J. Epidemiol. Community Health. – 2008. – Vol. 62, N 1. – P. 16–22.
120. Chen, K. T. Postpartum Endometritis / K. T. Chen; eds V. Berghella, V. A. Barss. – Text: electronic // UpToDate [website] URL: https://www.uptodate.com/contents/postpartum-endometritis#H22. – Date publication: 24 Jul. 2018.
121. Current debate on the use of antibiotic prophylaxis for caesarean section / R. F. Lamont, J. D. Sobel, J. P. Kusanovic [et al.] // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2011. – Vol. 118, N 2. – P. 193–201.
122. Difficult cesarean section: A literature review / F. Visconti, P. Quaresima, E. Rania [et al.] // Eur. J. Obst. Gynecol. Reprod. Biol. X. – 2020. – Vol. 246. – P. 72–78.
123. Early evaluation of the 'STOP SEPSIS!' WHO Global Maternal Sepsis Awareness Campaign implemented for healthcare providers in 46 low, middle and high-income countries. – Text: electronic / V. Brizuela, M. Bonet, C. L. T. Romero [et al.] // BMJ Open. – 2020. – Vol. 10, N 5. – e036338. – URL: https://bmjopen.bmj.com/content/10/5/e036338(date accessed: 24.01.2022).
124. Effect of interleukin-6 polymorphism on risk of preterm birth within population strata: a meta-analysis / W. Wu, E. A. Clark, G. J. Stoddard [et al.]. – Text: electronic // BMC Genetics. – 2013. – Vol. 14. – 30. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23617681/ (date accessed: 24.01.2022).

125. Effect of interventions in reducing the rate of infection after cesarean delivery / R. Salim, M. Braverman, I. Berkovic [et al.] // Am. J. Infect. Control. – 2011. – Vol. 39(10). – P. e73–e78.
126. Evidence-based bundles and cesarean delivery surgical site infections: a systematic review and meta-analysis / E. B. Carter, L. A. Temming, S. Fowler [et al.] // Obstetrics & Gynecology. – 2017. – Vol. 130, N 4. – P. 735–746.
127. Factors influencing awareness of healthcare providers on maternal sepsis: a mixed-methods approach / V. Brizuela, M. Bonet, J. P. Souza [et al.]. – Text: electronic // BMC Public Health.–2019.–Vol. 19, N 1. – 683. – URL: https://doi.org/10.1186/s12889-019-6920-0 (date accessed: 24.01.2022).
128. Faro, S. Postpartum endometritis / S. Faro // Clin. Perinatol. – 2005. – Vol. 32. – P. 803–814.
129. French, L. M. Antibiotic regimes for endometritis after delivery / M. L. French, F. M. Smaill. – Text: electronic // Cochrane Database Syst Rev. – 2004. – Vol. 4. – CD001067. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov /15495005/ (date accessed: 24.01.2022).
130. Fry, D. E. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues / D. E. Fry // Am. Surg. – 2012. – Vol. 78(1). – P. 1–8.
131. Gabbe, S. G. Obstetrics: normal and problem pregnancies / S. G. Gabbe, P. Duff. – 6th ed. – Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2012.
132. Genetic polymorphisms and recurrent spontaneous abortions: an overview of current knowledge / S. Daher, R. Mattar, B. Y. Gueuvoghlanian-Silva [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2012. – Vol. 67. – P. 341–347.
133. Gustafson, L. W. Group A Streptococci infection. A systematic clinical review exemplifi ed by cases from an obstetric department / L. W. Gustafson, J. Blaakaer, R. B. Helmig // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2017. – Vol. 215. – P. 33–40.
134. Henderson, E. Incidence of hospital infections associated with cesarean section / E. Henderson // J. Hosp. Infect. – 1995. – Vol. 29, N 4. – P. 245–255.

135. Hickey, D. Mouse estrous cycle regulation of vaginal versus uterine cytokines, chemokines, a-/p-defensins and TLRs / D. Hickey, J. V. Fahey, C. R. Wira // Innate Immunity. – 2013. – Vol. 19. – P. 121–131.
136. Home, A. Innate immunity and disorders of female reproductive tract / A. Home, S. Stock, A. King // Reproduction. – 2008. – Vol. 135, N 6. – P. 739–749.
137. Incidence and severity of invasive streptococcus pneumoniae, invasive group A Streptococcus, and group B Streptococcus infection in among pregnant and postpartum women / M. Deutscher, M. Lewis, E. R. Zell [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 53, N 2. – P. 114–123.
138. Incidence, treatment and outcome of peripartum sepsis / E. Kankuri, T. Kurki, P. Carlson [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2003. – Vol. 82(8). – P. 730–750.
139. Infection during delivery hospitalization and risk of readmission for postpartum stroke / E. C. Miller, T. Wen, M. S. V. Elkind [et al.] // Stroke. – 2019. – Vol. 50, N 10. – P. 2685–2691.
140. Infectious morbidity after cesarean delivery: 10 strategies to reduce risk / K. Conroy, A. F. Koenig, Y. H. Yu [et al.] // Rev. Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 5(2). – P. 69–77.
141. Innate and adaptive immunity at mucosal surfaces of the female reproductive tract: stratification and integration of immune protection against the transmission of sexually transmitted infections / D. K. Hickey, M. V. Patel, J. V. Fahey [et al.] // Journal of Reproductive Immunology. – 2011. – Vol. 88, Iss. 2. – P. 185–194.
142. Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery / N. M. Jones, C. Holzman, K. H. Friderici [et al.] // Journal of reproductive immunology. – 2010. – Vol. 87(1-2). – P. 82–89.
143. Investigation of perioperative complications associated with use of uterine compression sutures / Y. Suzuki, S. Matsuzaki, K. Mimura [et al.] // International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2017. – Vol. 139, N 1. – P. 28–33.
144. Iwasaki, A. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system / A. Iwasaki, R. Medzhitov // Science. – 2010. – Vol. 327, N 5963. – P. 291–295.

145. Johnson, A. Obstetric perineal wound infection: Is there underreporting? / A. Johnson, R. Thakar, A. H. Sultan // Br. J. Nurs. – 2012. – Vol. 21. – P. 32–35.
146. Karsnitz, D. B. Puerperal infections of the genital tract: a clinical review / D. B. Karsnitz // Midwifery Womens Health. – 2013. – Vol. 58(6). – P. 632–642.
147. Kisely, S. Predicting common maternal postpartum complications: leveraging health administrative data and machine learning / S. Kisely, R. Alati // BJOG. – 2019. – Vol. 126, N 6. – P. 702–709.
148. Koga, K. Toll-like receptors and pregnancy: trophoblast as modulators of the immune response / K. Koga, P. B. Aldo, G. Mor // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2009. – Vol. 35, N 2. – P. 191–202.
149. Lamy, C. Management of post-partum infections / C. Lamy, S. Zuily, E. Perdriolle // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. – 2012. – Vol. 7. – P. 112–116.
150. Leukocyte blood count during early puerperium and its relation to puerperal infection / A. Burger, U. P. Dior, U. Elchalal [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2014. – Vol. 27(1). – P. 18–23.
151. Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that L. crispatus promotes the stability of the normal vaginal microflora and that L. gasseri and/or L. iners are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora / H. Verstraelen, R. Verhelst, G. Claeys [et al.] // BMC Microbiol. – 2009. – Vol. 9. – P. 116.
152. Mason, K. L. Postpartum Group A Streptococcus Sepsis and Maternal Immunology / K. L. Mason, D. M. Aronoff // Am. J. Reprod. Immunol. – 2012. – Febr., Vol. 67(2). – P. 91–100.
153. Maternal death in the 21st century: causes, prevention, and relationship to cesarean delivery / S. L. Clark, M. A. Belfort, G. A. Dildy [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 199(1). – P. 36.e1-36.e.
154. Maternal mortality and severe morbidity from sepsis in the Netherlands / H. M. Kramer, J. M. Schutte, J. J. Zwart [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2009. – Vol. 88, N 6. – P. 647–653.

155. Maternal sepsis / M. F. Escobar, M. P. Echavarria, M. A. Zambrano [et al.]. – Text : electronic // Am. J. Obstet. Gynecol. MFM. – 2020. – Vol. 2, issue 3. – 100149. – URL: https://www.ajogmfm.org/article/S2589-9333(20)30093-8/fulltext (date accessed: 24.01.2022).
156. Morbidity associated with failed vaginal birth after cesarean section / A. Adewunmi, A. Ande, M. Ezeanochie [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2010. – Vol. 89(9). – P. 1229–1232.
157. Mulic-Lutvica, A. Postpartum ultrasound in women with postpartum endometritis, after cesarean section and after manual evacuation of the placenta / A. Mulic-Lutvica, O. Axelsson // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2011. – Vol. 86. – P. 210–217.
158. O'Leary, J. P. Breast abscess / J. P. O'Leary // Infectious diseases in obstetrics and gynecology. – The Parthenon Publishing Group, 2005. – P. 497–503.
159. Obstetric and medical complications / American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists // Guidelines for perinatal care / American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists. – 6th ed. – Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics, 2008. – P. 175–204.
160. Oral and intramuscular treatment options for early postpartum endometritis in low-resource settings: a systematic review / D. Meaney-Delman, L. A. Bartlett, M. G. Gravett [et al.] // Obstetrics & Gynecology. – 2015. – Vol. 125, N 4. – P. 789–800.
161. Plante, L. A. SMFM Consult Series #: Sepsis during pregnancy and the puerperium / L. A. Plante, L. D. Pacheco, J. M. Louis // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2019. – Vol. 220(4). – P. B2–B10.
162. Postpartum Infections Clinical Presentation / A. W. Wong, A. J. Rosh, F. Talavera [et al.]. – URL: https://emedicine.medscape. com/article/796892-clinical. – Date publication: 21 Dec. 2018. – Text: electronic.

163. Postpartum invasive group A Streptococcus infection: case report and mini-review / M. Nguyen, V. Bendi, M. Guduru [et al.]. – Text: electronic // Cureus. – 2018. – Vol. 10, N 8. – URL: researchgate.net/publication/ 327166231 (date accessed: 24.01.2022).
164. Postpartum surgical wound infections: incidence after caesarian section in an Italian hospital / L. Charrier, P. Serafini, A. Ribatti [et al.] // J. Prev. Med. Hyg. – 2009. – Vol. 50, N 3. – P. 159–163.
165. Pregnancy, obesity, gestational weight gain, and parity as predictors of peripartum complications / E. F. Magann, D. A. Doherty, S. P. Chauhan [et al.] // Arch Gynecol. Obstet. – 2011. – Vol. 284. – P. 827–836.
166. Procalcitonin levels during pregnancy, delivery and postpartum / C. Paccolat, S. Harbarth, D. Courvoisier [et al.] // JPM. – 2011. – Vol. 39. – P. 679–683.
167. Prophylactic antibiotics in the prevention of infection after operative vaginal delivery (ANODE): a multicentre randomised controlled trial / M. Knight, V. Chiocchia, C. Partlett [et al.] // Lancet. – 2019. – Vol. 393(10189). – P. 2395–2403.
168. Reddy, R. C. Effects of sepsis on neutrophil chemotaxis / R. C. Reddy, T. J. Standiford // Curr. Opin. Hematol. – 2010. – Vol. 17(1). – P. 18–24.
169. Sanz, M. J. Neutrophil-active chemokines in vivo imaging of neutrophil trafficking / M. J. Sanz, P. Kubes // Eur. J. Immunol. – 2012. – Vol. 42(2). – P. 278–283.
170. Shortened hospital stay for elective cesarean section after initiation of a fast-track program and midwifery home-care / J. Gunnarsdottir, T. E. Bjornsdottir, T. I. Halldorsson [et al.] // Laeknabladid. – 2011. – Vol. 97. – P. 407–412.
171. Stiglich, N. Optimizing Treatment of Intra-amniotic Infection and Early Onset Postpartum Endometritis: Advantages of Single-Agent Therapy / N. Stiglich, M. Alston, S. van Swam // Perm. J. – 2011. – Vol. 15(3). – P. 26–30
172. Surgical site infection after cesarean delivery: incidence and risk factors at a US academic institution / L. J. Moulton, J. L. Munoz, M. Lachiewicz [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2018. – Vol. 31, N 14. – P. 1873–1880.

173. Surgical site infection following cesarean delivery: patient, provider, and procedure-specific risk factors / R. Shree, S. Y. Park, R. H. Beigi [et al.] // American journal of perinatology. – 2016. – Vol. 33, N 2. – P. 157–164.
174. The Continuum of Materna lSepsis Severity: Incidence and Risk Factors in a Population-Based Cohort Study / C. D. Acosta, M. Knight, H. C. Lee [et al.]. – Text: electronic // PLoSOne. – 2013. – Vol. 8(7). – e67175. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23843991/ (date accessed: 24.01.2022).
175. The most common causative bacteria in maternal sepsis-related deaths in Japan were group A Streptococcus: a nationwide survey / H. Tanaka, S. Katsuragi, J. Hasegawa [et al.] // J. Infect. Chemother. – 2019. – Vol. 25(1). – P. 41–44.
176. Timing of prophylactic antibiotic at cesarean section: a double-blinded, randomized trial / C. J. Francis, M. Mumford, E. S. Moore [et al.] // J. Perinatol. – 2013. – Vol. 33(10). – P. 759–762.
177. WHO Recommendations for prevention and treatment of maternal peripartum infections.–Geneva: WHO, 2015. – 70 p. – URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186171/9789241549363_eng.pdf;jsessionid=85E751E681B627AF8CDB1CC9D73ACCA8?sequence=1(date accessed: 24.01.2022). – Text: electronic.
178. Williams Obstetrics / Shivani Patel, Scott Roberts, Vanessa Rogers [et al.]. –25th ed.–2019.–URL:https://archive.org/details/williams-obstetrics-25th-edition/Williams%20Obstetrics%20Study%20Guide%2025th%20edition/ (date accessed: 24.01.2022). – Text: electronic.
179. World Health Organization (WHO). Statement on Maternal Sepsis. – 2017. –URL: https://www.global-sepsis-alliance.org/news/2018/1/9/who_statement-on-maternal-sepsis(date accessed: 24.01.2022). – Text: electronic.