На правах рукописи

Михайловская Мария Васильевна

Оптимизация тактики ведения пациенток после гистероскопии.

14.01.01 акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Волгоград, 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования **«Волгоградский государственный медицинский университет»** Министерства здравоохранения РФ на кафедре акушерства и гинекологии.

Научный руководитель: Селихова Марина Сергеевна

Доктор медицинских наук, профессор

Научный консультант: Белан Элеонора Борисовна

Доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Куценко Ирина Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии.

Константинова Ольга Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Защита диссертации состоится « »_____ 2017 года в ___ часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.008.10 при Волгоградском государственном медицинском университете (400131, Волгоград, пл.Павших борцов,1).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Волгоградского государственного медицинского университета (400131, Волгоград, пл.Павших борцов,1) и на сайте www.volgmed.ru, а с авторефератом - на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ www.vak.ed.gov.ru.

Автореферат разослан « »_____2017 года.

Ученый секретарь Диссертационного совета

Д 208.008.10, д.м.н., профессор Селихова Марина Сергеевна

Общая характеристика работы.

Актуальность.

Последнее десятилетие патология эндо- и миометрия занимает ведущее место в структуре гинекологической заболеваемости, служит причиной патологических кровотечений, бесплодия, болевого синдрома (Стрижаков А.Н., Кушлинский Н.Е.,2014, Alici, F.,BuerkleB., TempferC.B.,2014, Fernandez, H., 2012, Shinar, S.,2014, BibiG., BarzilayL., 2014, RubensP., 2014.). Внедрение эндоскопических технологий в клиническую практику изменило классические подходы к диагностике и лечению гинекологических больных (Адамян Л.В., Мельникова Н.С., Зайратьянц О.В., Балицкий Е.В.,2013, Акберов Р.Ф., Шарафутдинов Б.М., Шарафеев А.З., Зогот С.Р., 2015, Гребенникова Э.К., 2012, Дивакова Т.С., 2012, Ищенко А.И., 2013.).Гистероскопия является единственным методом, позволяющим не только провести осмотр полости матки, но и при обнаружении внутриматочной патологии, провести одномоментно хирургическое вмешательство (Дикарева Л.В., ШварёвЕ.Г., 2013,Дурасова, Н.А., 2011,Литвак, Б.И., 2012, ArmstrongA.J., HurdW.W., 2012, CartaG., PalermoP., MarinangeliF., 2012).

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению выполнения количества гистероскопий как с диагностической целью, так и с лечебной (Ключаров И.В., 2014, Коренная В.В., 2015, Луговая А.В., 2010,Попов А.А., Мачанските О.В., Головина Е.Н., 2011,BettocchiS., AchillarreM.T., 2013.).Гистероскопия является малоинвазивным методом воздействия. Вместе с тем, это инвазивное хирургическое вмешательство, которое имеет определенный риск осложнений как во время ее выполнения, так и в послеоперационном периоде. Наиболее часто развиваются инфекционные осложнения, которые по данным разных авторов составляют от 0,7 до 12% (Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., 2015, Константинова О.Д., Симонов А.А. с соаавт. 2012.).

По мнению ряда авторов не вызывает сомнений необходимость проведения при выполнении гистероскопии профилактической интраоперационной или послеоперационной антибактериальной терапии, особенно у больных с указанием в анамнезе на ранее перенесенные воспалительные процессы (Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С.Д., 2004, Макарова О.В., Алешкина В.А., Савченко Т.Н., 2007, Уткин Е.В., Кулавский В.А., 2015, Хилькевич Е.Г., 2015, NappiL., DiSpiezioSardoA., 2013.).Вместе с тем, в последнее десятилетие принципиально изменился взгляд на назначение антибиотиков с профилактической целью в связи с возрастающей антибиотикорезистентностью, которая становится одной из наиболее серьезных проблем практической медицины. Использование антибиотиков после выполнения гистероскопии в превентивных целях в настоящее время является дискуссионным.

Учитывая все возрастающую частоту гистероскопии и крайне негативное влияние инфекционных процессов гениталий на репродуктивное здоровье женщины, задача разработки эффективных методов профилактики воспалительных осложнений после внутриматочных вмешательств является крайне актуальной. На наш взгляд, только персонифицированный подход к профилактике осложнений воспалительного характера позволит разработать оптимальную тактику ведения пациенток после выполнения гистероскопии.

Цель исследования: сохранение репродуктивного здоровья женщин за счет повышения эффективности профилактики инфекционных осложнений после гистероскопии .

Задачи исследования:

1. Изучить частоту выполнения гистероскопий за последнее десятилетие по данным гинекологических стационаров г.Волгограда.
2. Оценить значение общего анализа крови для разработки показателя индивидуальной вероятности развития инфекционных осложнений у пациенток после гистероскопии.
3. Изучить экспрессию TLR4 рецепторов на моноцитах периферической крови при неосложненном послеоперационном периоде и при развитии инфекционных заболеваний.
4. Разработать объективные прогностические критерии риска возникновения инфекционных осложнений после гистероскопии.
5. Разработать алгоритм тактики дифференцированного ведения пациенток после гистероскопии в зависимости от степени инфекционного риска.
6. Провести клиническую апробацию усовершенствованного метода ведения пациенток после гистероскопии.
7. Разработать практические рекомендации по ведению пациенток после гистероскопии.

Научная новизна исследования.

Впервые оценено значение определения индивидуальной вероятности развития инфекционных осложнений (ИВО) у пациенток для выбора тактики ведения после выполнения гистероскопии.

Впервые изучена экспрессия TLR4 на гранулоцитах и моноцитах периферической крови у пациенток после гистероскопии при неосложненном течение послеоперационного периода и при развитии инфекционных процессов.

Доказана значимость определения ИВО и экспрессии TLR4 для выработки оптимальной тактики ведения пациенток после гистероскопии.

Впервые разработан алгоритм дифференцированной тактики ведения пациенток после гистероскопии с учетом индивидуального риска манифестации воспалительных осложнений, что позволило снизить частоту инфекционных осложнений.

Практическая значимость исследования.

Впервые разработан алгоритм тактики ведения пациенток после выполнения гистероскопии, основанный на оценке индивидуального риска развития инфекционных осложнений.

Доказано, что показатель индивидуальной вероятности развития инфекционных осложнений ≥ 0,8 ассоциируется с повышением относительного риска развития осложнений в послеоперационном периоде после выполнения гистероскопии (RR 12,9 [95% CI1,9; 276,0]).

Доказана эффективность определения экспрессии TLR4 на гранулоцитах и моноцитах периферической крови у пациенток после гистероскопии как маркера высокой степени манифестации инфекционных осложнений.

Клиническая апробация разработанного алгоритма ведения пациенток после гистероскопии с учетом индивидуального риска развития инфекционных осложнений позволило снизить частоту инфекционных осложнений до 0,7%, избежав неоправданного назначения антибиотиков в курсовом режиме и длительного пребывания пациентки в стационаре.

Положения, выносимые на защиту.

1. Показатель индивидуальной вероятности развития инфекционных осложнений (ИВО) и экспрессии TLR4 на гранулоцитах и моноцитах периферической крови у пациенток после гистероскопии являются объективными маркерами риска развития инфекционных осложнений.
2. Дифференцированная тактика ведения пациенток после гистероскопии с учетом показателя индивидуальной вероятности развития инфекционных осложнений (ИВО) и экспрессии TLR4 в периферической крови позволяет снизить частоту воспалительных процессов.
3. Использование объективных критериев прогнозирования инфекционных осложнений позволяет обеспечить благоприятное течение послеоперационного периоде у пациенток после гистероскопии при снижении фармакологической нагрузки и ранней выписке из стационара.

Апробация работы. Основные положения работы были доложены на 71-й научно-практической конференции молодых учёных и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (24-27 апреля 2013г., г. Волгоград), на конференции с международным участием «Репродуктивная медицина: взгляд молодых – 2016» (22 апреля 2016г., г.Санкт-Петербург), на «XIX региональной конференции молодых исследователей Волгоградской области» (11-14 ноября 2014г.,г.Волгоград), на «73-й научно-практической конференции молодых учёных и студентов ВолгГМУ с международным участием, посвящённой 80-летию ВолгГМУ» (22-25 апреля 2015г., г.Волгоград), а также отражены в материалах общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (6-9сентября 2014г., г.Сочи), VI Международной научной конференции «SCIENCE4HEALTH 2015. Клинические и теоретические аспекты современной медицины» (14–18 апреля 2015г., г.Москва), международной научно-практической конференции «Основные проблемы в современной медицине» (10 октября 2015г., г.Волгоград).

Внедрение в практику. Результаты проведенного исследования внедрены в лечебную работу гинекологических стационаров КБСМП № 7 (400002. Г. Волгоград, ул.Казахская,1) и ОКБ №1(400131, г.Волгоград, ул.Ангарская, 13), а также в учебный процесс при подготовке клинических интернов и ординаторов на кафедре акушерства и гинекологии ВолгГМУ.

Публикации результатов исследования. По результатам проведенного исследования опубликовано 16 печатных работ, 5 из которых в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 169 страницах машинописного текста, состоит из содержания, введения, обзора литературы, объёма и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами, содержит 38 рисунков. Список использованных источников содержит 287 источников: 153 отечественных и 134 иностранных.

Содержание работы.

Объем и методы исследования. С целью изучения частоты выполнения гистероскопий в срочном и плановом порядке и значимости гистероскопий в структуре оперативной активности за последнее десятилетие проведен ***ретроспективный анализ*** 5563 историй болезней

пациенток, которым выполнялось данное вмешательство в гинекологических стационарах г.Волгограда за 2007-2015гг..

Клиническая часть исследования включала обследование 471 пациентки, которым проводилась лечебно-диагностическая гистероскопия в стационарных условиях. На момент госпитализации всем женщинам проводилось ***общеклиническое обследование*** согласно приказу №572н. Кроме того, обследованным пациенткам проводились дополнительные методы исследования, включая ***ультразвуковое сканирование*** органов малого таза, ЭКГ по показаниям и специальные методы исследования. Ультразвуковая диагностика выполнялась на аппарате «MEDISONSA-8000 EX» с помощью конвексного и внутриполостного датчиков мощностью 3,0-7,0 МГц в режиме двухмерной визуализации по трансабдоминальной и трансвагинальной методике. Всем пациенткам после выполнения гистероскопии проводилось ***гистологическое исследование*** в патологоанатомических отделениях ОКБ № 1 и КБСМП № 7.

Все обследованные пациентки были разделены на 2 группы: основную (274) и группу сравнения (197). Часть пациенток (72) группы сравнения получали с целью профилактики послеоперационных осложнений антибиотики в течение 3-4 дней в условиях стационара и они составили 1 группу сравнения. 125 пациенток получали с профилактической целью однократно антибиотик в день выполнения гистероскопии и они составили 2 группу сравнения. С целью изучения и оценки факторов риска реализации инфекционных осложнений после выполнения гистероскопии всем пациенткам второй группы сравнения проводились дополнительные исследования, а у части пациенток оценивался один из маркеров врожденного иммунитета – TLR-4. Ведение 274 пациенток основной группы основывалось на разработанных индивидуальных факторах риска и было дифференцированным в зависимости от результатов дополнительного обследования.

Перед началом работы было получено разрешение Регионального Этического комитета.

Критерии включения: Пациентки репродуктивного, пери- и постменопаузального периодов, поступившие в гинекологический стационар для выполнения гистероскопии в плановом порядке; письменное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения: пациентки, которым гистероскопия выполнялись в срочном порядке; родильницы, поступившие для выполнения гистероскопии, возраст пациенток менее 18 лет; острые инфекционные процессы любой локализации; инвалиды; отказ пациентки от участия в исследовании.

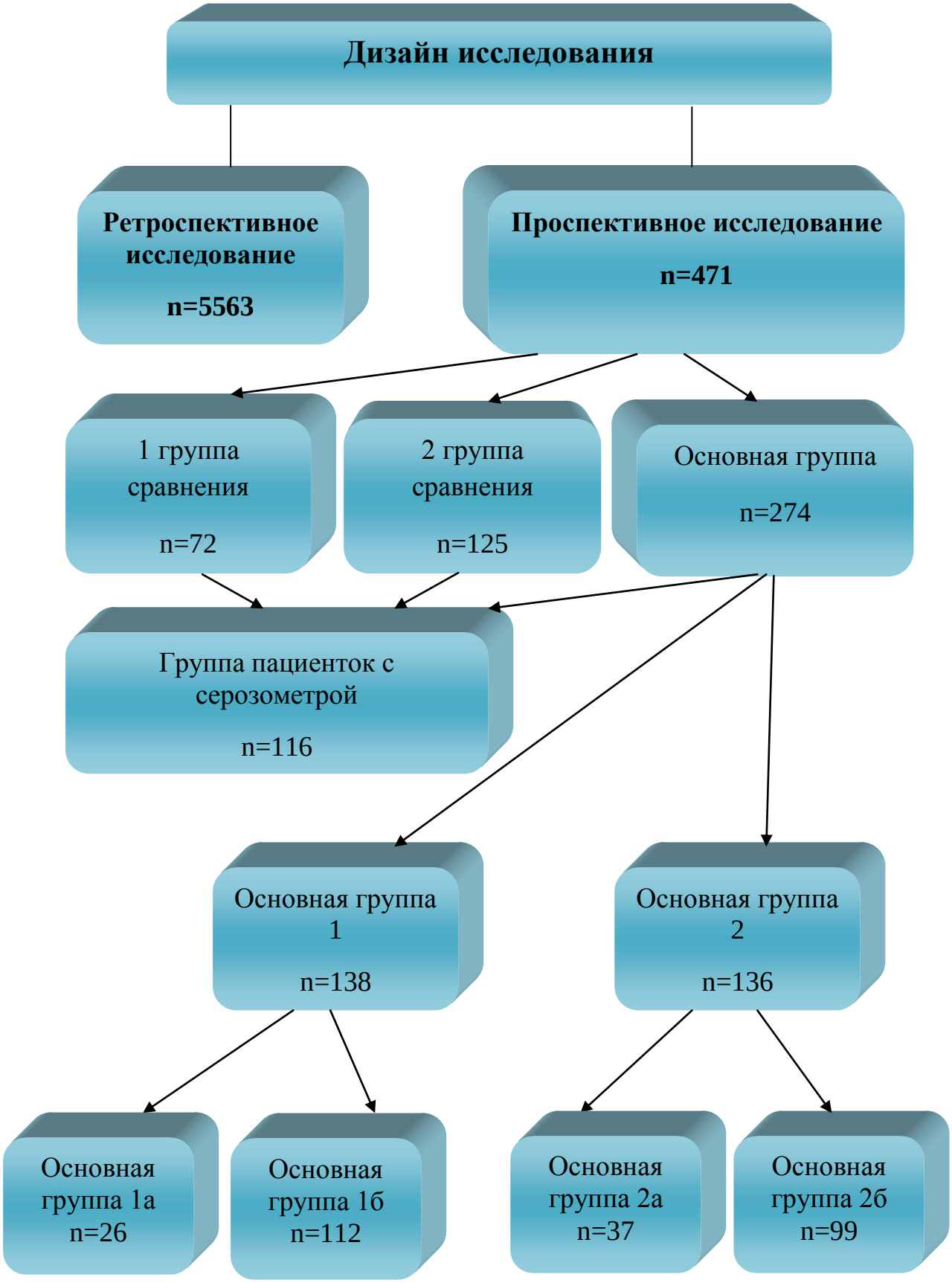

Рисунок 1. Дизайн исследования.

При поступлении в стационар всем пациенткам выполнялась ***гистероскопия*** в плановом порядке. Использовался жесткий гистероскопKarlStorz (Germany,2008) с оптикой Hamou II

30grad Hopkins II передне-бокового видения, крупноформатного изображения диаметром 8,6 мм с операционным каналом для введения в полость матки специальных инструментов. Средой для

расширения полости матки с целью адекватной интраоперационной визуализации использовали 0,9%-й раствор натрия хлорида. Операция проводилась с применением в/в анестезии. Для расширения канала шейки матки применялся расширитель Гегара до № 9–9,5.

Специальные методы исследования проводилось на кафедре аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ (зав.кафедрой – д.м.н., проф. Белан Э.Б.) на базе ГУЗ «Клинико-диагностическая консультация №2» г. Волгограда.

Показатели общего анализа крови определяли на гематологическом анализаторе ACT 5 DIFF (BeckmanCoulter, США). Экспрессия TLR-4 в периферической крови определялась методом лазерной проточной цитофлюориметрии, позволяющим не только получить детальные характеристики клеточных субпопуляций, но и производить их препаративное разделение. Определение проводилось на проточном лазерном цитофлюометреFACScan (BectonDickinson, США) с использованием в качестве положительного контроля клеток IMMUNO-TROL™ Cells. IMMUNO-TROL™ Cells.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoftInc., США). Для проверки нормальности распределения показателей использовали критерий Шапиро-Уилка. Распределение показателя считали нормальным при уровне значимости $p>0,05$. Для количественной характеристики показателей использовали среднее арифметическое значение и среднеквадратическое отклонение (при нормальном распределении значений), медиану и интерквартильный размах (при непараметрическом распределении). Для оценки достоверности различий двух независимых групп при нормальном распределении использовали параметрический критерий Стьюдента, при непараметрическом – критерий Уитни-Манна. Для определения достоверности разницы частот использовали непараметрический критерий Фишера. Различия показателей считали достоверными при уровне значимости $p<0,05$. Для количественной характеристики факторов риска использовали показатель относительного риска (RR – relativerisk) с определением доверительного интервала (95% CI). Значения считали достоверными при нахождении обеих границ доверительного интервала по одну сторону от 1.

Результаты и их обсуждение.

С целью изучения частоты гистероскопий на протяжении последних десяти лет и определения значимости данных операций в гинекологической практике были проанализированы показатели работы двух наиболее крупных гинекологических стационаров города (гинекологическое отделение ОКБ№ 1 Волгоградской области и КБСМП№ 7 г.Волгограда) за 2007-2015гг.

Показатели оперативной активности и доля гистероскопий в гинекологическом отделении ОКБ №1 г. Волгограда отражены на рисунке 2.

Рисунок 2. Количество гинекологических операций и гистероскопий в ВОКБ №1 за 2007-2015гг.

Приведенные данные свидетельствуют, что если в 2007 году гистероскопия была выполнена у 41 пациентки, то в 2015 – у 594 больных, то есть в последние годы каждая третья (27,7%) пациентка направляется в стационар для выполнения гистероскопии. Таким образом, при стабильном количестве пролеченных больных в гинекологическом стационаре ОКБ № 1, отмечается рост оперативной активности в целом, при этом увеличение частоты малоинвазивных вмешательств увеличилось за 9 лет в 14,5 раз.

Клиническая часть включала обследование 471 пациентки, поступивших в стационар для выполнения лечебно-диагностической гистероскопии. Возраст обследованных женщин составил от 21 до 78 лет. В 1 группе сравнения возраст пациенток колебался от 22 до 77 лет и в среднем составил 47,2±1,6 , во 2 группе сравнения от 21 до 76 лет (средний возраст 47,9±1,3), а в основной группе возраст больных колебался от 23 до 78 лет и в среднем составил 45,44±9,63. Среди пациенток 1 группы сравнения 40,3% женщин были репродуктивного возраста, во 2 группе сравнения - 39,2%, а в основной группе – 45,2%. В периоде перименопаузы в 1 группе сравнения находились 23,6% пациенток, во 2 группе сравнения 21,6%, а в основной группе –

23,4%. В постменопаузе были 36,1% исследуемых 1 группы сравнения, 39,2% 2 группы сравнения и 31,4% пациенток основной группы. Причём в 1 группе сравнения длительность менопаузы от 1 до 36 лет в среднем 13,22±2,7, во 2 группе сравнения от 1 до 26 лет, в среднем 10,45±1,8лет, а в основной группе от 1года до 19 лет, в среднем 8,47±5,9 лет. Таким образом, во всех обследованных группах каждая третья женщина находилась в постменопаузальном возрасте, что свидетельствует о значимости внутриматочной патологии в этой возрастной группе.

Большинство обследованных пациенток имели соматическую патологию. Только 15,3% обследованных женщин в 1 группе сравнения не имели экстрагенитальной патологии, во 2 группе сравнения соматически здоровыми были 21,6%, а в основной группе –19,3%.В структуре экстрагенитальной патологии преобладали сердечно-сосудистые заболевания, выявлена высокая частота хронических инфекционных заболеваний у пациенток всех обследованных групп (в 1 группе сравнения 37,5%, во 2 группе сравнения – 45,6%, в основной группе – 42,3%) и эндокринных метаболических нарушений (ожирение диагностировано у 18,1% пациенток 1 группы сравнения, во 2 группе сравнения – у 15,2%, в основной группе – 13,9%).

Достоверных различий по времени наступления менархе и продолжительности менструального цикла у пациенток сравниваемых групп не выявлено. Однако, только у каждой второй пациентки (41,7% в 1 группе сравнения, у 54,1% - во 2 группе сравнения и у 42,3% в основной) не было нарушений менструального цикла в анамнезе.

Полученные данные свидетельствуют, что во всех группах обследованных пациенток возраст полового дебюта составил 17-18 лет. Данные о соотношении родов, абортов и самопроизвольных выкидышей, включая замершие беременности, в сравниваемых группах представлены на рисунке 3.

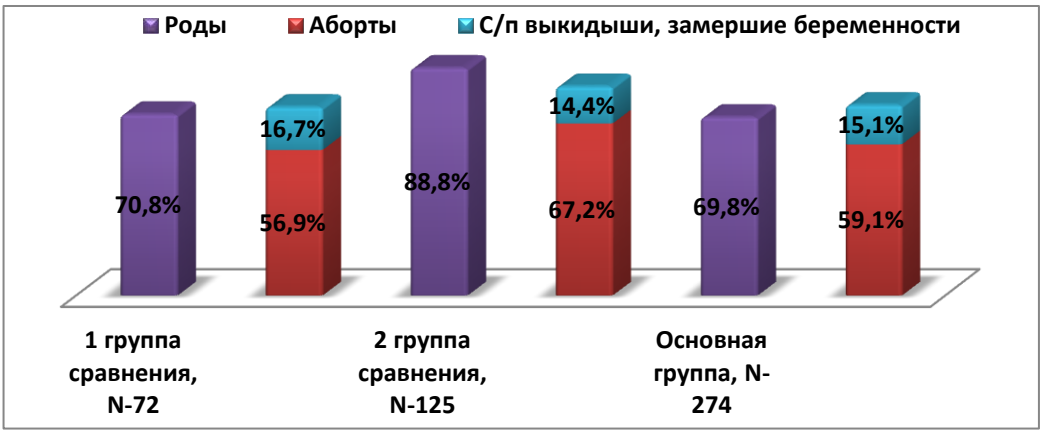

Рисунок 3. Соотношение родов, абортов и самопроизвольных выкидышей в сравниваемых группах (в %).

Особого внимания заслуживает тот факт, что каждая третья пациентка 1 группы сравнения (21 - 29,2%) и основной группы (79 - 28,8%) не имели родов в анамнезе, а во 2 группе сравнения таких пациенток оказалось 14 (11,2%).Однако, такая высокая частота бесплодия у пациенток обследованных групп не может быть экстраполирована на популяцию женщин репродуктивного периода, так как в соответствии с критериями включения в исследования это были пациентки с различной гинекологической патологией. Высокая частота бесплодия у пациенток обследованных групп на наш взгляд сопряжена с гинекологической заболеваемостью, структура которой представлена в таблице № 1.

Таблица №1

Структура гинекологической заболеваемости у пациенток обследуемых групп.

Гинекологические заболевания	**1группа сравнения N=72**		**2группа сравнения N= 125**		**Основная группа N- 274**	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Эндоцервицит (в анамнезе)	8	11,1	16	12,8	23	8,4
Хронический сальпингоофорит	21	29,2	36	28,8	88	32,1
Хронический эндометрит	8	11,1	15	12,0	32	11,7
Миома матки	19	26,4	31	24,8	74	27,0
Эндометриоз генитальный	7	9,7	14	11,2	24	8,8
Киста яичников (в анамнезе)	8	11,1	16	12,8	28	10,2
Апоплексия яичника (в анамнезе)	2	2,8	8	6,4	5	1,8
Внематочная беременность (в анамнезе)	5	6,9	10	8,0	10	3,7
Сочетание ≥ 2 заболеваний	23	31,9	43	34,4	84	30,7
Эрозия шейки матки (в анамнезе)	30	41,7	52	41,6	116	42,3
Пролапс половых органов	5	6,9	10	8,0	10	3,7
Бесплодие	11	15,3	15	12,0	33	12,0
Фиброзно-кистозная мастопатия	17	23,6	27	21,6	56	20,4

Полученные данные указывают, что в структуре гинекологической патологии обследованных пациенток преобладали воспалительные заболевания, у каждой третьей пациентки выявлялись сочетания двух и более заболеваний гениталий.

Соотношение диагностической и лечебной гистероскопии в сравниваемых группах представлено на рисунке 4.

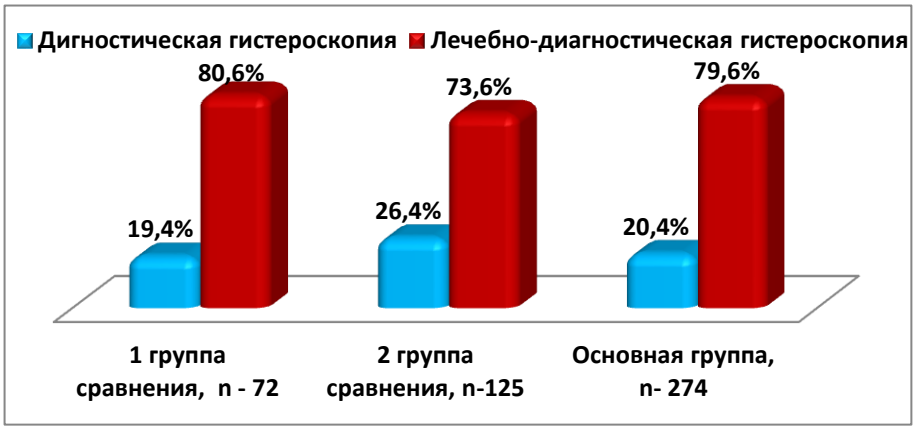

Рисунок 4. Соотношение диагностической и лечебной гистероскопии в сравниваемых группах.

Структура показаний для гистероскопиий у пациенток сравниваемых групп представлена в таблице № 2.

Таблица 2.

Структура показаний для гистероскопии у пациенток сравниваемых групп.

	1 группа сравнения n - 72		**2 группа сравнения n –125**		**Основная группа n – 274**	
Диагноз	**Абс.**	**%**	**Абс.**	**%**	**Абс.**	**%**
1.Гиперплазия эндометрия	13	18,1	22	17,6	51	18,6
2.Гиперплазия эндометрия на фоне хронического эндометрита	7	9,7	12	9,6	28	10,2
3.Полипы эндометрия	20	27,8	33	26,4	75	27,4
4. Полип цервикального канала	9	12,5	12	9,6	31	11,3

5.Бесплодие. Взятие диагностического соскоба эндометрия.	3	4,2	6	4,8	9	3,3
6.Субмукозная миома матки	4	5,5	5	4,0	9	3,3
7. Остатки плацентарной ткани после с/п выкидыша	1	1,4	2	1,6	3	1,1
8. Серозометра	15	20,8	33	26,4	68	24,8

Следует подчеркнуть, что у каждой десятой пациентки (13,9% в 1 группе сравнения, 16,8% во 2 группе сравнения и 13,9% в основной) гистероскопия выполнялась повторно.

Практически каждая пятая пациента, поступившая в стационар для выполнения гистероскопии, была направлена по поводу выявленной при УЗИ серозометры, при этом жалобы отсутствовали, УЗИ проводилось с профилактической целью. Оправданность выполнения внутриматочного вмешательства у пациенток, не имеющих жалоб при длительной менопаузе, определяется онконастороженностью. Результаты гистологического исследования свидетельствуют, что в подавляющем большинстве случаев (89,6%) патологии внутриматочной выявлено не было. Оправданной гистероскопия была только у трех пациенток, у которых помимо серозометры по данным УЗИ была выявлена гиперплазия эндометрия. У двух из них подтверждена гиперплазия эндометрия и по данным гистологического исследования диагностирована аденокарцинома. У одной из этих пациенток диагноз гиперплазии не подтвердился, на фоне атрофичного эндометрия выявлен доброкачественный полип эндометрия. Ни у одной из пациенток с изолированной серозометрой злокачественного процесса эндометрия не было выявлено.

Всем пациенткам 1 группы сравнения выполнялась гистероскопия в день поступления (0,4±0,1 койко-день) без предварительной профилактики инфекционных осложнений. После выполнения гистероскопии все пациентки этой группы получали курс комплексной антимикробной терапии в течении 2-6 дней, в среднем 4,8±0,2 дня. Кроме того всем проводилась гемостатическая терапия, утеротоническая терапия, назначались противогрибковые препараты. В 1 группе сравнения каждая пациентка получала от 4 до 10 препаратов, в среднем 5,3±0,1. У 3 (4,2%) пациенток 1 группы сравнения наблюдались послеоперационные инфекционные осложнения.

Всем пациенткам 2 группы сравнения проводилась профилактика инфекционных осложнений путем внутривенного введения антибиотика широкого спектра действия за 30 минут до

операции. В послеоперационном периоде назначались гемостатики, утеротоники. Фармакологическая нагрузка обследуемых женщин 2 группы сравнения составила от 1 до 4 препаратов, в среднем 2,5±0,1 на одну пациентку. У 15 (12,0%) пациенток 2 группы сравнения наблюдались послеоперационные инфекционные осложнения. Пациентки 2 группы сравнения находились в стационаре от 3 до 10 дней, средний койко-день составил 5,2±0,2.

С целью определения факторов риска инфекционных осложнений после гистероскопии у женщин, нами были проведены дополнительные исследования 125 пациенток 2 группы сравнения. У всех пациенток данной группы рассчитывался коэффициент индивидуальной вероятности развития осложнений (ИВО). У 44 пациенток была изучена экспрессия TLR4 на гранулоцитах и моноцитах крови.

Показатели субпопуляционного состава лейкоцитарной формулы 2 группы сравнения приведены в таблице №3

Таблица №3.

Показатели субпопуляционного состава лейкоцитарной формулы 2 группы сравнения.

Показатель	Абсолютное количество, $*10^9$кл/л			Относительное количество, %		
	I	II	p	I	II	p
Лейкоциты	6,3±1,72	9,4±0,56	0,53	-	-	-
ПЯН	0,274± 0,149	0,757± 0,154	0,001	4,42±1,99	8,01±1,41	0,001
СЯН	3,809± 11,97	5493,3± 700,1	0,001	60,7±8,06	58,3±6,47	0,001
Моноциты	271,5± 159,8	0,942± 0,386	0,001	4,38±2,1	5,35±4,18	0,001
Лимфоциты	1,754± 0,742	2,161± 0,638	0,046	28,7±8,6	23,2±7,13	0,02
Эозинофилы	0,102± 0,068	0,161± 0,069	0,044	-	-	-
Базофилы	0,072± 0,029	0,093± 0,007	0,041	1,2±0,55	1,3±0,9	0,041
СОЭ	0,012± 0,005	0,021± 0,007	0,001	-	-	-
I - Без осложнений II - С осложнениями						

При анализе показателей общего анализа крови было отмечено, что у 66,4% (83 из 125 обследованных пациенток) больных все показатели ОАК находились в пределах

физиологической нормы. При этом и у 26,7% (у 4 из 15 пациенток с инфекционными осложнениями) женщин с осложнениями ОАК также был в пределах нормы. Обращает внимание факт, что частота развития осложнений у женщин с количеством лейкоцитов 8,1 $*10^9$кл/л и более встречалась с одинаковой частотой как при нормальном исходном уровне 34,4(11/32), так и при лейкоцитозе 42,8%, (9/21, p=0,053). Анализ полученных данных свидетельствует о том, что относительный риск инфекционно-воспалительных осложнений после гистероскопии имеет место при исходном количестве лейкоцитов не менее 8,1 $*10^9$кл/ли составляетRR39,4 [95% CI6,0; 817,2]. Следовательно, можно рассматривать абсолютное количество лейкоцитов более 8,1 $*10^9$кл/л. ассоциированным с повышением относительного риска развития осложнений.

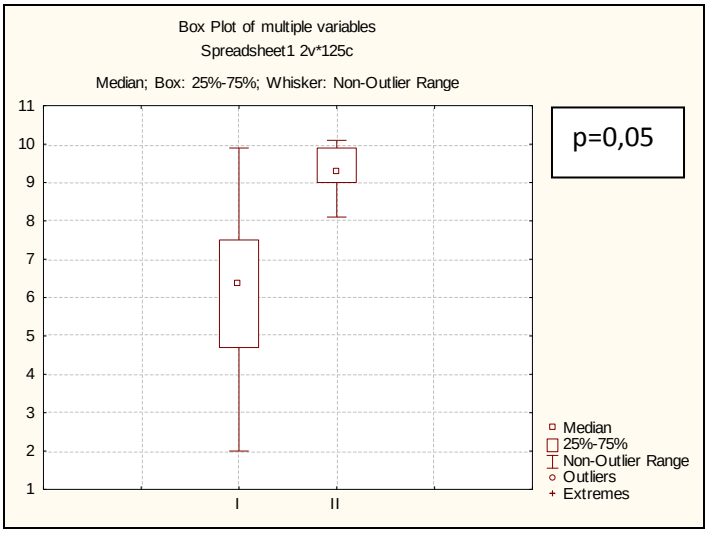

Рисунок 6. Количество лейкоцитов у женщин, направленных на гистероскопию (I – без осложнений, II – осложнениями после гистероскопии)

При сравнении относительных и абсолютных показателей субпопуляций лейкоцитов нами были получены результаты, приведенные в таблице №4.

Таблица №4.

Общегематологические показатели как предикторы осложнений у женщин после гистероскопии.

	RR [95% CI]	**Se**	**Sp**	**PPV**	**NPV**	**1-PPV**
Лейкоциты > 8,1*10^9/л	39,4 [6,0; 817,2]	0,93	0,84	0,42	0,99	0,58

Сегментоядерные нейтрофилы, абс. > 40,50*10^9кл/л	16,5 [2,45; 343,0]	0,93	0,63	0,24	0,99	0,76
Палочкоядерные нейтрофилы, %> 6%	5,8 [3,03; 8,14]	0,42	0,97	0,78	0,86	0,21
Палочкоядерныенейтрофилы,абс.> 100*10^9кл/л	9,3 [5,2; 10,9]	0,56	0,99	0,93	0,90	0,07
Лимфоциты, %< 32%	4,7[1,08; 30,0]	0,87	0,46	0,18	0,96	0,82
Лимфоциты,абс.> 1880*10^9кл/л	4,49 [1,14; 13,1]	0,46	0,57	0,13	0,88	0,87
Моноциты,% > 4%	4,47 [1,26; 19,6]	0,8	0,57	0,2	0,95	0,8
Моноциты,абс.> 200*10^9кл/л	4,49 [1,05; 28,6]	0,87	0,45	0,19	0,95	0,81
Базофилы, абс.> 1*10^9кл/л	1,7 [0,97; 2,33]	0,67	0,93	0,07	0,60	0,33
СОЭ > 15мм/ч	12,0 [2,79; 76,1]	0,63	0,72	0,3	0,98	0,72

С целью разработки высокочувствительной и высокоспецифичной прогностической модели был проведен рассчет коэффициента индивидуальной вероятности развития осложнений (ИВО) по формуле:

ИВО = 1-(1-PPV1)(1-PPV2)…(1-PPVi), где ИВО – индивидуальная вероятность развития инфекционных осложнений, PPV – показатель позитивной предиктивной значимости.

Было рассчитано значение показателя индивидуальной вероятности развития инфекционных осложнений (ИВО) для 125 женщин 2 группы сравнения. Средний уровень ИВО для всех обследованных пациенток составил 0,71+0,22. При расчёте и анализе показателей ИВО было отмечено, что при ИВО < 0,8 не наблюдается риска развития инфекционных осложнений. Так, при ИВО < 0,8 осложнения отсутствовали у 47,2% (59/125), в то время как при более высоких значениях ИВО ≥ 0,8 осложнения составили 22,7% (15/66, p=0,002). Анализ полученных данных свидетельствует о том, что относительный риск инфекционно-воспалительных осложнений гистероскопии имеет место при ИВО ≥ 0,8 и составляет RR12,9 [95% CI1,9; 276,0]. Следовательно, ИВО ≥ 0,8, является ассоциированным с повышением относительного риска развития осложнений в послеоперационном периоде после выполнения гистероскопии. Вместе с тем, осложнения среди 66 пациенток с ИВО≥ 0,8 имели место только у 22,7% (15/66) пациенток. Таким образом, в группе пациенток с ИВО≥ 0,8, необходим поиск дополнительных критериев риска.

Нами изучена экспрессия TLR4 на гранулоцитах и моноцитах крови как паттерн-распознающих рецепторов, относящихся к первой сигнальной системе. Исследование показало, что женщины, имевшие исходный уровень TLR-4 на лейкоцитах периферической крови менее 8% осложнения отсутствовали у всех женщин (25/44), в то время как при уровне 8% и более осложнения составили 78,9% (15/19, p< 0,05). Анализ полученных данных свидетельствует о том, что относительный риск инфекционно-воспалительных осложнений гистероскопии имеет место при исходном уровне TLR-4 на лейкоцитах периферической крови 8% и более и составляет RR 20,2 [95% CI3,7; 401,9]. Полученные данные свидетельствуют о том, что уровень экспрессии TLR-4 на моноцитах и гранулоцитах выше 8% (p<0,05) является предиктором осложненного течения послеоперационного периода после гистероскопии.

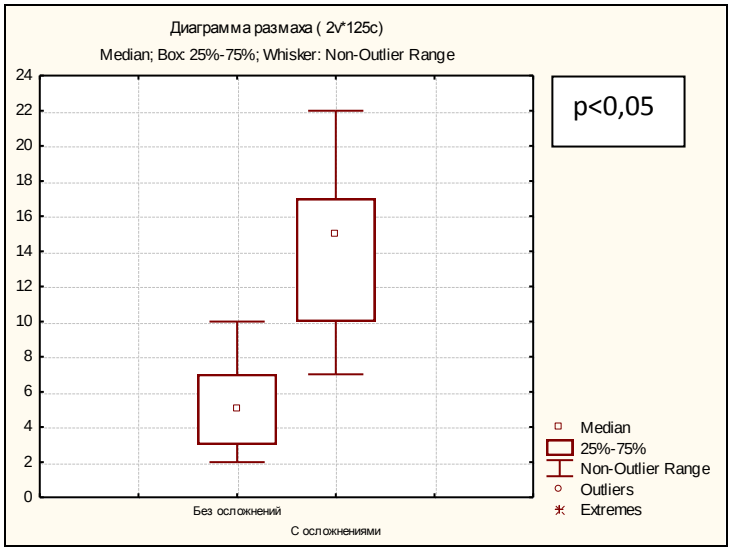

Рисунок 7. Уровень TLR-4(%) на моноцитах и гранулоцитах крови у женщин, направленных на гистероскопию (I – без осложнений, II – осложнениями после гистероскопии).

С целью клинической оценки прогностической значимости выявленных критериев риска инфекционных осложнений после гистероскопии было проведено обследование 274 пациенток основной группы, тактика ведения которых определялась показателями ИВО и TLR4.

Данные лабораторных исследований пациенток основной группы приведены в таблице №5.

Таблица №5.

Гематологические показатели и показатели ИВО и TLR4 у пациенток основной группы.

Показатели	**Основная группа 1, n=138**	**Основная группа 2а, n=37**	**Основная группа 2б, n=99**

Гемоглобин, г/л	123±8,9	124±4,2	123±8,2
Эритроциты,*10^{12}/л	4,3±0,7	4,2±0,6	4,2±0,6
Лейкоциты, *10^9/л	6,1±0,7	7,9±0,7	7,1±0,6
ПЯН, *10^9/л	0,239±0,085	0,223±0,10	0,228±0,101
ПЯН, %	3,6±1,3	3,4±1,4	3,4±1,4
СЯН, *10^9/л	4,533±0,442	4,577±0,485	4,493±0,425
СЯН, %	63,7±9,2	62,8±8,4	62,4±7,6
Лимфоциты,*10^9/л	2,134±0,237	2,094±0,242	2,117±0,188
Лимфоциты, %	30±1,7	29,9±2,1	30,0±1,5
Моноциты,*10^9/л	0,513±0,159	0,519±0,121	0,502±0,129
Моноциты, %	4,47±0,5	5,6±1,3	4,6±0,7
Эозинофилы,*10^9/л	0,099±0,092	0,081±0,070	0,067±0,054
Эозинофилы, %	1,39±1,3	1,2±1,0	0,9±0,7
Базофилы,*10^9/л	0,124±0,053	0,127±0,065	0,129±0,059
Базофилы,%	1,75±0,7	0,129±0,059	1,8±0,8
Тромбоциты,*10^9/л	254±48,9	271±46,3	242±45,5
СОЭ, мм/ч	10,7±4,19	10,3±4,3	9,8±4,1
ИВО	*,** 0,6±0,03	0,89±0,1	0,9±0,05
TLR4, %	-	5,1 ± 2,5	14,9 ± 3,4
* - p<0,05 в сравнении с основной группой 2а **- p<0,05 в сравнении с основной группой 2б			

В результате обследования пациенток основной группы были выявлены 138 пациенток с показателями ИВО < 0,8 (основная группа 1), что ассоциировалось с низким инфекционным риском. У 26 (18,84%) пациенток с низким инфекционным риском (основная 1а) гистероскопия проводилась с диагностической целью, не сопровождалась техническими трудностями и значительной кровопотерей. Учитывая отсутствие клинических прогностических факторов риска в сочетании с ИВО < 0,8 у данной группы пациенток, было решено воздержаться от введения антимикробных препаратов. У 112 пациенток (основная 1б) группы низкого инфекционного риска профилактика осложнений проводилась путем однократного введения

антибиотика за 30 минут до операции. Только у одной пациентки группы1б было диагностировано инфекционное осложнение после выполнения гистероскопии.

У 136 пациенток основной группы при определении ИВО он составил ИВО ≥ 0,8, что соответствует повышенной степени инфекционного риска (основная группа 2). Данной группе пациенток дополнительно было проведено определение TLR4 на гранулоцитах и моноцитах крови, по результатм которого пациентки данной группы также были разделены на 2 подгруппы в зависимости от уровня TLR4: у 37 пациентокTLR4 на гранулоцитах и моноцитах крови составил<8% (основная группа 2а) и TLR4≥ 8% выявлено у 99 (основная группа 2б), что ассоциируется с высоким риском развития осложнений. Учитывая полученные данные, при определении тактики ведения мы исходили из потенциально более низкой вероятности развития инфекционно-воспалительных осложнений у женщин с низкой экспрессией TLR4, поэтому в качестве превентивной терапии ограничились однократным введением АБ (n=37). У одной пациентки данной группы в послеоперационном периоде было диагностировано инфекционное осложнение, был дополнительно проведен курс антибиотиков в течение 5 суток. У 99 больных 2б группы дополнительно к однократному введению антибиотика в день гистероскопии был назначен комбинированный таблетированный препарат сафоцид. Результаты исследований свидетельствуют, что ни у одной из 99 пациенток 2б группы послеоперационный период не осложнялся воспалительными процессами. Все пациентки данной группы были выписаны из стационара через 1-2 дня после выполнения гистероскопии.

Выводы.

1. Частота выполнения гистероскопии в плановом порядке в последнее десятилетие возросла в 14,5 раз. Большинство (58,43%) пациенток, направленных на выполнение гистероскопии, находятся в пери- или постменопаузальном периоде.

2. В постменопаузальном периоде частота несовпадений данных УЗИ органов малого таза и результатов гистологических исследований составляет 29,6%, выявленная при УЗИ изолированная серозометра не является показанием к выполнению гистероскопии и требует динамического наблюдения.

3. Риск развития инфекционных осложнений у пациенток после гистероскопии возникает при количестве лейкоцитов в периферической крови более 8,1 *10^9кл/л и составляет RR39,4 [95% CI6,0; 817,2], при этом значимыми являются абсолютное количество более ПЯН 0,10*10^9кл/л (RR9,3 [95% CI5,2; 10,9]) и относительное количество ПЯН более 6,0% (RR5,8 [95% CI3,03;8,14]), абсолютное количество СЯН более 4,05*10^9кл/л (RR16,5

[95% CI2,45; 343,0]), абсолютное количество моноцитов более 0,20*10^9кл/л, (RR4,49 [95% CI1,05; 28,6]) и относительное количество моноцитов более 4% (RR4,47 [95% CI1,26; 19,6]), абсолютное количество лимфоцитов более 1,88 *10^9кл/л (RR 4,49 [95% CI1,14;13,1]) и относительное количество лимфоцитов менее 32% (RR4,7 [95% CI1,08; 30,0]), абсолютное количество базофилов более 0,10*10^9кл/л (RR1,7 [95% CI0,97; 2,33]), абсолютное количество эозинофилов более 0,10 (RR1,8 [95% CI 0,66;5,33]).

4. Уровень показателя индивидуальной вероятности развития инфекционных осложнений (ИВО) ≥ 0,8 является ассоциированным с повышением относительного риска развития осложнений в послеоперационном периоде после выполнения гистероскопии (RR 12,9 [95% CI1,9; 276,0].

5. Уровень экспрессии TLR-4 на моноцитах и гранулоцитах выше 8% ($p<0,05$) является предиктором осложненного течения послеоперационного периода после гистероскопии (RR 20,2 [95% CI3,7; 401,9].

6. Дифференцированный подход к ведению пациенток после выполнения гистероскопии позволил снизить частоту инфекционных осложнений до 0,74%, при этом избежать антибиотикопрофилактики у каждой десятой пациентки (9,5%).

Практические рекомендации.

1. Показания к выполнению гистероскопии в плановом порядке должны быть четко обоснованными. В случае выявления по результатам УЗИ серозометры следует придерживаться тактики динамического наблюдения, так как это не диагноз, отражающий нозологическую форму гинекологической патологии, а термин врача ультразвуковой диагностики, отражающий изменения в полости матки, характерные для постменопаузального периода.
2. При направлении пациентки в стационар для выполнения плановой гистероскопии необходимо провести обследовании в соответствии с приказом № 572-н, включая общий анализ крови с лейкоцитарной формулой.

3. По результатам ОАК с лейкоцитарной формулой и на основании таблицы предикторов осложнений у женщин после гистероскопии следует определить степень риска инфекционных осложнений после выполнения гистероскопии по формуле:

   ИВО = 1-(1-PPV1)(1-PPV2)…(1-PPVi), где ИВО – индивидуальная вероятность развития инфекционных осложнений, PPV – показатель позитивной предиктивной значимости.

4. При показателе индивидуальной вероятности развития инфекционных осложнений (ИВО) ≥ 0,8, пациентке следует рекомендовать определение экспрессии TLR-4 на моноцитах и гранулоцитах периферической крови.
5. В гинекологическом стационаре при наличии показателя индивидуальной вероятности развития инфекционных осложнений (ИВО) < 0,8 у пациенток, профилактика инфекционных осложнений после гистероскопии проводится путем однократного введения антибиотика за 30 минут до ее выполнения. При выполнении диагностических гистероскопий и отсутствии клинических факторов риска медикаментозной профилактики инфекционных осложнений не требуется.
6. Уровень показателя индивидуальной вероятности развития инфекционных осложнений (ИВО) ≥0,8 при экспрессии TLR-4 на моноцитах и гранулоцитах ниже 8%, позволяет ограничиться однократным введением антибиотика за 30 минут до гистероскопии и не проводить дополнительных мер профилактики инфекционных осложнений.
7. Уровень показателя индивидуальной вероятности развития инфекционных осложнений (ИВО) ≥0,8 и уровень экспрессии TLR-4 на моноцитах и гранулоцитах выше 8% свидетельствует о высоком риске манифестации инфекционных осложнений. Этим пациенткам помимо введения антибиотика за 30 минут до гистероскопии после ее выполнения рекомендуется однократно назначать комбинированный препарат сафоцид.

Список опубликованных работ.

1. **Ирраклионова Н.С. Общегематологические предикторы инфекционно-воспалительных осложнений при искусственном прерывании беременности / Селихова М.С., Белан Э.Б., Михайловская М.В., Панина А.А. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. – 2014. – Том 16, №5(4) - С.1446-1448.**
2. **Селихова М.С. Серозометра: термин врача ультразвуковой диагностики или диагноз гинеколога? / Михайловская М.В. // Врач-аспирант. – 2015. - №6.1(73) - С.196-200.**
3. **Селихова М.С. Оптимизация антибиотикопрофилактики при малых гинекологических операциях / Вдовин С.В., Михайловская М.В. // Антибиотики и химиотерапия. - 2015. - Том 60, №11-12. - С.39-42.**
4. **Михайловская М.В. Общегематологические показатели и уровень TLR4 на моноцитах в раннем послеоперационном периоде как предикторы инфекционно-воспалительных осложнений после гистероскопий / Селихова М.С., Ирраклионова Н.С., Белан Э.Б., Панина А.А. // Российский иммунологический журнал. – 2016. - Том 10(19),№2(1) - С.390-391.**

5. **Селихова М.С. Тактика ведения пациенток при выявлении жидкости в полости матки при ультразвуковом исследовании малого таза в постменопаузе / Вдовин С.В., Михайловская М.В. // Успехи геронтологии. – 2017. – Том 30, №1.**

6. Михайловская М.В. Усовершенствование ведение пациенток после гистероскопии / Селихова М.С. // Сборник научных работ ВолгГМУ, Волгоград. - 2013. - С.340-341.

7. Селихова М.С. Профилактика инфекционных осложнений у пациенток после гистероскопии / Михайловская М.В., Панкратов С.Б. // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2013. - №2 - С.45-48.

8. Михайловская М.В. Современный подход к ведению послеоперационного периода после малых гинекологических операций / Селихова М.С. // Сборник научных трудов по итогам XIX Региональной конференции молодых исследователей Волгоградской области. – 2014. - С.165-166.

9. Селихова М.С. Рациональная антибиотикопрофилактика при малых гинекологических операциях / Михайловская М.В. // О некоторых вопросах и проблемах современной медицины / Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. Челябинск. - 2014. - С. 8-11.

10. Михайловская М.В. Профилактика инфекционных осложнений после внутриматочных операций / Селихова М.С. // Тезисы VII Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (6-9сентября 2014 года, Сочи).- М.: Изд-во журнала StatusPraesens. – 2014. - с.65.

11. Селихова М.С. Дифференцированный подход к снижению фармакологической нагрузки у пациенток после гистероскопий / Михайловская М.В. // Актуальные проблемы и достижения в медицине/ Сборник научных трудов по итогам международно-практической конференции. №2. Самара. - 2015. -С.10-14.

12. Михайловская М.В. Differentiatedapproachtothemanagementofpostoperativeperiodafterhysteroscopy / Селихова М.С., Жура В.В. // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины / Сборник научных трудов по итогам 73-й научно-практической конференции молодых учёных и студентов ВолгГМУ с международным участием, посвящённой 80-летию ВолгГМУ. 22-25 апреля Волгоград. – 2015. – 694с.

13. Михайловская М.В. Оптимизация фармакологической нагрузки у пациенток в послеоперационном периоде после гистероскопий / Селихова М.С. // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины / Сборник научных трудов по итогам 73-й научно-практической конференции молодых учёных и студентов ВолгГМУ с международным участием, посвящённой 80-летию ВолгГМУ. 22-25 апреляВолгоград. – 2015. – 425с.

14. Michaylovskya M.V. Differentiated approach to the management of postoperative period afterhysteroscopy / SelihovaM.S. // SCIENCE4HEALTH 2015. Клинические и теоретические аспекты современной медицины: материалы VI Международной научнойконференции. Москва, РУДН, 14–18 апреля 2015 г.-Москва : РУДН, 2015. – 221 с.

15. МихайловскаяМ.В. Оптимизацияфармакологическойнагрузкиупациентоквпослеоперационном периоде после внутриматочных операций / Селихова М.С. // Основные проблемы в

современной медицине / Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. Волгоград. – 2015. - с.13-16.

16. Михайловская М.В. Целесообразность антибиотикопрофилактики при плановых гистероскопиях / Рамзаева Н.Н. // Репродуктивная медицина: взгляд молодых - 2016 / Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 2016.

Список используемых сокращений.

ИВО - индивидуальная вероятность развития инфекционных осложнений

МНК – мононуклеарные клетки

ОАК – общий анализ крови

ПРР – паттерн-распознающие рецепторы

ПЦР -полимеразная цепная реакция

ПЯН – палочкоядерные нейтрофилы

СЯН – сегментоядерные нейтрофилы

УЗИ – ультразвуковое исследование
ЭКГ – электрокардиография
CI – confidenceinterval – доверительный интервал

FITC – fluoresceinisothyocyanate – флуоресцеинаизотиоцианат

PAMP – pathogenassociatedmolecularpatterns – патоген-ассоциированные молекулярные структуры

PRR – pattern recognition receptors – образраспознающиерецепторы

RR – relativerisk – относительныйриск

TLR – Toll-like receptor – Toll-подобныйрецептор