

Бирючкова Ольга Александровна

**Определение степени тяжести воспалительных заболеваний
органов малого таза у женщин репродуктивного возраста
на основании показателей системы гемостаза.**

14.01.01– акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Волгоград - 2017

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России и «Пензенский институт усовершенствования врачей» - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Научный руководитель: Виноградова Ольга Павловна,
доктор медицинских наук, доцент

Научный консультант: Коршунов Геннадий Васильевич,
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Каткова Надежда Юрьевна доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПКВ ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» МЗ РФ.

Синчихин Сергей Петрович доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственные медицинский университет» МЗ РФ.

Ведущее учреждение: ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Защита диссертации состоится “ ____ ” 2017 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д.208.008.10 при Волгоградском государственном медицинском университете, по адресу: г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д.1
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Волгоградского государственного медицинского университета по адресу: г. Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1 и на сайте: www.volgmed.ru, с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2017г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Д 208.008.10, д.м.н., профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность проблемы. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин (ВЗОМТ) занимают первое место в структуре гинекологической заболеваемости во всем мире (Sweet R.L, 2006). Особенности течения воспалительных заболеваний гениталий в настоящее время является отсутствие выраженных симптомов, разнообразие, нередко стертость клинической картины, что, затрудняет своевременную диагностику и оценку тяжести воспалительного процесса (Макаров О.В., 2007; Серов В.Н., Дубницкая Л.В., 2011). Поздно начатое и не всегда адекватное лечение ВЗОМТ приводит к хронизации процесса и является причиной бесплодия, внематочной беременности, синдрома тазовой боли. Это не только снижает качество жизни, но и может привести к инвалидизации женщин репродуктивного возраста (Уткин Е.В., 2009, Тихомиров А.Л., 2014, Михин И.В., Ткаченко Л.В. 2014, Доброхотова Ю.Э., 2016). Применяемые на сегодняшний день общепринятые рутинные методы лабораторного исследования имеют диагностическую ценность лишь у больных с выраженными клиническими проявлениями заболевания и малоинформативны у пациенток со стертыми проявлениями заболевания (Прилепская В.Н. 2010). Таким образом, поиск новых доказательных критериев диагностики и оценки степени тяжести ВЗОМТ является актуальным. Согласно клиническим протоколам «Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин» МЗ РФ (Кемерово 2016) пациентки со средней и легкой степенями тяжести ВЗОМТ должны обследоваться и лечиться амбулаторно, госпитализация показана только в случаях тяжелых и осложненных форм ВЗОМТ, лечение которых требует применения инвазивных мероприятий и парентерального введения антибактериальных препаратов. Данная тактика согласуется с европейскими рекомендациями (Ross J, Judlin P, Nilas L. European Guideline for the management of pelvic inflammatory disease 2007) и рекомендациями CDC (Centers for Disease Control and Prevention. STD Treatment Guidelines, 2015 г.) Обоснованная маршрутизация пациенток с ВЗОМТ позволит не только улучшить лечение, предотвратив хронизацию процесса и другие негативные последствия воспаления

органов малого таза, но и обеспечит грамотное распределение материальных ресурсов, выделяемых на обследование и лечение пациенток с ВЗОМТ. Исследования последних лет указывают на вовлечение в патологический процесс при развитии ВЗОМТ не только органов репродуктивной системы, но и всех регулирующих систем организма женщины, что позволило рассматривать с ВЗОМТ с позиции синдрома системного воспалительного ответа. По данным Макацария А.Д. (2010г.) важным патогенетическим звеном воспаления матки и придатков также являются нарушения в системе гемостаза и микроциркуляции. Таким образом, учитывая особенности современного течения воспалительного процесса гениталий для оценки степени тяжести воспалительного процесса органов малого таза целесообразно использовать не только маркеры острого воспаления, но и параметры гемостаза.

Цель исследования: повысить эффективность диагностики и оценки степени тяжести воспалительных заболеваний гениталий у женщин репродуктивного возраста на основе определения нарушений системы гемостаза.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинического течения острых воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста в настоящее время.
2. Оценить показатели гемостаза (АЧТВ, Д-димер и РФМК) и маркеры воспаления (прокальцитонин, ультрачувствительный С-реактивный белок, фибриноген) у здоровых женщин репродуктивного возраста и у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза.
3. Изучить значимость показателей гемостаза (АЧТВ, Д-димера и РФМК) и маркеров воспаления (прокальцитонина, ультрачувствительного С-реактивного белка, фибриногена) в оценке степени тяжести воспалительного процесса.
4. Разработать дополнительные критерии оценки степени тяжести воспалительного процесса у больных ВЗОМТ.
5. Провести клиническую апробацию разработанных диагностических критериев.

Научная новизна.

Изучены межсистемные связи между параметрами гемостаза (Д-димером и РФМК) и маркерами воспаления (прокальцитонином, ультра СРБ и фибриногеном) у женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Результаты исследования доказали наличие корреляционных взаимосвязей клинической картины острых воспалительных заболеваний матки и придатков с уровнем маркеров гемостаза и воспаления, расширив представления о патогенетических механизмах и динамике развития патологических процессов.

Впервые доказана роль изменений показателей гемостаза (РФМК и Д-димера) в оценке степени тяжести ВЗОМТ (патент № 2015124153/15).

Практическая значимость.

Оценка степени тяжести воспалительного процесса на основе показателей Д-димера, РФМК, фибриногена и ультра СРБ обеспечила своевременную госпитализацию пациенток с тяжелой степенью воспалительного процесса органов малого таза в стационар и способствовала снижению частоты осложнений ВЗОМТ на 10%. Использование предложенных критериев диагностики степени тяжести ВЗОМТ позволяет предотвратить необоснованную госпитализацию пациенток со средней и легкой степенями тяжести воспаления, что значительно повышает медико-экономическую эффективность лечебно-диагностического процесса при данной патологии. Разработанный метод доступен для врачей любых уровней оказания медицинской помощи и не требует специальной подготовки медицинского персонала, дорогостоящего оборудования.

Положения, выносимые на защиту:

1. При развитии воспалительных заболеваний органов малого таза в организме женщины происходят патофизиологические процессы, проявляющиеся изменением параметров системы гемостаза и маркеров воспаления.
2. Оценка степени тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин помимо клинической картины и общепринятых лабораторных методов исследования должна проводиться с использованием дифференциально-

диагностических критериев оценки степени тяжести ВЗОМТ, которыми являются уровни концентрации Д-димера, РФМК, фибриногена и ультрачувствительного СРБ.

3. Для обоснования маршрутизации больных с ВЗОМТ, проведения адекватной терапии, а также предупреждения развития осложнений, приводящих к нарушению репродуктивного здоровья женщин, необходимо использовать дифференцированный подход, с учетом степени тяжести основанный на использовании пороговых значений Д-димера и ультра чувствительного СРБ.

Апробация работы.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на научных форумах и конференциях: межрегиональная конференция «Актуальные проблемы медицинской науки и образования», Пенза, 2011 год; «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству», Санкт-Петербург, 2014 год; «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии», Москва 2015; III межрегиональная конференция «Наследственная и приобретенная патология свертывания крови- тромбозы и кровотечения: диагностика, профилактика, лечение, экономика», Саратов 2016 год; XVIII межрегиональная конференция «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных», Пенза 2016 год.

Внедрение результатов исследования.

Результаты научного исследования внедрены в работу женских консультаций № 1,2,3,4,5 ГБУЗ «Пензенский городской родильный дом» города Пензы, поликлиники консультативно-диагностической № 2 (для женщин), гинекологического отделения ГБУЗ «ПОДКБ им. Н.Ф. Филатова» г. Пензы, медицинского центра ООО «Инномед», медицинского центра «МедМикс плюс» г. Пензы. Внедрены в учебный процесс кафедры «Акушерство и гинекология» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Публикации результатов исследования. По материалам диссертационного исследования опубликовано 18 статей, из которых – 5 в журналах,

рекомендованных ВАК, 1- в международном журнале и 11 в материалах международных научно-практических конференций.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 156 листах, состоит из введения, обзора литературы, главы, отражающей объем и методы исследования, главы собственных наблюдений, обсуждения результатов, выводов и списка литературы. Список литературы включает 136 отечественных и 69 зарубежных источника. В работе также представлены практические рекомендации по ведению пациенток с ВЗОМТ.

Диссертационная работа содержит 51 таблицу и 41 рисунок; приложения 1,2,3.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Проведено обследование 160 женщин, 90 из которых обратились за помощью в медицинские учреждения города Пензы в период с 2012 по 2015 годы по поводу воспалительных заболеваний органов малого таза (острого сальпингоофорита и обострения хронического сальпингоофорита), 40 женщин-доноров, обследованных на станции переливания крови (пациентки без ВЗОМТ), и 30 пациенток группы сравнения, обратившихся в женские консультации города Пензы с диагнозом острый или обострение хронического сальпингоофорита.

Критерии включения в основную группу: анамнестические сведения, жалобы, результаты общего и бимануального осмотров, результаты осмотра шейки матки в зеркалах, ультразвукового исследования, данные клинико-лабораторных исследований, свидетельствующие о наличии воспалительного процесса.

Критерии исключения: нерепродуктивный возраст; воспалительный процесс придатков и матки, возникший в послеродовом периоде; наличие экстрагенитальной патологии в стадии обострения или наличие заболеваний системы гемостаза; прием комбинированных оральных контрацептивов.

Клиническая часть работы проведена в дизайне рандомизированного контролируемого открытого исследования. Перед началом исследования было получено разрешение Регионального Этического комитета. Все обследования проводились согласно протоколам оказания медицинской помощи (Приказ Минздрава России от 01 ноября 2012 г. № 572н). Кроме общепринятых методов проведены специальные исследования: определение ультра СРБ, фибриногена и прокальцитонина в сыворотке крови; изучение уровней АЧТВ, РФМК, Д-Димера; бактериологическое исследование содержимого цервикального канала. Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате экспертного класса Voluson E 8 и Accuvix V10 в режиме двухмерной визуализации по трансвагинальной методике; гистероскопию с последующим отдельно-диагностическим выскабливанием проводили на аппарате «RydolfGi 40 030» с волоконным световодом; лапароскопию проводили с использованием лапароскопической стойки фирмы «Текно 700-523 Сэ 0483» (Германия).

Результаты обрабатывались статистически с помощью стандартного пакета прикладных программ (STATISTICA для Windows). Достоверность различий оценивали при помощи *t*- критерия Стьюдента и непараметрических критериев Вальда-Вольфовица и Манна-Уитни, двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки силы связи между показателями был проведен корреляционный анализ по Спирмену. Выводы делались на основании статистически значимых различий. Кроме этого, с целью определения чувствительности и специфичности диагностических тестов были проведены ROC-анализ исследуемых показателей, оценка их клинической значимости в диагностике степени тяжести воспалительного процесса. Оценку диагностической ценности лабораторных тестов, проводили на основании критериев ГОСТ Р 53022.3 и ГОСТ Р 53022.4.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.

На 1 этапе была обследована группа контроля- женщины без ВЗОМТ (n= 40). Результаты исследования показали, что параметры гемостаза и маркеров воспаления у представительниц данной группы не выходят за пределы

референтных значений и соответствуют общепопуляционным.

На 2 этапе проведено обследование пациенток с ВЗОМТ, предварительно разделенных на 3 подгруппы по степеням тяжести воспалительного процесса. Деление осуществлялось на основании некоторых критериев В.И. Краснопольского и выраженности клинической картины (табл.1).

Таблица № 1

Признаки определения степени тяжести при ВЗОМТ

Признак	Степень тяжести		
	Легкая n = 34	Средняя n = 31	Тяжелая n = 25
Температура, °С	36- 37,5	37,6-38,5	38,6 и выше
ЧСС	71-80	81-90	91 и выше
Болевой синдром	Ноющие незначительные боли внизу живота, незначительная болезненность придатков матки при двуручном обследовании	Болезненность нижних отделов живота с иррадиацией в поясницу, умеренная болезненность придатков матки при двуручном обследовании	Болезненность нижних отделов живота с иррадиацией в поясницу, нередко симптомы раздражения брюшины, резкая болезненность придатков матки при двуручном обследовании
Общие проявления	Легкое недомогание	Общая слабость, незначительные дизурические расстройства	Выраженная общая слабость, утомляемость, дизурические расстройства, жажда, сухость в рту
Нарушения менструального цикла	-	Нарушения менструального цикла по типу менометроррагий	Нарушения менструального цикла по типу менометроррагий
Бели	Обильные серозные бели	Серозно-сукровичные бели	Гноевидные умеренные или обильные бели

Клинические проявления воспалительного процесса у больных с разными степенями ВЗОМТ представлены в таблицах 2 и 3.

Наиболее часто у обследованных больных основной группы отмечались жалобы на повышение температуры тела более 37 С, боли внизу живота, обильные бели и общую слабость.

Следует отметить, что в основную группу исследования были включены

пациентки с «яркими», типичными клиническими проявлениями ВЗОМТ.

Таблица № 2

Общие клинические проявления воспалительного процесса у больных с разными степенями ВЗОМТ

Степень ВЗОМТ	Легкая		Средняя		Тяжелая	
	Кол-во пациенток, n=34	Относительное значение, (%)	Кол-во пациенток, n=31	Относительное значение, (%)	Кол-во пациенток, n=25	Относительное значение, (%)
Температура свыше 37°С	34	100	31	100	25	100
Температура свыше 38°С	-	-	-	-	25	100
Боли с иррадиацией	34	100	31	100	25	100
Слабость	29	85,3	30	96,8	25	100
Диспепсия	4	11,76	11	35,5	23	92
Лабильность нервной системы	2	5,9	13	41,9	20	80
Головная боль	16	47	18	58,1	19	76
Потливость	3	8,8	26	83,9	19	76
Тахикардия	2	5,9	12	38,7	17	68

Из местных клинических проявлений воспаления наиболее часто в группе пациенток с ВЗОМТ отмечались жалобы на слизисто-гнойные выделения из половых путей, болезненность при влагалищном осмотре, болезненная тракция за шейку матки, дизурия, а так же увеличение придатков матки с одной и обеих сторон.

В то время как перитонеальные симптомы и кровянистые выделения из половых путей были отмечены только в группе пациенток с тяжелой степенью течения ВЗОМТ.

**Местные клинические проявления воспалительного процесса у больных с
разными степенями ВЗОМТ**

Степени ВЗОМТ	Легкая		Средняя		Тяжелая	
	Абсолютное число, n=34	Относительное число, (%)	Абсолютное число, n=31	Относительное число, (%)	Абсолютное число, n=25	Относительное число, (%)
Слизисто-гнойные выделения из половых путей	23	67,6	30	96,8	25	100
Кровянистые выделения	-	-	-	-	8	32
Перитонеальные симптомы	-	-	-	-	4	16
Болезненность при влагалищном осмотре	34	100	31	100	25	100
Болезненное движение за шейку матки	20	58,8	28	90,3	25	100
Увеличение придатков с одной стороны	6	17,7	4	12,9	-	-
Увеличение придатков с обеих сторон	28	82,3	27	87	25	100
Дизурия	2	5,9	9	29	16	64

С целью изучения этиологии ВЗОМТ у обследованных пациенток было проведено исследование микробного пейзажа. Анализ микробного пейзажа подтверждает тот факт, что особенностью современных ВЗОМТ является преобладание микст-инфекций (в 68 % случаев), при легкой степени чаще были выявлены *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Mycoplasma genitalium*.

Для тяжелой степени ВЗОМТ характерен полимикробный характер воспалительного процесса. Результаты исследования представлены на рисунке 1.

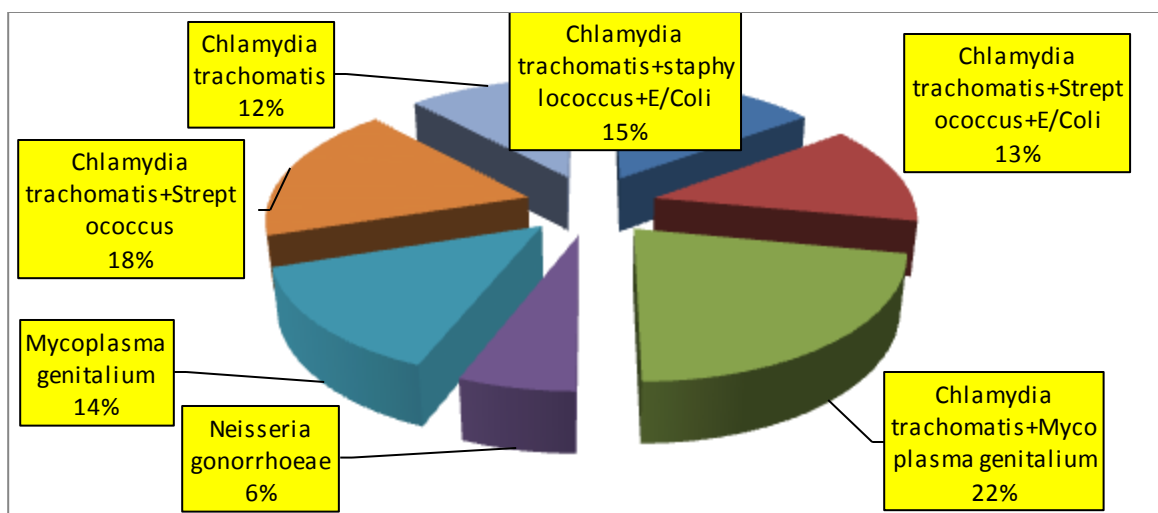


Рисунок 1- Микробный пейзаж у пациенток с ВЗОМТ.

Для решения поставленных задач было проведено исследование показателей периферической крови у пациенток с ВЗОМТ по степеням тяжести. Результаты представлены в таблице № 4.

Таблица № 4

Показатели периферической крови у пациенток с различной степенью тяжести ВЗОМТ и группы контроля

Наименование показателей	Группа контроля	Степень тяжести ВЗОМТ		
		Легкая n = 34	Средняя n = 31	Тяжелая n = 25
Лейкоциты, $10^9/л$	4,65 ±0,23	6,13±0,25*	7,69±0,75* p ²	9,03±0,85** p ³
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3,68±0,18	4,89±0,53	5,18±0,61	6,56±0,49*
Сегментоядерные нейтрофилы, %	56,6±0,24	61,06±0,45	62,58±0,72	64,19±1,84
Эозинофилы, %	0,64±0,56	0,65±0,4	0,69±0,32	0,78±0,5
Моноциты, %	5,29±0,26	5,31±0,58	5,47±0,6	5,63±0,3
Лимфоциты, %	33,1±0,23	28,7±0,8	27,58±0,12	24,58±0,8*

Примечание: * - достоверность различий с контролем, $p < 0,05$

** - достоверность различий с контролем, $p < 0,005$

*** - достоверность различий с контролем, $p < 0,001$

Анализируя показатели периферической крови у пациенток с различными степенями тяжести, очевидно, что наибольшую диагностическую ценность имеет средний уровень лейкоцитов. Сдвиг лейкоцитарной формулы влево выявлен более чем у половины больных, то есть имеется тенденция к сдвигу клеточного звена, характеризующего нарастание эндогенной интоксикации при синдроме системного воспалительного ответа.

Далее был проведен анализ показателей гемостаза и маркеров воспаления.

Таблица № 5

Показатели гомеостаза у пациенток с различными степенями ВЗОМТ

Показатели гемостаза	Группа контроля	Пациенты с ВЗОМТ			Уровень достоверности		
		Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень	p ₁	p ₂	p ₃
АЧТВ, сек	38,25±0,25	37,06±0,34	34,23±0,43	29,20±0,33	0,0001*	0,0001*	0,0001*
ФГ, г/л	2,85±0,04	2,90±0,08	3,63±0,10	4,51±0,16	0,0001*	0,0001*	0,0001*
РФМК, мг/100мл	3,46±0,01	3,49±0,04	4,37±0,13	5,96±0,16	0,0001*	0,0001*	0,0001*
Д-димер, нг/мл	44,48±2,38	120,44±4,48	376,29±44,60	1151,20±237,24	0,0001*	0,0001*	0,0001*
Прокальцитонин, нг/мл	0,04±0,01	0,06±0,01	0,11±0,03	0,13±0,02	0,0306*	0,2991	0,0029*
Ультра СРБ, мг/л	0,67±0,02	1,12±0,08	2,81±0,10	6,85±0,42	0,0001*	0,0001*	0,0001*
СОЭ, мм/ч	6,38±0,34	11,22±0,33	14,16±0,38	18,00±0,54	0,0001*	0,0001*	0,0001*

Примечание: * – статистически значимое различие при сравнении групп (Mann-Whitney тест, p < 0,05)

p₁ – уровень достоверности различия между пациентами с легкой и средней степенями тяжести;

p₂ – уровень достоверности различия между пациентами со средней и тяжелой степенями тяжести;

p₃ – уровень достоверности различия между пациентами с легкой и тяжелой степенями тяжести.

При легкой степени тяжести ВЗОМТ все лабораторные показатели гемостаза остаются в пределах референтных интервалов исследуемых величин. У пациенток со средней степенью тяжести воспалительного процесса АЧТВ также

находится в пределах допустимой нормы, но в тоже время, укорочено, по сравнению с группой контроля на 4,02 сек (10,5%). Средний уровень фибриногена превышает аналогичное значение группы контроля - на 0,78 г/л (22%). Отмечается повышение уровня РФМК по сравнению с группой контроля с $3,46 \pm 0,01$ мг/100 мл до $4,37 \pm 0,13$ мг/100 мл (20,8%) и Д-димера - с $44,48 \pm 2,38$ нг/мл до $376,29 \pm 44,60$ нг/мл (88,2%). У пациенток с тяжелой степенью ВЗОМТ значение АЧТВ, по сравнению с группой контроля, укорочено на 9,05 сек (23,7%), средние уровни фибриногена, РФМК и Д-димера превышают средние значения данных показателей у представительниц группы контроля на 1,66 г/л (36,8%), 2,5 мг/100мл (41,9%) и 1106,72 нг/мл (96,1%) соответственно. Проанализировав, полученные результаты, можно сделать вывод, что при ВЗОМТ имеет место гиперкоагуляционный синдром. На это указывает укорочение АЧТВ, повышение уровней фибриногена, РФМК и Д-димера. Причем, синдром гиперкоагуляции возрастает параллельно степени тяжести воспалительного процесса. Анализ маркеров воспаления у больных с ВЗОМТ позволил выявить следующее: у пациенток с легкой степенью тяжести ВЗОМТ средний уровень ультра СРБ на 40,1 % выше по сравнению с группой контроля. СОЭ в данной группе на 43,1% выше, чем в группе контроля. В то время как уровень прокальцитонина практически не различаются в основной группе и группе контроля. При средней степени тяжести ВЗОМТ среднее значение прокальцитонина не выходит за пределы референтного интервала, но на 0,07 нг/мл превышает средний уровень прокальцитонина группы контроля, что составляет 63,6%. Ультра СРБ в 4,19 раз выше у пациенток со средней степенью тяжести ВЗОМТ, по сравнению, с группой контроля, что составляет 76,15%. Показатель СОЭ в 2,2 раза выше в основной группе, по сравнению с группой контроля, что составляет 54,9%.

У пациенток с тяжелой степенью ВЗОМТ средний уровень прокальцитонина находится в пределах референтного интервала, но превышает средние значения уровня данного параметра в сравнении с группой контроля на 0,09 нг/мл (69,2%). Уровень ультра СРБ у пациенток с тяжелой степенью воспалительного процесса на 6,18 мг/л превышает средний уровень данного показателя у пациенток группы

контроля, что составляет 90,2%. СОЭ увеличена в основной группе на 11,62 мм/ч, по сравнению с группой контроля, что составляет 64,6%.

Далее был проведен корреляционный анализ по исследуемым показателям, который позволил выявить наличие достоверной корреляционной зависимости степени тяжести от всех анализируемых параметров: Д-димера, ФГ, АЧТВ, РФМК, Ультра СРБ, СОЭ. Попарное сравнение групп пациенток с различными степенями тяжести ВЗОМТ (тест Манна-Уитни) свидетельствует о высокоточной классификации по уровню данных показателей между пациентками с легкой, средней, тяжелой степенями тяжести и контрольной группой. Проанализировав, полученные в ходе исследования результаты, можно сделать вывод, что фибриноген, ультра СРБ и СОЭ действительно являются чувствительными маркерами воспаления.

Проведенный ROC-анализ позволил выявить следующие пороговые значения переменных-предикторов. Для легкой степени ВЗОМТ характерны значения: Д-димер $\geq 83,5$ (чувствительность 100% и специфичность 97,5%); Ультра СРБ $\geq 0,775$ (чувствительность 72,2% и специфичность 90,0%); СОЭ $\geq 9,5$ (чувствительность 83,3% и специфичность 92,5%).

Средняя степень ВЗОМТ диагностируется при значениях: Д-димер $\geq 159,5$ (чувствительность 93,5% и специфичность 97,2%); при ФГ $\geq 3,15$ (чувствительность 83,9% и специфичность 77,8%); РФМК $\geq 3,525$ (чувствительность 90,3% и специфичность 80,6%); Ультра СРБ $\geq 1,98$ (чувствительность 96,8% и специфичность 97,2%); СОЭ $\geq 12,5$ (чувствительность 77,4% и специфичность 77,8%).

Тяжелая степень заболевания выставляется при следующих значениях: Д-димер $\geq 418,0$ (чувствительность 84,0% и специфичность 74,2%); ФГ $\geq 4,15$ (чувствительность 72,0% и специфичность 87,1%); АЧТВ $\geq 32,5$ (чувствительность 77,4% и специфичность 100%); РФМК $\geq 5,25$ (чувствительность 84% и специфичность 90,3%); Ультра СРБ $\geq 3,55$ (чувствительность 100% и специфичность 96,8%); СОЭ $\geq 15,5$ (чувствительность 88% и специфичность 71%). В результате проведенного статистического анализа

разработаны следующие пороговые значения наиболее информативных показателей для оценки степени тяжести ВЗОМТ у женщин репродуктивного возраста (табл.6).

Таблица № 6

Дополнительные критерии диагностики различных степеней тяжести ВЗОМТ (полученные в результате исследования)

Степень	Д-димер, нг/мл	ФГ,г/л	РФМК,мг/мл100	Ультра СРБ, мг/л
Легкая	До 159,5	До 3,15	До 3,525	До 1,98
Средняя	159,6-418	3,16-4,15	3,526-5,25	1,99-3,55
Тяжелая	419 и более	4,16 и более	5,26 и более	3,56 и более

Проведена оценка диагностической ценности используемых в работе лабораторных тестов (табл. 7, 8).

Таблица № 7

Оценка диагностической ценности лабораторных тестов у пациенток с легкой и средней степенями тяжести

Критерии/ показатели	ФГ	РФМК	Д-димер	ультра СРБ	СОЭ
Априорная вероятность болезни	50,7 %	52,2%	44,8%	46,3%	47,8%
Клиническая чувствительность	83,9%	90,3%	93,5%	96,8%	77,4%
Клиническая специфичность	77,8%	80,6%	97,2%	97,2%	77,8%
Предсказательная ценность положительного результата	76,5%	80%	96,7%	96,8%	75%
Предсказательная ценность отрицательного результата	84,8%	90,6%	94,6%	97,2%	80%
Диагностическая эффективность теста	80,6%	85,1%	95,5%	97%	77,6%
ОтП положительного результата	3,77	4,65	33,70	34,84	3,48
ОтП отрицательного результата	0,21	0,12	0,07	0,03	47,8%

Д-димер и ультра СРБ- являются основными показателями для окончательного диагностического решения и маршрутизации пациенток для определения степени тяжести течения заболевания.

Оценка диагностической ценности лабораторных тестов показала, что они обладают высокой клинической чувствительностью, специфичностью, а также

высокой предсказательной ценностью положительного результата и высокой диагностической эффективностью.

Таблица № 8

Оценка диагностической ценности лабораторных тестов у пациенток со средней и тяжелой степенью тяжести.

Критерии/показатели	ФГ	РФМК	Д-димер	ультра СРБ	СОЭ
Априорная вероятность болезни	39,3%	42,9%	51,8%	46,3%	55,3%
Клиническая чувствительность	72%	84,0%	84,0%	96,8%	88%
Клиническая специфичность	87,1%	90,3%	74,2%	97,2%	71%
Предсказательная ценность положительного результата	81,8%	87,5%	72,4%	96,8%	71%
Предсказательная ценность отрицательного результата	79,4%	87,5%	85,2%	97,2%	88%
Диагностическая эффективность теста	80,4%	87,5%	78,6%	97%	78,6%
ОтП положительного результата	5,58	8,68	3,26	34,84	3,03
ОтП отрицательного результата	0,32	0,18	0,22	0,03	0,17

С целью апробации предлагаемых нами диагностических критериев ВЗОМТ была сформирована группа сравнения, 30 женщин репродуктивного возраста, обратившихся к гинекологу с диагнозом острый сальпингоофорит или обострение хронического сальпингоофорита. В группу сравнения были отобраны пациентки репродуктивного возраста (средний возраст $25,31 \pm 5,75$ лет). По возрасту, образованию, социальному статусу, гинекологическим и экстрагенитальным заболеваниям пациентки группы сравнения были сопоставимы с пациентками основной группы. Пациентки группы сравнения были разделены на 3 подгруппы по степеням тяжести. Деление осуществлялось на основании критериев В.И. Краснопольского и выраженности клинической картины. Результаты представлены в таблице 9.

В ходе обследования пациенток группы сравнения изучены маркеры гемостаза и воспаления, которые были рекомендованы в качестве дополнительных диагностических критериев ВЗОМТ (табл. 6). У 20 (66,7%)

пациенток группы сравнения значения Д-димера не превышали значения 159,5 нг/мл; уровни фибриногена не выходили за верхний предел, допустимый для легкой степени 3,15 г/л; максимальное значение РФМК составило 3,45 мг/100мл; уровень ультрачувствительного С-реактивного белка (СРБ) у этих 20 пациенток не выходил за допустимое значение для легкой степени равное 1,98 мг/л. Пациентки с этими показателями были отнесены в подгруппу с легкой степенью ВЗОМТ. У 3(10%) пациенток группы сравнения значения Д-димера находились в интервале 159,6-418 нг/мл; уровни фибриногена-в интервале 3,16-4,15г/л; РФМК-в интервале 3,52-5,25 мг/100мл; ультра СРБ-в интервале 1,99-3,55мг/л. Пациентки с этими показателями были распределены в подгруппу со средней степенью ВЗОМТ. У 7(23,3%) пациенток группы сравнения значения Д-димера превышали значение 419 нг/мл; уровни фибриногена были более 4,16 г/л; значения РФМК-более 5,26 мг/100мл; ультра СРБ были более 3,56 мг/л. Пациентки с этими показателями согласно предложенным дополнительным критериям диагностики степени тяжести ВЗОМТ имели тяжелую степень ВЗОМТ. Результаты представлены в таблице № 9.

Таблица № 9

Распределение пациенток с ВЗОМТ по степеням тяжести.

Степень тяжести критерии	легкая	средняя	Тяжелая
Общепринятые	16	10	4
Дополнительные	20	3	7

Таким образом, к 16 пациенткам, первоначально отнесенных к легкой степени тяжести ВЗОМТ, после применения дополнительных критериев, прибавилось еще 4; а к 4 пациенткам, первоначально отнесенных к группе больных с тяжелым течением ВЗОМТ, добавились еще 3 больные. Для подтверждения достоверности полученных результатов исследования проведено вычисление критерия Хи-квадрата для таблиц сопряженных 2 на 2, без поправки Йэйтса.

Результаты деления пациенток на степени тяжести течения воспалительного процесса у пациенток с ВЗОМТ были сопоставлены при помощи расчета χ^2 . Первоначально проведено сравнение результатов деления пациенток с ВЗОМТ на легкую и среднюю степени тяжести по общепринятым и дополнительным критериям (табл. 10).

Таблица № 10

Сравнительная таблица диагностики легкой и средней степеней тяжести по χ^2

Степень тяжести критерии	Легкая	Средняя	Всего
Общепринятые	16	10	26
Дополнительные	20	3	23
Всего	36	13	49

$\chi^2 = 4,045$, что говорит о достоверности различий результатов при сравнении легкой и средней степени тяжести. Результат считается достоверным, так как полученное значение 4,045 больше критической величины этой статистики, равной 3,842, т.е $p < 0,05$.

Таблица № 11

Сравнительная таблица диагностики средней и тяжелой степеней тяжести по χ^2

Степень тяжести критерии	Средняя	Тяжелая	Всего
Общепринятые	10	4	14
Дополнительные	3	7	10
Всего	13	11	24

$\chi^2 = 4,033$, что говорит о достоверности различий результатов при сравнении средней и тяжелой степеней тяжести.

Проведенный анализ свидетельствует о том, что распределение пациенток на группы по степеням тяжести воспалительного процесса с учетом предложенных

новых диагностических критериев дифференциальной диагностики ВЗОМТ дает более достоверный результат по сравнению с общепризнанными критериями.

Так, благодаря использованию предложенных дополнительных критериев, 3 пациентки (10%) были госпитализированы в стационар, учитывая изменение степени тяжести воспалительного процесса со средней на тяжелую, и избежали серьезных осложнений ВЗОМТ.

Пациентки находились под наблюдением гинеколога в течение 6 месяцев. За время наблюдения рецидивов и осложнений перенесенного заболевания не выявлено. Через 6 месяцев было проведено повторное полное клинико-лабораторное обследование, включающее исследование значений Д-димера, РФМК, ультрачувствительного С-реактивного белка и фибриногена. Все исследуемые показатели не превышали референтных интервалов, соответствовали норме и достоверно не отличались от показателей группы контроля.

Выявленные в процессе исследования закономерности позволили выявить доверительные интервалы Д-димера, РФМК, ультра СРБ и фибриногена, для оценки степени тяжести ВЗОМТ. Что позволило грамотно осуществлять маршрутизацию пациенток, выбирать уровни оказания медицинской помощи.

ВЫВОДЫ.

1. Особенности течения воспалительных заболеваний органов малого таза у жительниц г. Пензы в настоящее время является стертая клиническая картина, которая выявлена у 23% обследованных пациенток и полимикробная этиология заболевания у 68%.

2. При ВЗОМТ имеет место гиперкоагуляционный синдром (укорочение АЧТВ от 10,5 до 23,7%; повышение уровней РФМК от 20,8 до 41,9% и Д-димера от 88,2 до 96,1% в зависимости от степени ВЗОМТ), а также нарастание концентраций ультра СРБ от 40,1 до 90,2% и прокальцитонина с 63,3 до 69,2%, а фибриногена от 22 до 36,8%, в то время как у клинически здоровых женщин показатели гемостаза (АЧТВ, Д-димер и РФМК) и маркеры воспаления (прокальцитонин, ультрачувствительный С-реактивный белок, фибриноген) не выходят за пределы референтных интервалов для данных величин.

3. Достоверно значимыми дополнительными критериями оценки степени тяжести ВЗОМТ являются Д-димер (до 159,5 нг/мл-легкая степень; 159,6-418 нг/мл- средняя степень; 419 нг/мл и более-тяжелая степень), фибриноген (до 3,15 г/л-легкая стпень; 3,16-4,15 г/л-средняя степень; 4,16 г/л и более-тяжелая степень), РФМК (до 3,52 мг/100 мл-легкая степень; 3,53-5,25 мг/100 мл- средняя степень; 5,26 и более мг/100 мл- тяжелая степень) и ультра СРБ (до 1,98 мг/л- легкая степень; 1,99-3,55 мг/л-средняя степень; 3,56 мг/л и более-тяжелая степень).

4. Применение разработанных критериев оценки степени тяжести ВЗОМТ позволило снизить частоту осложнений воспалительного процесса на 10 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. Все женщины с воспалительными заболеваниями органов малого таза должны проходить обследование и лечение согласно протоколам оказания медицинской помощи (Приказ Минздрава России от 01 ноября 2012 г. № 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»). Пациентки с легкой и средней степенями тяжести воспалительного процесса должны лечиться амбулаторно, а пациентки с тяжелой степенью воспалительного процесса -в условиях гинекологического стационара.

2. Оценка степени тяжести воспалительного процесса осуществляется на основании клинико-лабораторных критериев: определение уровней СРБ, протеинемии, лейкоцитоза, СОЭ; на основании значений гипертермии; частоты сердечных сокращений, степени выраженности болевого синдрома, характера выделений из половых путей.

3. Дополнительными критериями маршрутизации больных ВЗОМТ с целью исключения необоснованной госпитализации пациенток с легкой и средней степенями тяжести воспалительного процесса в стационар следует считать значения таких маркеров системы гемостаза как Д-димер и РФМК, а также маркеров воспаления таких как ультра СРБ и фибриноген. Уровень Д-димера (при легкой степени до 159,5 нг/мл; при средней степени от 159,6 до 418 нг/мл) - показание для амбулаторного лечения. При уровне Д-димера 419 нг/мл и более

показана госпитализация в стационар. Уровни РФМК до 3,52 мг/100мл- легкая степень и от 3,53 до 5,25 мг/100мл-средняя степень тяжести воспалительного процесса- показания для амбулаторного лечения пациентки; значение РФМК 5,26 мг/100мл и более соответствует тяжелой степени ВЗОМТ и требует стационарного дообследования. Повышение уровня ультра СРБ в сыворотке крови (до 1,98 мг/л (легкая степень ВЗОМТ) и от 1,99 мг/л до 3,56 мг/л (средняя степень ВЗОМТ) не требует госпитализации в стационар. В то время как, значение ультра СРБ более 3,57 мг/л соответствует тяжелой степени ВЗОМТ и требует госпитализации в стационар (табл.6).

Таблица № 6

Дополнительные диагностические критерии диагностики различных степеней тяжести ВЗОМТ

Степень	Д-димер, нг/мл	ФГ, г/л	РФМК, мг/ мл100	Ультра СРБ, мг/л
Легкая	До 159,5	До 3,15	До 3,525	До 1,98
Средняя	159,6-418	3,16-4,15	3,526-5,25	1,99-3,55
Тяжелая	419 и более	4,16 и более	5,26 и более	3,56 и более

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ.

1.Бирючкова, О.А. Гемостазиологические показатели в диагностике воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста / Виноградова О.П., Коршунов Г.В., Косова Л.Е. // Врач-аспирант. – 2014. –№ 6 (67). – С. 34-39.

2.Бирючкова, О.А. Диагностика степени тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза по маркерам гемостаза и воспаления / Виноградова О.П., Коршунов Г.В., Подымкина А.В.. // Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал).-2014.- №9(41). – С. 49-61.

3.Виноградова, О.П. Антианемические препараты в комплексном лечении

воспалительных заболеваний органов малого таза. / Кузнецова М.Н., Бирючкова О.А. //Акушерство и гинекология.-2015. - № 2. - С. 49-52.

4.Бирючкова, О.А. Перспективы диагностики воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста / Виноградова О.П. // Справочник врача общей практики. - 2015. - № 2 - С. 68-73.

5.Бирючкова, О.А. Оптимизация дифференциальной диагностики степени тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста / Виноградова О.П, Штах А.Ф. // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. - 2017. - № 1. - С. 58-66.

6.Виноградова, О.П. Изменения гемостаза при воспалительных заболеваниях органов малого таза / Бирючкова О.А. // Актуальные проблемы медицинской науки и образования. Сборник научных трудов по итогам 3 международной научно-практической конференции. Пенза.- 2011. - С.54.

7.Vinogradova, O.P. The indices of the physiological norm for women of the reproductive age living in Penza city/ Biriuchkova O.A // Life Science Journal.- 2014.- USA, 2014.-11(11s).-P. 540.

8.Бирючкова, О.А. Гемостазиологические показатели в диагностике воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. /Виноградова О.П., Коршунов Г.В. // Тезисы 7 всероссийской конференции с международным участием «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (29-31 января 2015 года, Москва).- 2015. - С.76.

9.Бирючкова, О.А. Гемостазиологические показатели в диагностике степени тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста / Виноградова О.П., Коршунов Г.В. // Тезисы 7 всероссийской конференции с международным участием «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (29-31 января 2015 года, Москва).- 2015. - С.72.

- 10.Виноградова, О.П. Показатели иммунного статуса, гемостаза и маркеры воспаления у женщин доноров крови, проживающих в городе Пенза / Бирючкова О.А., Коршунов Г.В., Свиридовская Ж.А. // Современные концепции научных исследований. Сборник научных трудов по итогам XII международной научно-практической конференции. № 3 Москва.- 2015. - С.54-57.
- 11.Бирючкова, О.А. Лабораторные показатели в диагностике степени тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза / Виноградова О.П., Коршунов Г.В., Атанова М.А., Лобанова О.В. // Отечественная наука в эпоху изменений: постулаты прошлого и теории нового времени. Сборник научных трудов по итогам VIII международной научно-практической конференции. Екатеринбург. № 3- 2015. - С.9-12.
- 12.Бирючкова, О.А. Роль показателей гемостаза и маркеров воспаления в диагностике воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / Виноградова О.П., Коршунов Г.В. // Реализация программы «качество жизни (здоровье)» в акушерстве, гинекологии и перинатологии. Сборник научных трудов по итогам Российско-региональной научно-практической конференции с международным участием. Саратов. - 2015. - С.4-6.
- 13.Виноградова, О.П. Сальпингоофорит с позиции синдрома системного воспалительного ответа / Бирючкова О.А., Бардаш Е.Г. // Наука в современном информационном обществе. Сборник научных трудов по итогам V международной научно-практической конференции. North Charleston, USA. - 2015. - С.46-52.
- 14.Бирючкова, О.А. Показатели гемостаза и воспаления в диагностике степени тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / Виноградова О.П., Коршунов Г.В. // Лабораторная диагностика в реализации проблем современной клинической медицины. Сборник научных трудов по итогам научно-практической конференции, посвященной 125-летию кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики и 95-летию академика А.Н. Климова ВМА. Санкт-Петербург. - 2015. - С.11-12.

15. Бирючкова, О.А. Дифференциальная диагностика степени тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза по маркерам гемостаза и воспаления / Стукалова Н.А. // Современные концепции научных исследований. Сборник научных трудов по итогам XXI международной научно-практической конференции. Москва. - 2015. - С.52-55.
16. Коршунов, Г.В. Дополнительные критерии оценки степени тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / Бирючкова О.А., Виноградова О.П. // Справочник заведующего КДЛ. Москва. № 9 – 2016. - С.19-28.
17. Бирючкова, О.А. Оптимизация дифференциальной диагностики степени тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста / Виноградова О.П. // Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных. Сборник научных трудов по итогам XVIII межрегиональной научно-практической конференции. Пенза - 2016. - С.59-60.
18. Бирючкова, О.А. О роли определения Д-димера и ультра СРБ в маршрутизации женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза. / Виноградова О.П., Коршунов Г.В. // Наследственная и приобретенная патология свертывания крови – тромбозы и кровотечения: диагностика, профилактика, лечение, экономика. Сборник научных трудов по итогам III межрегиональной конференции с международным участием. Саратов - 2016. - С.15-19.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.

АЧТВ- активированное частичное тромбопластиновое время свертывания

ВЗОМТ- воспалительные заболевания органов малого таза

КОК- комбинированные оральные контрацептивы

ОтП- отношение правдоподобия

РФМК-растворимые фибрин-мономерные комплексы

Ультра СРБ – ультрачувствительный С реактивный белок

ФГ- фибриноген

ROC - анализ- (от англ.receiver operating characteristic, рабочая характеристика приемника) классификация с применением ROC-кривых