

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права  
УДК 618.14-002-02:618.7]-07-08-036 (043.3)

**ВЕРЕС**  
**Ирина Анатольевна**

**ПОСЛЕРОДОВОЙ ЭНДОМЕТРИТ: ДИАГНОСТИКА,  
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Минск 2023

Научная работа выполнена в государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**Научный консультант:** **Пересада Ольга Анатольевна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**Официальные оппоненты:** **Гутикова Людмила Витольдовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

**Дивакова Татьяна Семеновна**, доктор медицинских наук, профессор

**Губкин Сергей Владимирович**, член-корреспондент НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Оппонирующая организация:** учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 15 ноября 2023 года в 11.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220083, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovet@bsmu.by; тел. +375 (17) 302 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан 13 октября 2023 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций Д 03.18.01,  
кандидат медицинских наук, доцент



О.Н. Волкова

## ВВЕДЕНИЕ

Сохранение репродуктивного здоровья женщин – приоритетная задача государства. По данным Всемирной организации здравоохранения в мире ежегодно от гнойно-септических осложнений погибает 150 000 родильниц. Послеродовой эндометрит (ПЭ) занимает лидирующее положение в структуре перинатальных осложнений и является наиболее частой причиной госпитализации родильниц [Гуртовой Б. Л., 2001; Айламазян Э. К., 2002; Абрамченко В. В. и соавт., 2004; Серов В. Н., 2011; Knowles S. J., 2014; Радзинский В. Е., 2021].

Частота развития эндометрита после самопроизвольных родов составляет 2-5% в общей популяции родильниц [Шляпников М. Е., 2004; Куперт М. А., 2008; Черемискин В. П., 2012]. После кесарева сечения эндометрит встречается в 6-30% случаев [Беда Ю. В., Касабулатов Н. М., 2006], что обуславливает несомненную актуальность поиска новых методов профилактики, диагностики и лечения этой акушерской патологии.

Выраженность клинических проявлений ПЭ во многом зависит от факторов, инициирующих патологический процесс. Сопутствующие и перенесенные урогенитальные заболевания приводят к развитию инфекционного варианта ПЭ, который встречается в 30-41,7% среди всех эндометритов [Чернуха Е. А., 2006; Duff W. P., 2005]. В остальных случаях ПЭ верифицируют патологически расширенную внутриматочную полость, обусловленную нарушением сократительной функции матки и ее гипотонией [Наумкин Н. Н., 2009; Устюжанина Н. В., 2012; Радзинский В. Е., 2018; Чечнева М. А., 2020].

До настоящего времени общепринятая в акушерстве концепция патогенеза ПЭ имела исключительно инфекционную природу. Однако в современных условиях акушерской практики появились новые сведения об этиопатогенезе ПЭ и клиническом течении заболевания, свидетельствующие о формировании послеродовой патологически расширенной маточной полости на фоне ее гипотонии, что является следствием нарушения сократительной деятельности матки в родах [Бородашкин В. В., 2005; Наумкин Н. Н., 2009; Устюжанина Н. В., 2012]. Встречаемость ПЭ у женщин с нарушением контрактильной активности матки в родах достигает 20% среди всех родильниц, а его поздняя диагностика и несвоевременная терапия приводят к распространению инфекции и развитию генерализованных форм [Горин В. С., 2011].

Опубликованы исследования [Черемискин В. П., 2012], результаты которых демонстрируют существенный удельный вес ПЭ, возникающего после упорной слабости родовой деятельности, в структуре материнской заболеваемости (акушерский перитонит, сепсис, септический шок), а также значительные экономические затраты в связи с длительным пребыванием

родильниц в стационаре и высокой стоимостью лечения. В работе Каримовой Г. Н. (2017) показано, что метроэндометрит с наличием патологической полости диагностируется у 55,7% родильниц с ПЭ. Приведенные данные свидетельствуют об отсутствии унифицированных критериев дифференциации ПЭ с различным клиническим течением.

Таким образом, необходимо научное обособление клинического варианта ПЭ, развивающегося в результате гипотонии и нарушения сократительной функции матки. Необходима оптимизация оказания помощи родильницам, сущность которой сводится к своевременной дифференцированной диагностике, разработке новой эффективной лечебной тактики и прогнозированию различных клинических вариантов ПЭ.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с крупными научными программами, темами**

Диссертация выполнена в рамках научно-исследовательских работ: ОНТП «Здоровье матери и ребенка – основа здоровья нации» государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (РНПЦ «Мать и дитя»): задание «Разработать метод диагностики субинволюции матки для профилактики послеродового эндометрита», № госрегистрации 20181249 от 24.07.2018 г. (I кв. 2018 г. – IV кв. 2021 г.); ГПНИ «Химические технологии и материалы» подпрограммы 2.2 «Биологически активные вещества»: «Клинико-лабораторное обоснование методологии исследования и оценки состояния защитных свойств биологических жидкостей при мембранной патологии», № госрегистрации 20164575 от 20.12.2016 г. (I кв. 2016 г. – IV кв. 2018 г.): задание 2.21 «Сопряжение превращения фосфолипидов с системами биохимической защиты при патологических состояниях организма»; в рамках ГПНИ «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.3 «Инновационные технологии клинической медицины», задание 3.49 «Изучение механизмов формирования нарушения сократительной функции матки и совершенствование метода оказания помощи родильницам с данной патологией», № госрегистрации 20220292 от 15.03.2022 г. (I кв. 2022 г. – IV кв. 2024 г.), а также при поддержке гранта Президента Республики Беларусь в области здравоохранения на 2022 год (распоряжение Президента Республики Беларусь № 45рп от 01.03.2022 г.).

### **Цель, задачи, объект и предмет исследования**

**Цель исследования** – снижение материнской заболеваемости и улучшение репродуктивного здоровья женщин республики путем разработки концепции диагностики, прогнозирования и лечения послеродового эндометрита и научного обоснования нового клинического

варианта, развивающегося вследствие нарушения сократительной функции матки, на основании установления комплекса его инструментальных, биохимических, микробиологических и морфологических критериев.

**Задачи исследования:**

1. Определить и сопоставить при первично-инфекционном (ПИПЭ) и вторично-инфекционном гипотоническом (ВИГПЭ) вариантах послеродового эндометрита в сыворотке крови родильниц активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ) в эритроцитах крови, уровень фосфолипазы А<sub>2</sub> (ФЛА<sub>2</sub>), интерлейкина-1β (ИЛ-1β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей (ФНОα), С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ), эритропоэтина (ЭП), а также перекисное окисление липидов (ПОЛ) и общую антиоксидантную активность (ОАА).

2. Изучить тонус матки при гистерографии и характеристики эхоскопических признаков при первично-инфекционном и вторично-инфекционном гипотоническом вариантах ПЭ.

3. Провести сравнительный анализ микрофлоры содержимого маточной полости при первично-инфекционном и вторично-инфекционном гипотоническом вариантах ПЭ.

4. Установить особенности морфологических изменений эндо- и миометрия, проявления процессов апоптоза при двух клинических вариантах ПЭ.

5. Обосновать новый клинический вариант ПЭ – вторично-инфекционный гипотонический на основании установления факторов риска и разработки комплекса его клинических, инструментальных, биохимических, микробиологических и морфологических критериев.

6. Разработать метод прогнозирования и дифференциальной диагностики клинических вариантов ПЭ в виде балльных шкал с помощью последовательного статистического анализа (ПСА) Вальда, с применением теоремы Байеса, информационной меры Кульбака, статистических технологий Генкина–Гублера.

7. Оценить клиническую эффективность новых разработанных комплексов лечения и профилактики у родильниц при первично-инфекционном и вторично-инфекционном гипотоническом вариантах ПЭ с включением лекарственных средств (прозерин, диавитол, метилэргобревин) и физических факторов (электрофорез метронидазола, синусоидальные модулированные токи (СМТ), переменное магнитное поле (ПеМП), надвенное лазерное облучение крови (НЛОК)).

Разработать алгоритм прогнозирования, диагностики и лечения клинических вариантов ПЭ, провести его клиническую апробацию в условиях акушерского стационара и внедрить в практическое здравоохранение Республики Беларусь.

**Объект исследования:** родильницы с разными вариантами ПЭ (1168 пациентов), которым проводилось медикаментозное и хирургическое лечение, и здоровые родильницы (99) в возрасте от 18 до 40 лет.

**Предмет исследования:** клинические проявления ПЭ, факторы риска, данные параклинических методов обследования, включая ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ ОМТ), гистерографию, исследование активности АХЭ в эритроцитах, уровня ФЛА<sub>2</sub>, ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНОα, ПКТ, ЭП, ПОЛ и ОАА в сыворотке крови, морфологические и микробиологические исследования.

### **Научная новизна**

Обосновано выделение клинических вариантов ПЭ – первично-инфекционного (ПИПЭ) и вторично-инфекционного гипотонического (ВИГПЭ), и установлена этиопатогенетическая роль факторов риска их формирования. Разработан и внедрен в практику формализованный метод определения клинического варианта ПЭ, в значительной мере облегчающий диагностику и позволяющий дифференцированно назначать патогенетическое лечение.

Научно обоснован новый клинический вариант ПЭ – вторично-инфекционный гипотонический, основным фактором возникновения которого является послеродовая расширенная внутриматочная полость с патологическим застойно-воспалительным экссудатом вследствие нарушения сократительной функции матки, отличающийся от ПИПЭ по морфологическим признакам, диагностическим критериям, клиническим особенностям, подходам к лечению и профилактике. Выделены две клинические стадии ВИГПЭ: начальная 1-я стадия – гипотонически-застойная (5-6-е сутки после родов) и 2-я стадия развернутых клинических проявлений – гипотонически-воспалительная (позже 7-х суток после родов). Установлены патогномоничные факторы риска развития ВИГПЭ: анемия во время беременности и/или преэклампсия средней или тяжелой степени; затяжные роды; слабость родовой деятельности; вакуум-экстракция плода; акушерские щипцы; нарушение отделения последа; гипотония матки в послеродовом периоде; гипотонические кровотечения. Выявлены патогномоничные факторы риска для ПИПЭ: хронические или перенесенные воспалительные урогенитальные заболевания, хориоамнионит, рост патогенной флоры более  $1 \times 10^4$  КОЕ/мл (посев из цервикального канала во время беременности), экстренное кесарево сечение, длительный по времени безводный промежуток, ручное выделение последа на фоне кольпита (патент № 23264).

Разработана и научно обоснована шкала прогнозирования развития клинических вариантов ПЭ (патент № 23264) и шкала дифференциальной диагностики (патент № 23263) клинических вариантов ПЭ с помощью ПСА

Вальда, основанного на теореме Байеса, информационной мере Кульбака с применением статистических технологий Генкена–Гублера.

Установлено в разгар вторично-инфекционного гипотонического варианта ПЭ повышение содержания острофазных белков воспаления, уровней цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в сыворотке крови, значимо превышающих уровень таковых у родильниц с первично-инфекционным ПЭ, что обусловлено наличием патологически расширенной полости матки с микробным содержимым.

Выявлена выраженная обратная зависимость между плотностью распределения миоцитов и размерами маточной полости ( $r = -0,99$ ;  $p = 0,001$ ), что свидетельствует о тесной ассоциации между морфологическими и эхоскопическими характеристиками миометрия у родильниц с ВИГПЭ в развернутой стадии патологического процесса.

Установлено, что развитие ПИПЭ обусловлено комбинированной вирусно-бактериальной инфекцией, которая развивается на фоне хронических инфекционно-воспалительных заболеваний. У родильниц этого варианта ПЭ обнаружены полимикробные ассоциации аэробно-анаэробной микрофлоры с умеренной и высокой степенью обсемененности.

С учетом клинических особенностей ВИГПЭ основной целью терапии является повышение сократительной способности матки – своевременное назначение лекарственных и физических средств, направленных на стимуляцию контрактильной способности миометрия за счет активации адренергической и холинергической регуляции маточного тонуса, а также антибиотикотерапия. Ведение родильниц с ПИПЭ заключается в эффективной санации очага инфекции – проведении кюретажа или внутриматочного диализа, назначении антибиотиков широкого спектра действия, электрофореза с метронидазолом и курса НЛОК.

Доказана клиническая эффективность разработанных методов профилактики ВИГПЭ с применением ПеМП (патент № 21041), СМТ (патент № 23254).

Апробированы и внедрены в клиническую практику новые методы лечения ВИГПЭ, обусловленного нарушением сократительной функции миометрия, включающие применение прозерина, метилэргобревина (патент № 23150), диавитола (патент № 14726), электрофореза метронидазола (патент № 20882) и обоснована их экономическая целесообразность.

Предложен новый метод лечения ПИПЭ с применением НЛОК (патент № 23459) и определена его клинико-лабораторная эффективность.

Впервые в отечественной науке и практике разработан в эксперименте совместно с сотрудниками Национальной академии наук Беларуси метод введения метронидазола в организм с помощью электрического тока (патент

№ 20882), апробированы способы лечения родильниц методом транскутанного и внутритканевого электрофореза метронидазола (патент № 20562).

На основании результатов ретроспективно-проспективного когортного исследования разработан алгоритм прогнозирования, диагностики и лечения клинических вариантов ПЭ, который прошел клиническую апробацию в условиях акушерского стационара.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Установлены патогномоничные факторы риска возникновения первично-инфекционного и вторично-инфекционного гипотонического варианта ПЭ. Определены следующие патогномоничные факторы риска ПИПЭ: хронические или перенесенные воспалительные урогенитальные заболевания, клиника хориоамнионита, рост патогенной флоры из отделяемого цервикального канала более  $1 \times 10^4$  КОЕ/мл, экстренное кесарево сечение, длительный безводный промежуток времени, ручное выделение последа в сочетании с кольпитом. Выявлены следующие патогномоничные факторы риска ВИГПЭ: анемия во время беременности и/или преэклампсия средней или тяжелой степени, затяжные роды, слабость родовой деятельности, вакуум-экстракция плода, акушерские щипцы, нарушение отделения последа, гипотония матки в послеродовом периоде, гипотонические кровотечения.

Биохимическими особенностями ВИГПЭ являются нарушение цитокинового статуса, повышение содержания маркеров воспаления, ФЛА<sub>2</sub> и продуктов ПОЛ, снижение ОАА, уровня гемоглобина в сыворотке крови и увеличение уровня эритроцитарной АХЭ в разгар заболевания.

2. Продемонстрировано, что эхографический размер полости и уровень тонуса матки по гистерограмме можно рассматривать в качестве значимых маркеров нарушения сократительной активности миометрия и формирования ее патологической полости в послеродовом периоде у родильниц с ВИГПЭ. Персистенция патологического содержимого полости матки, инертность рецепторов миометрия к утеротоникам на фоне нарушенной сократительной способности приводит к активации патогенной и условно-патогенной флоры с развитием системного воспалительного процесса и анемии.

Следовательно, лечение родильниц с ВИГПЭ должно быть направлено на стимуляцию адренергической и холинергической регуляции сократительной функции матки с целью ликвидации патологической полости и предупреждения развития грозных осложнений в виде тазового абсцесса, перитонита, сепсиса.

3. При ВИГПЭ на начальной гипотонически-застойной стадии (5-6 сутки после родов), обусловленной сократительной недостаточностью миометрия, в качестве вторичного этиологического агента выступают преимущественно монокультуры условно-патогенных микроорганизмов. В разгар заболевания



гипотонически-воспалительной стадии у родильниц наблюдается гипотония матки с воспалительным экссудатом полости, что сопряжено с развитием интоксикационного и анемического синдромов, а также значительным ростом микробной обсемененности свыше  $10^6$  КОЕ/мл в 65,3% случаях и присоединением патогенной микрофлоры. Развитие ПИПЭ обусловлено комбинированной вирусно-бактериальной инфекцией, которая формируется на фоне хронических инфекционно-воспалительных заболеваний. У родильниц выявлены полимикробные ассоциации аэробно-анаэробной микрофлоры с умеренной в 36,8% и высокой степенью обсемененности в 51,5% случаях.

4. Гистологическое исследование соскобов стенок полости матки у родильниц с вторично-инфекционным и первично-инфекционным вариантами ПЭ продемонстрировало различие их морфологической картины, указывающее на разобщение патогенетических механизмов формирования данных клинических вариантов. При морфометрическом анализе диаметра и плотности распределения мышечных волокон в миометрии у родильниц с ВИГПЭ в развернутой стадии заболевания установлено увеличение диаметра миоцитов и снижение количества миоцитов в единице площади микропрепарата, что отличалось от аналогичных данных при ПИПЭ в 2,2 раза ( $p=0,012$ ) и 1,3 раза ( $p=0,031$ ) соответственно.

Выявлена выраженная обратная зависимость между плотностью распределения миоцитов и размером маточной полости ( $r=-0,99$ ;  $p=0,001$ ), что свидетельствует о тесной ассоциации между морфологическими характеристиками миометрия и размером полости матки у родильниц с ВИГПЭ в развернутой стадии патологического процесса.

5. Обоснован новый вариант ПЭ – вторично-инфекционный гипотонический, представляющий собой клинико-морфологический симптомокомплекс, развивающийся вследствие нарушения сократительной функции матки в родах и послеродовом периоде, отличающийся от ПИПЭ наличием внутриматочной патологически расширенной полости, стадийностью заболевания (гипотонически-застойная и гипотонически-воспалительная), тяжестью клинического течения с развитием интоксикационного синдрома и анемии, что обуславливает разную тактику лечения и профилактики.

6. Разработаны балльные шкалы прогнозирования развития и дифференциальной диагностики клинических вариантов ПЭ с помощью последовательного статистического анализа Вальда, основанного на теореме Байеса и информационной меры Кульбака, которые позволяют своевременно выявлять, количественно оценивать тяжесть и динамику заболевания, проводить дифференциальную диагностику его клинических вариантов.

7. Лечение родильниц с ВИГПЭ должно заключаться в своевременном назначении лекарственных средств (утеротоники, прозерин), направленных

на стимуляцию сократительной способности миометрия за счет активации адренергических и холинергических структур вегетативной нервной системы и в применении электрофореза метронидазола, при манифестации заболевания – в коррекции анемии и интоксикационного синдромов (диавитол). Лечение ПИПЭ заключается в назначении антибактериальной терапии, электрофореза с метронидазолом, НЛОК и хирургической обработке полости матки.

Разработан и апробирован метод транскутанного и внутритканевого введения метронидазола в организм с помощью электрического тока.

Профилактическое назначение родильницам высокого и среднего риска ВИГПЭ процедур ПеМП снижает частоту развития вторично-инфекционного гипотонического ПЭ до 3,0% случаев ( $z=2,02$ ; 95% ДИ,  $p<0,001$ ) против 7,35% в группе сравнения. Профилактическое проведение курса СМТ снижает частоту развития патологического расширения полости матки до 7,9% случаев ( $z=2,34$ ; 95% ДИ,  $p<0,001$ ) против 31,6% в группе сравнения.

Разработан алгоритм прогнозирования, диагностики и лечения клинических вариантов ПЭ.

#### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Соискателем совместно с научным консультантом обозначена проблема и направления исследования, определены цель, задачи, объем и методы исследований, в соответствии с которыми получены результаты, послужившие основой для выдвинутых научных положений и сформулированных выводов диссертации. Автором самостоятельно проведены: анализ научной литературы, обследование и лечение родильниц ПЭ с оценкой результатов, а также профилактические мероприятия у родильниц с умеренным и высоким риском развития ВИГПЭ. Осуществлен сравнительный анализ факторов риска на экзаменационной выборке здоровых родильниц, совместно с математиком-программистом обоснована количественная значимость диагностических коэффициентов для клинических вариантов ПЭ и разработан метод определения вероятности возникновения ПИПЭ и ВИГПЭ. Проведены обработка, анализ и обобщение результатов исследования. Большинство публикаций написаны лично автором, среди соавторов – научный консультант, сотрудники научно-исследовательской лаборатории БелМАПО, БГМУ, НАН Беларуси, сотрудники кафедры акушерства и гинекологии БелМАПО. Суммарное доленое участие соискателя в публикациях составляет 95%, в инструкциях по применению – 92%. Все разделы диссертации написаны непосредственно соискателем.

#### **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Результаты исследований, включенных в диссертацию, были представлены в виде докладов и постерных презентаций на: первом Евразийском форуме с участием государств-участников СНГ «Последипломное

медицинское образование и научные исследования: современный взгляд и перспективы» (Минск, 2017); X Съезде акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь (Минск, 2017); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, 2017); Республиканском научно-практическом семинаре «Современные аспекты перинатальной помощи в Республике Беларусь» (Минск, 2017); II Международном междисциплинарном конгрессе «Проблемы репродукции: технологии в репродуктивной медицине» (Минск, 2018); городской научно-практической конференции «Междисциплинарное взаимодействие в акушерско-гинекологической практике» (Минск, 2018); X Съезде педиатров и I Перинатальном конгрессе Республики Беларусь (Минск, 2018); третьей международной научно-практической конференции «Экспериментальные и клинические аспекты микроциркуляции и функции эндотелия» (Смоленск, 2018); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии в акушерстве и гинекологии» (Минск, 2019); III Международном междисциплинарном конгрессе «Проблемы репродукции: инновационные технологии в репродуктивной медицине» (Минск, 2019); VI международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины в современных условиях» (Санкт-Петербург, 2019); Российской научно-практической конференции с международным участием «Снегиревские чтения» (Москва, 2020); XII Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, 2020); Научно-практической международной дистанционной конференции «Современные достижения и перспективы клинической лабораторной медицины в диагностике болезней человека и животных» (Украина, Харьков, 2021); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии физиотерапии и их аппаратное обеспечение» (Минск, 2021); Республиканском семинаре «2021: наука и практика на службе современной перинатальной медицины» (Минск, 2021); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «От истоков к достижениям XXI века» (Минск, 2021); юбилейной Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности», посвященной 90-летию со дня создания службы охраны материнства и детства (Минск, 2021); X Научно-практической международной дистанционной конференции молодых ученых «Актуальные исследования в клинической медицине» (Украина, 2021); XI Съезде акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь (Минск, 2022).

Результаты исследования внедрены в учебный процесс и практическое здравоохранение (всего 30 актов внедрения).

### **Опубликованность результатов диссертации**

По материалам диссертационного исследования опубликована 51 научная работа, в том числе: 30 статей, из них 28 – в рецензируемых научных изданиях, соответствующих п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (17,0 авторских листа), 5 – в зарубежных изданиях, 10 – в единоличном авторстве; 5 статей в рецензируемых сборниках, 8 материалов конференций, съездов, конгрессов, тезисов докладов (0,7 авторского листа).

Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 3 инструкции по применению. Получено 10 патентов Республики Беларусь на изобретение.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация написана на русском языке, состоит из перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, 6 глав, заключения в виде основных научных результатов диссертации и рекомендаций по их практическому использованию, списка использованных источников (40 страниц), включающего библиографический список 396 работ, из которых 136 – на английском языке, 263 – на русском и 51 публикацию соискателя, приложений (43 страницы). Объем диссертации – 222 страницы, содержит 43 таблицы (24 страницы), иллюстрирована рисунками (18 страниц).

## **ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ**

### **Материал и методы исследования**

Для реализации поставленных цели и задач диссертационной работы проведено ретроспективно-перспективное исследование, в которое рандомизированно было включено 1168 женщин с ПЭ и 99 здоровых родильниц в возрасте от 18 до 40 лет, поступивших в отделение послеродовых осложнений и физиологическое акушерское отделение УЗ «3-я ГКБ им. Е. В. Клумова» г. Минска с 2016 по 2022 годы. Родильницы дали добровольное письменное согласие на участие в исследовании, использование биологического материала и обработку данных. Получено согласие этического комитета БелМАПО на проведение исследования.

В научной работе использовали комплексный подход, который включал анамнестические, клинические, лабораторно-диагностические, бактериологические, морфологические, инструментальные, статистические методы исследования, а также клинические методы прогнозирования, диагностики и лечения по разработанному алгоритму. Исследование было проведено в три этапа, что представлено на рисунке 1.



Рисунок 1 – Этапы и дизайн исследования

## Методы лабораторных и инструментальных исследований

**Клинические методы исследования.** Все родильницы проходили стандартное обследование в соответствии с клиническим протоколом «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 17 от 19.02.2018 г., что отражено в индивидуальных картах.

В послеродовом периоде всем родильницам проводили:

1. Целенаправленный сбор анамнеза, включающий особенности течения беременности, родов и послеродового периода.

2. Оценку общего состояния, показателей пульса, артериального давления, температуры тела, состояния молочных желез ежедневно; оценку инволюции матки бимануально и характера маточных выделений, осмотр шейки матки в зеркалах – на 3-е сутки послеродового периода. Ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ ОМТ) всем родильницам проводили на 2-3-е сутки послеродового периода после самопроизвольных родов и на 5-е сутки после кесарева сечения с целью выявления субинволюции матки, а также оценки эффективности проведенного лечения.

**Биохимические методы исследования.** Взятие образцов крови осуществляли при поступлении родильниц в стационар (1-2 сутки), а также после курса лечения. Иммуновоспалительные маркёры в сыворотке крови (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), ЭП определяли с помощью наборов реагентов «Вектор-Бест» (РФ) методом иммуноферментного анализа, содержание СРБ и ПКТ – иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе «BeckmanCoulter AU480» (США) реагентами «Spinreact» (Испания) до начала лечения и на 7-е сутки терапии. Изучение ОАА сыворотки крови проводили с помощью набора реагентов «ОКСИСТАТ» (Беларусь). Оценивали интенсивность процессов ПОЛ по уровню диеновых конъюгат ДК233 и ДК278 и малонового диальдегида (МДА). Активность ФЛА<sub>2</sub> определяли гемопротеидным методом с использованием наборов реагентов «ФЛА2-ФОА» (Беларусь). Исследование активности АХЭ в эритроцитах проводили кинетическим методом с помощью тест-наборов «Cormay» (Польша) на биохимическом анализаторе FP-900 (Финляндия). Для выявления эндогенной интоксикации рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле Кальф-Калифа.

**Инструментальные методы исследования (ультразвуковое исследование, гистерография).** Исследование тонуса матки осуществляли при проведении гистерографии на аппарате СМАРТ Ф-9. Родильницам проводили УЗИ ОМТ по трансабдоминальной и трансвагинальной методике на аппарате «SonoAse 8000» с частотой датчика 3,5 и 5 мГц на 2-3-е сутки после самопроизвольных родов, на 5-е сутки после кесарева сечения с целью выявления субинволюции матки, а также оценки эффективности проведенного лечения.

#### **Морфологические методы исследования**

Гистологическое исследование выполняли в лаборатории «Центра световой и электронной микроскопии» ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси» (зав. отделением – к.м.н. Новаковская С. А.).

**Для изучения структурной организации миоцитов** определяли диаметр миоцитов и плотность распределения миоцитов в поле зрения на 1 мкм<sup>2</sup> площади ткани в миометрии. Полученные микропрепараты изучали

на световом микроскопе Optec ВК 5000, оснащенный цифровой камерой Optec (Китай). Микрофотографии препаратов получали при увеличении  $\times 100$ ,  $\times 200$ . Морфометрию диаметра мышечных волокон проводили в 8-10 неперекрывающихся полях зрения при увеличении  $\times 400$  с помощью программы Image J, после калибровки использовали приложение Freehand selections для измерения диаметра миоцитов и площади мышечных волокон.

**Исследование апоптоза миоцитов** выполнялось в отделе общей патологии НИЛ БелМАПО (руководитель – к.б.н., доцент Владимирская Т.Э.). Материал для исследования получали из полости матки при лечебном кюретаже. Для выявления апоптоза методом TUNEL использовали тест-набор «TACS DAB In Situ Apoptosis Detection Kit» («TREVIGEN», США). Определяли апоптотический индекс в процентах (АИ).

**Микробиологические исследования.** Взятие материала из цервикального канала проводили до проведения мануального исследования и назначения антибактериальных препаратов. В бактериологической лаборатории полученный материал высевали на специальные питательные среды для оценки видового состава микроорганизмов культуральным методом, грибы рода *Candida* – путем посева материала на среду Сабуро. При появлении роста на средах производили подсчет колониеобразующих единиц (КОЕ), определяли видовую принадлежность микроорганизмов и их чувствительность к антибактериальным препаратам. Диагностически значимым явилось количество микробных тел более  $10^4$  КОЕ/мл, свидетельствующее о развитии инфекционного воспаления.

Молекулярно-биологическое исследование 107 аспиратов из полости матки родильниц проводили в отделе ПЦР-диагностики НИЛ БелМАПО под руководством д.м.н., профессора С. А. Костюк. Выделение ДНК из исследуемого биологического материала проводили с использованием набора реагентов «РеалБест экстракция 100» («Вектор-Бест», РФ).

Молекулярно-биологические исследования по выявлению генетических маркеров резистентности патогенной флоры к антибактериальным лекарственным средствам групп тетрациклинов, макролидов, фторхинолонов,  $\beta$ -лактамов, метронидазолу осуществляли в образцах биологического материала методом ПЦР в режиме реального времени – были выявлены возбудители *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma species*, *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*. Выявление генов, отвечающих за резистентность микроорганизмов к антибактериальным лекарственным средствам, проводили в соответствии с инструкцией Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27.04.2018 № 035-0418 «Метод выявления генов, отвечающих за резистентность к антибактериальным лекарственным средствам».

**Статистические методы исследования.** Статистический анализ выполнен с использованием программ Microsoft Office Excel 2015, Statistica v12.0 (StatSoft Inc., США), AtteStat 8.0. Проверку числовых значений на нормальность распределения осуществляли с использованием критерия Шапиро–Уилка. Переменные, имеющие нормальное распределение, выражали как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение (Mean $\pm$ Sd), анализ внутри групп проводили с помощью t-критерия, между группами – с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Характер связи между явлениями оценивали путем вычисления коэффициента корреляции Пирсона (r): слабой считали степень связи при значении от 0 до 0,29; средней – от 0,3 до 0,69; сильной – от 0,7 до 1,0. Наличие связи между признаками считали доказанным при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Диагностическую эффективность исследуемых параметров оценивали с помощью построения характеристических кривых (ROC-анализ). Определяли пороговый уровень изучаемого параметра (cut-off), диагностическую чувствительность (ДЧ), диагностическую специфичность (ДС), площадь под кривой (area under ROC curve, AUC), которая характеризует эффективность диагностического теста (0,5 – неинформативный тест; 1 – абсолютно информативный тест), т. е. чем ближе кривая к диагонали (AUC=0,5), тем ниже диагностическая ценность показателя; чем ближе площадь под кривой к 1, тем эффективнее диагностический тест. Рассчитывали 95% доверительный интервал (ДИ). Различия считали достоверными при уровне  $p < 0,05$ .

Статистическая обработка результатов исследования процессов апоптоза в миоцитах проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10.0 (Version10-Index, StatSoftInc., США). Использовали непараметрический метод статистического анализа. Различия между выборками оценивали с помощью теста Краскела–Уоллиса. Данные представлены в виде медианы и интервального размаха Me (25-75), 95% ДИ. Достоверным считалось различие при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Разработку балльных шкал оценки тяжести ПЭ, дифференциальной диагностики и прогнозирования ГПЭ и ИПЭ проводили экспертным методом путем последовательного статистического анализа Вальда с применением формулы Байеса, а также вычислением информационной меры Кульбака, основываясь на статистических технологиях Генкина–Гублера.

### **Результаты собственных исследований**

При изучении анамнеза у родильниц с ПИПЭ диагностированы очаги хронической инфекции генитального тракта у 45 (65,9%) женщин, мочевыводящей системы – у 10 (14,6%). Течение беременности характеризовалось рецидивирующим кольпитом у 40 (58,5%) женщин, многоводием – у 7 (9,8%), рецидивирующим пиелонефритом – у 7 (17,1%).



Течение беременности и родов у родильниц со ВИГПЭ осложнились гестозом у 68 (21,7%) женщин, анемией легкой степени тяжести – у 82 (26,2%) родильниц, слабостью родовой деятельности в случаях 64 (20,6%).

Родильницы с ВИГПЭ на начальной стадии заболевания поступали в стационар на 5-7 сутки после родов, клиническими проявлениями явились боли внизу живота и субинволюция матки у 54 (100%) родильниц, болезненность матки при бимануальном исследовании наблюдалась у 54 (100%) лиц, кровянистые выделения – в 54 (100%) случаях, субфебрильная и фебрильная температура тела – у 20 (37%) и 32 (59,2%) родильниц соответственно. В периферической крови отмечался незначительный лейкоцитоз  $10,2 \pm 0,9 \times 10^9/\text{л}$ , палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы до  $7,3 \pm 0,6\%$  и увеличение СОЭ до  $30,2 \pm 5,1$  мм/час. При микробиологическом исследовании биоценоза родовых путей на начальной гипотонически-застойной стадии в качестве вторичного этиологического агента выделены преимущественно монокультуры условно-патогенных микроорганизмов. На стадии развернутых клинических проявлений родильницы (n=261) поступали позднее 7-х суток послеродового периода. Симптомы заболевания были более выражены, чем при начальной стадии, и проявлялись в виде подъема температуры от  $38,2$  до  $39^\circ\text{C}$  у 64 (84,3%) родильниц, сопровождалась симптомами интоксикации (тахикардия, озноб, слабость, отсутствие аппетита, тошнота). По данным бимануального осмотра субинволюция матки отмечена у 261 (100%) родильницы, выраженная болезненность и гипотония матки – у 255 (97,7%). В периферической крови отмечался выраженный лейкоцитоз  $14,4 \pm 1,1 \times 10^9/\text{л}$ , значительный палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы влево до  $11,3 \pm 0,9\%$ , увеличение СОЭ до  $40,1 \pm 6,2$  мм/час и ЛИИ свыше 4,5 ед. Установлен значительный рост микрофлоры цервикального канала свыше  $10^6$  КОЕ/мл в 166 (63,6%) случаях и присоединением патогенной микрофлоры. У родильниц с ВИГПЭ диагностировано расширение полости матки по данным УЗИ до  $23,2 \pm 0,9$  мм в дебюте и свыше  $32,4 \pm 0,5$  мм в разгар заболевания.

Родильницы с ПИПЭ поступали в стационар на 7-15-е сутки после родов с жалобами на боли внизу живота, повышение температуры тела свыше  $37,5^\circ$ , гнойные выделения. В крови установлен лейкоцитоз выше  $11 \times 10^9/\text{л}$ , увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов свыше 9% и ЛИИ более 3 ед. Выявлены полимикробные ассоциации аэробно-анаэробной микрофлоры с умеренной в 25 (36,8%) и высокой степенью обсемененности в 35 (51,5%) случаях. При ПИПЭ из полости матки был выделен широкий спектр специфических микроорганизмов: *Mycoplasma hominis* обнаружена в 31 (60,8%) случае, *Mycoplasma genitalium* – в 15 (29,4%), *Chlamydia trachomatis* – в 22 (43,2%), *Ureaplasma urealyticum* – в 29 (56,9%), *Ureaplasma parvum* – в 14 (27,5%), ВПГ и ЦМВ – в 8 (15,7%), *Trichomonas vaginalis* – в 9 (17,7%) случаях.

Размеры полости матки в группе с ПИПЭ до лечения незначительно отличались от контрольного уровня ( $2,9\pm 0,1$  против  $2,5\pm 0,2$  мм соответственно,  $p=0,048$ ).

**Обоснование выделения клинического варианта вторично-инфекционного гипотонического послеродового эндометрита и метод оценки его тяжести.** Частота ПЭ согласно отчетам Комитета по здравоохранению г. Минска за 2017-2020 гг. составила около 2,5% от всех родов, так как в официальной статистике учитываются только тяжелые формы эндометрита, требующие госпитализации в специализированное отделение. Другие формы патологического течения послеродового периода регистрируются под диагнозами «лохиометра», «гематометра», «субинволюция матки». По данным отчетов отделения послеродовых осложнений УЗ «3-я ГКБ им. Е. В. Клумова» г. Минска за 2016-2020 гг. заболеваемость ПЭ регистрировалась в пределах 40-44%.

Сложность установления истинной распространенности ПЭ обусловлена особенностями клинического течения заболевания. Первично-инфекционный вариант с воспалительной клинической картиной в начале заболевания диагностируется у 27-32% родильниц и возникает на фоне перенесенной или обострения сопутствующей инфекции урогенитального тракта. Клинический опыт свидетельствует об эффективности проводимой антибактериальной терапии у таких родильниц. У остальных 68-73% родильниц манифестация заболевания характеризуется отсутствием выраженной воспалительной симптоматики в крови и матке вследствие гипотонии матки в родах. Проведен сравнительный анализ частоты встречаемости клинических признаков ПИПЭ и ВИГПЭ.

Таким образом, развитие ВИГПЭ обусловлено в первую очередь нарушением сократительной функции матки и ее гипотонией с формированием патологически расширенной полости, во вторую – микробным содержимым полости матки.

С помощью последовательного статистического анализа Вальда определено балльное значение признаков ВИГПЭ и ПИПЭ и их градации – от 1 до 9 баллов, что позволило разработать балльную шкалу оценки степени тяжести ПЭ. Обосновано количественное значение трех степеней тяжести ВИГПЭ: легкой – до 15 баллов, средней – от 15 до 45 баллов включительно, тяжелой – более 45 баллов. Шкала предназначена для динамической оценки степени тяжести заболевания и эффективности лечения. Установлена высокая ДЧ и ДС шкалы – 98,2% и 96,1% соответственно. Обосновано количественное значение трех степеней тяжести ПИПЭ: легкой – до 13 баллов, средней – от 13 до 43 баллов включительно, тяжелой – более 43 баллов. Установлена высокая ДЧ и ДС шкалы – 97,5% и 95,4% соответственно.

Разработана шкала дифференциальной диагностики клинко-патогенетических вариантов ПЭ, с обособлением характерных диагностических

признаков для ВИГПЭ: умеренные или обильные кровянистые выделения, проходимость цервикального канала на всем протяжении, снижение тонуса матки бимануально, увеличение размеров матки и расширение ее полости с наличием неоднородного содержимого по данным УЗИ, наличие анемии и интоксикационного синдрома, затяжное течение заболевания.

**Оценка факторов риска возникновения ПИПЭ и ВИГПЭ. Разработка метода определения вероятности возникновения ВИГПЭ и ПИПЭ.** В результате клинико-статистических исследований обоснованы факторы риска возникновения клинических вариантов ПЭ с помощью ПСА Вальда и разработана универсальная шкала определения степени вероятности возникновения ВИГПЭ и ПИПЭ. Степень риска возникновения клинического варианта ПЭ определяется по суммарной балльной оценке. При сумме баллов более 32 прогнозируют высокую, при сумме от 11 до 32 баллов – среднюю, а при сумме менее 11 баллов – низкую степень риска возникновения прогнозируемого варианта ПЭ. Установлена высокая ДЧ и ДС шкалы – 98,5% и 96,4% соответственно. Выявлены патогномоничные факторы риска ПИПЭ: хронические или перенесенные воспалительные урогенитальные заболевания, клиника хориоамнионита, рост патогенной флоры из отделяемого цервикального канала более  $1 \times 10^4$  КОЕ/мл, экстренное кесарево сечение, длительный безводный промежуток времени, ручное выделение последа в сочетании с кольпитом. Профилактические мероприятия при данном варианте ПЭ направлены на борьбу с латентным течением инфекции, носительством возбудителей и предупреждение генерализации инфекции.

Установлены патогномоничные факторы риска для ВИГПЭ: анемия во время беременности и/или преэклампсия средней или тяжелой степени, затяжные роды, слабость родовой деятельности, вакуум-экстракция плода, акушерские щипцы, нарушение отделения последа, гипотония матки в послеродовом периоде, гипотонические кровотечения. Профилактические мероприятия при ВИГПЭ направлены на ликвидацию факторов риска, обуславливающих нарушение сократительной функции матки и формирование патологически расширенной полости с застойным воспалительным содержимым, которая всегда является следствием родовой гипотонии матки и несвоевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий.

Оптимизированы профилактические мероприятия у рожениц среднего и/или высокого риска ВИГПЭ путем проведения процедур ПемП с помощью аппарата «Полус-2» на область проекции матки с мощностью 30 мТл и частотой 50 Гц с первых суток после родоразрешения ежедневно 1 раз в день в течение 5 дней. Критериями эффективности превентивной терапии явилось достоверное снижение частоты развития ВИГПЭ до 3,0% случаев в основной группе

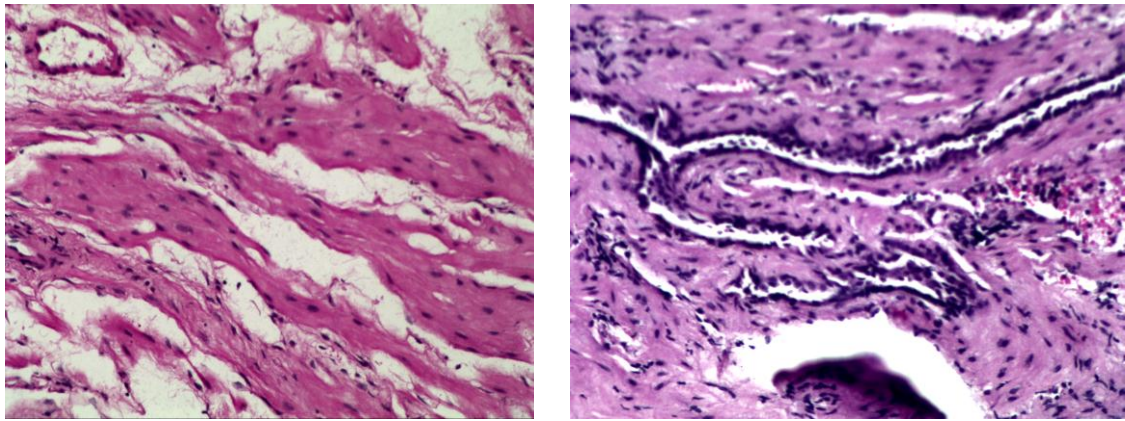
родильниц с применением ПемП ( $z=2,02$ ; 95% ДИ,  $p<0,001$ ) против 7,35% в группе сравнения без применения физиотерапевтических методов профилактики.

Усовершенствованы профилактические мероприятия у родильниц высокого риска ВИГПЭ путем проведения СМТ на область проекции матки в стимулирующем режиме частотой 70-80 Гц при помощи аппарата «Радиус» в течение 5 дней. Критериями эффективности комплексной превентивной терапии явилось достоверное уменьшение размера полости матки в сравнении с группой с традиционным профилактическим лечением в 2,8 раза на 3-сутки ( $2,6\pm 0,4$  и  $7,4\pm 0,3$  мм соответственно;  $p=0,028$ ) и в 3,2 раза на 4-сутки ( $2,0\pm 0,2$  и  $6,4\pm 0,5$  мм соответственно;  $p=0,021$ ) послеродового периода; а также достоверное снижение частоты формирования патологически расширенной полости матки до 7,9% случаев в основной группе родильниц с применением СМТ ( $z=2,34$ ; 95% ДИ,  $p<0,001$ ) против 31,6% в группе сравнения без применения физиотерапевтических методов.

**Результаты морфологических, биохимических, микробиологических, и инструментальных исследований у родильниц с ВИГПЭ и ПИПЭ.** Особенности цитоархитектоники и нарушение сократительной активности миометрия обуславливают формирование гипотонии матки и патологически расширенной внутриматочной полости в послеродовом периоде. При морфометрическом анализе диаметра и плотности распределения мышечных волокон в миометрии у родильниц с ВИГПЭ в развернутой стадии заболевания установлено увеличение диаметра мышечных клеток до 18,3 (16,1; 20,5) мкм и снижение количества миоцитов в единице площади микропрепарата до 42346,46 (30029,58; 45712,34) мкм<sup>2</sup>, что отличалось от аналогичных данных при ПИПЭ в 2,2 раза ( $p=0,012$ ) и 1,3 раза ( $p=0,031$ ) соответственно.

Пороговое значение диаметра миоцитов, дихотомически разделяющее родильниц с ВИГПЭ и ПИПЭ, составило 10,1 мкм при АUC 0,9 $\pm$ 0,004 ( $p=0,004$ ; ДЧ и ДС метода составила 92,3 и 94,4% соответственно). Превышение порогового размера миоцитов свыше 10,1 мкм у родильниц с ПЭ сопряжено с развитием ВИГПЭ. Выявлена обратная зависимость между плотностью распределения миоцитов и размером маточной полости ( $r= -0,99$ ;  $p=0,001$ ), а также прямая зависимость между размерами миоцитов и размером полости матки ( $r=0,90$ ;  $p=0,001$ ), что свидетельствует о тесной ассоциации между морфологическими характеристиками миометрия и гипотонией матки у родильниц с ВИГПЭ в развернутой стадии патологического процесса.

Различие морфологической картины в образцах эндометрия при ВИГПЭ и ПИПЭ отражает разобщение патогенетических механизмов их формирования (рисунок 2).

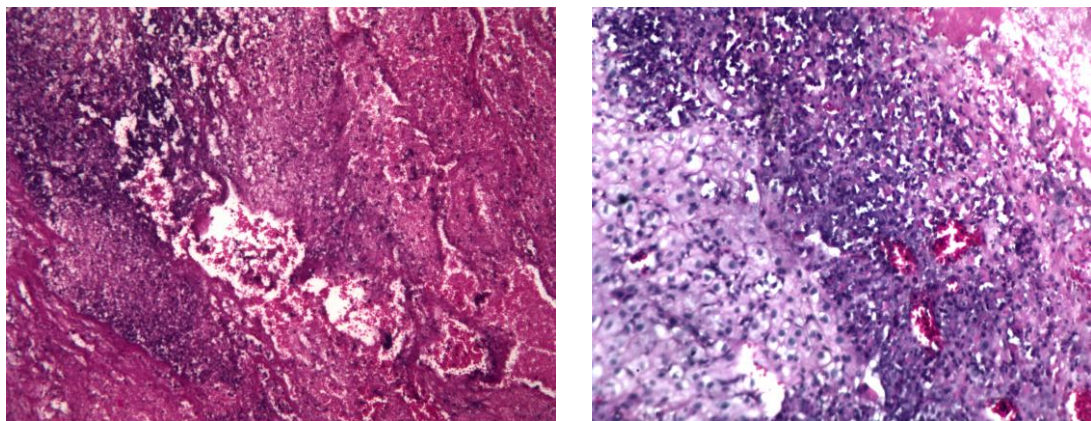


*а*

*б*

**Рисунок 2 – Структурная организация миометрия при ВИГПЭ. Гипертрофия миоцитов, разобщение пучков мышечных клеток (а) и сосуды, находящиеся в спавшемся состоянии – гипотонии (б)**

Морфологическая картина соскобов эндометрия при ВИГПЭ характеризуется развитием фиброзно-дистрофических изменений под влиянием воспаления; отмечается выраженная апоптотическая гибель клеток эндометрия – АИ составил 3,45 (0,20; 1,40) %, что превышало норму и данные группы сравнения ( $p=0,041$  и  $p=0,028$  соответственно). Следовательно, при ВИГПЭ наблюдается избыточная апоптотическая активность и атония миоцитов, обуславливающая нарушение сократительной способности миометрия с формированием патологической полости. Это сопровождается грубыми морфологическими изменениями с очагами некроза и кровоизлияний и диффузным вовлечением эндо- и миометрия (рисунок 3а). В группе рожениц с ПИПЭ морфологическая картина (рисунок 3б) характеризовалась очагами диффузной воспалительной инфильтрации вокруг желез децидуально измененного эндометрия, микрососуды переполнены сладжированными эритроцитами.



*а*

*б*

**Рисунок 3 – Воспалительные инфильтраты с зонами некроза в глубоких слоях эндометрия при ВИГПЭ (а) и структурная организация соскоба эндометрия ПИПЭ (б)**

При ВИГПЭ установлено повышение содержания острофазных белков воспаления в разгар заболевания, что обусловлено наличием застойного воспалительного содержимого полости матки. В развернутой стадии ВИГПЭ установлено увеличение уровней ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 соответственно до  $175,3 \pm 14,2$  ( $p=0,006$ ),  $39,5 \pm 5,1$  ( $p=0,016$ ) и  $34,4 \pm 7,9$  ( $p=0,003$ ) пг/мл, а также ПКТ – до  $1,57 \pm 0,04$  нг/мл ( $p=0,024$ ), СРБ – до  $57,9 \pm 6,9$  мг/л ( $p=0,001$ ) и ЛИИ – до  $4,7 \pm 0,21$  ед. ( $p=0,001$ ), что значительно превышало уровень таковых у родильниц с ПИПЭ.

Пороговый уровень ФЛА2 составил 6,2 МЕ/л при АUC  $0,9 \pm 0,014$  ( $p < 0,001$ ; ДЧ и ДС метода составила 85,1 и 92,4% соответственно), превышение которого свидетельствует о развитии ВИГПЭ.

Также выявлена прямая значимая зависимость между размерами маточной полости и содержанием ИЛ-6 ( $r=0,60$ ;  $p < 0,001$ ) и ПКТ ( $r=0,78$ ;  $p < 0,001$ ), что отражает тесную ассоциацию между длительностью персистенции патологического содержимого полости матки и провоспалительными изменениями в крови.

При ПИПЭ по сравнению с контролем выявлено повышение уровней ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 соответственно до  $166,0 \pm 15,0$  ( $p=0,007$ ),  $47,6 \pm 5,4$  ( $p=0,012$ ) и  $46,2 \pm 3,0$  ( $p=0,002$ ) пг/мл, а также ПКТ – до  $0,79 \pm 0,02$  нг/мл ( $p=0,015$ ), СРБ – до  $36,8 \pm 3,7$  мг/л ( $p=0,001$ ) и ЛИИ – до  $3,4 \pm 0,27$  ед. ( $p=0,001$ ), однако эти значения были достоверно ниже аналогичных у родильниц во 2-й стадии ВИГПЭ.

С целью дихотомического разделения родильниц по клиническим вариантам ПЭ были установлены пороговые значения следующих биохимических маркеров:

– пороговое значение активности эритроцитарной АХЭ составило 11745,4 Ед/л при АUC  $0,82 \pm 0,07$  ( $p < 0,001$ ; ДЧ 94,2%, ДС 61,1%);

– пороговая точка содержания ЭП в сыворотке крови составила 28,0 МЕ/л при АUC  $0,98 \pm 0,016$  ( $p < 0,001$ ; ДЧ 88,2%, ДС 95,8%);

– пороговое значение тонуса матки по данным гистерографии составило 4,7 мм рт. ст. при АUC  $0,9 \pm 0,015$  ( $p < 0,001$ ; ДЧ 96,3%, ДС 88,5%).

Превышение установленных пороговых значений АХЭ, ЭП и снижение порогового значения тонуса свидетельствуют с высокой диагностической достоверностью о формировании ВИГПЭ. В группе родильниц с ВИГПЭ установлено пороговое значение размера полости матки, составляющее 20,4 мм, при АUC  $0,9 \pm 0,02$  ( $p < 0,001$ ; ДЧ 90,1%, ДС 88,2%) превышение которого свидетельствует об утяжелении патологического процесса и переходе в гипотонически-воспалительную стадию. Полученные результаты позволяют рассматривать размер полости и уровень тонуса матки в качестве значимых маркеров нарушения сократительной функции матки и формирования патологической полости у родильниц с ВИГПЭ.

При микробиологическом исследовании биоценоза родовых путей родильниц с ВИГПЭ на начальной гипотонически-застойной стадии, обусловленной контракильной недостаточностью миометрия, в качестве вторичного этиологического агента выделены преимущественно монокультуры условно-патогенных микроорганизмов, таких как *Staphylococcus epidermidis* и *Streptococcus spp.* – по 3 (20,0%) случая, *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli* – по 5 (33,3%) случаев, *Enterococcus faecium* – у 4 (26,6%) лиц, а также патогенных: *Proteus mirabilis* – у 1 (6,6%), *Klebsiella pneumonia* и *Streptococcus agalactiae* – по 2 (13,3%) случая с незначительным ростом выделенной микрофлоры у 11 (73,3%) лиц до  $10^4$  КОЕ/мл. На развернутой гипотонически-воспалительной стадии у родильниц диагностирована гипотония матки с гнойно-воспалительным экссудатом полости, что сопряжено с развитием интоксикационного синдрома и анемии, а также значительным ростом микробной обсемененности свыше  $10^6$  КОЕ/мл в 47 (65,3%) случаях и присоединением патогенной микрофлоры: *Staphylococcus aureus* – у 13 (18,0%) родильниц, *Streptococcus agalactiae* – у 12 (16,7%) лиц, *Proteus mirabilis* – у 10 (13,9%) и *Klebsiella pneumonia* – у 14 (19,4%) женщин.

Развитие ПИПЭ обусловлено комбинированной вирусно-бактериальной инфекцией, которая развивается на фоне хронических инфекционно-воспалительных заболеваний. У родильниц выявлены полимикробные ассоциации аэробно-анаэробной микрофлоры с умеренной в 25 (36,8%) и в 35 (51,5%) случаях высокой степенью обсемененности: *Enterococcus faecalis* – у 29 (42,7%) и *Staphylococcus aureus* – у 13 (19,1%) родильниц, а также *Enterococcus faecium* – у 26 (38,2%), *Escherichia coli* – у 42 (61,8%) лиц, *Streptococcus agalactiae* – у 14 (20,5%) и *Klebsiella pneumonia* – у 15 (22,0%) женщин. Из полости матки родильниц с ПИПЭ был выделен широкий спектр специфических микроорганизмов: *Mycoplasma hominis* обнаружена в 31 (60,8%) случае, *Mycoplasma genitalium* – в 15 (29,4%), *Chlamydia trachomatis* – в 22 (43,2%), *Ureaplasma urealyticum* – в 29 (56,9%), *Ureaplasma parvum* – в 14 (27,5%), ВПГ и ЦМВ – в 8 (15,7%), *Trichomonas vaginalis* – в 9 (17,7%) случаях.

Таким образом, патологически расширенная внутриматочная полость с послеродовым кровянистым экссудатом, нарушение сократительной функции миометрия и сохраненная проходимость цервикального канала являются основными причинами формирования ВИГПЭ, трудно поддающегося терапии, что приводит к затяжному торпидному течению заболевания с развитием синдрома системного воспаления и анемии.

**Разработка метода электрофореза метронидазола.** Использовали 0,5% аптечный раствор метронидазола во флаконах (Беларусь), для изучения подвижности которого при электрофорезе применяли предложенную академиком НАН Беларуси В. С. Улащиком разборную трехкамерную

тефлоновую ячейку с платиновыми электродами (сила тока 15 мА, время экспозиции 20 минут). Результаты спектрофотометрии показали, что метронидазол имеет хорошо воспроизводимый структурированный спектр в ультрафиолетовой области с максимумом поглощения при длине волны 320 нм.

Разработан метод транскутанного (чрезкожного) введения метронидазола в организм с помощью электрического тока с поперечным расположением электродов на низ живота (активный электрод – анод, время проведения сеанса – 20 минут, плотность тока –  $0,05 \text{ мА/см}^2$ , на курс 7 процедур).

Разработан метод внутритканевого введения 0,5%-ного раствора метронидазола в организм с помощью электрического тока (время сеанса – 20 минут, плотность тока –  $0,05 \text{ мА/см}^2$ , на курс 5 процедур).

**Применение транскутанного метода электрофореза метронидазола в комплексном лечении родильниц с послеродовым эндометритом.** В основную группу включены 43 родильницы, которые получали антибактериальную терапию в соответствии с протоколом лечения (цефотаксим 1,0 мл в/в струйно 2 раза в сутки в течение 7 дней, утеротоники). Группу сравнения составили 42 родильницы, получавшие только медикаментозное лечение в течение 7 дней. Транскутанное электрофоретическое введение метронидазола длительностью 20 мин с плотностью тока  $0,05 \text{ мА/см}^2$  ежедневно в течение 6 дней приводит к снижению выраженности клинической симптоматики с  $28,8 \pm 12,75$  до  $7,3 \pm 2,59$  баллов ( $p < 0,05$ ), что в 1,7 раза меньше среднего балла в группе сравнения после лечения ( $p < 0,05$ ), а также нормализует уровень ФЛА<sub>2</sub> до  $3,37 \pm 0,14 \text{ МЕ/л}$ .

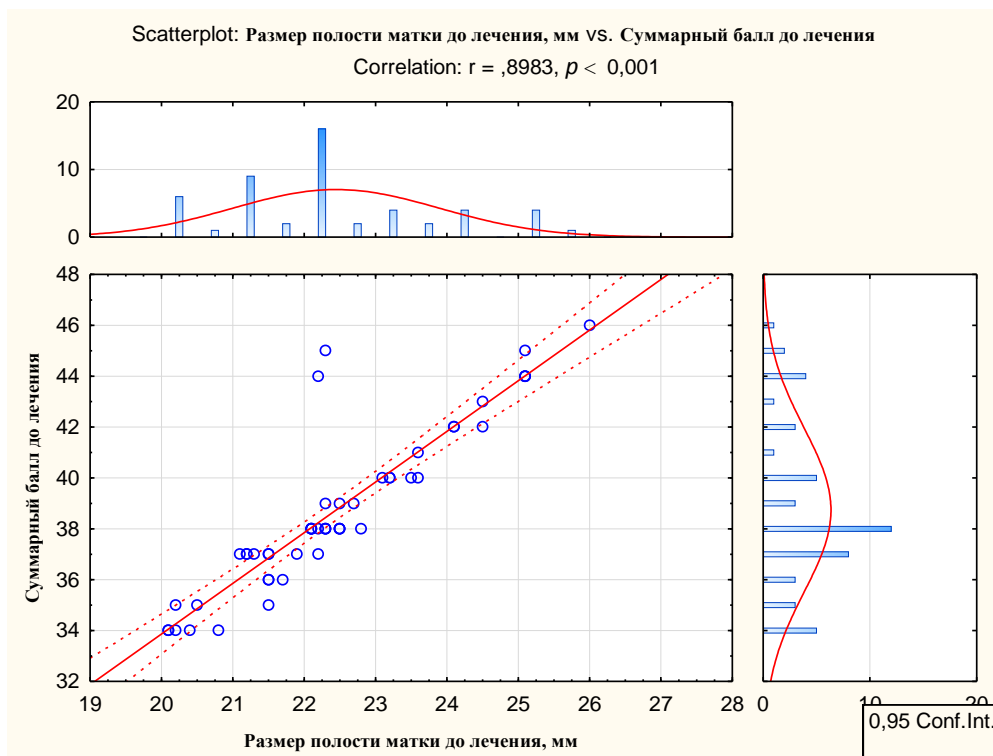
**Применение внутритканевого метода электрофореза метронидазола в комплексном лечении родильниц с послеродовым эндометритом.** В основную группу включили 37 родильниц с ПЭ, получавших медикаментозную терапию в соответствии с протоколом лечения в комплексе с курсом внутритканевого электрофореза метронидазола. Группу сравнения составили 35 родильниц, получавших только медикаментозное лечение (в/в капельное введение 100 мл 0,5%-го раствора метронидазола 2 раза в сутки и гентамицина 240 мг в 500 мл физиологического раствора в течение 7 дней, пероральный прием аспикарда по 75 мг в сутки). Использование внутритканевого электрофореза с метронидазолом приводит к эффективной коррекции воспалительного синдрома, что проявляется нормализацией показателей ЛИИ, СРБ. Выявлена прямая корреляционная зависимость между суммарным баллом на одну родильницу с ПЭ после лечения в основной группе и уровнями ЛИИ ( $r=0,68$ ;  $p=0,034$ ), СРБ ( $r=0,82$ ;  $p=0,014$ ).

**Оценка эффективности сочетанного влияния прозерина, метилэргобревина и синусоидальных модулированных токов на состояние матки при ВИГПЭ.** Проведено обследование и лечение 99 родильниц



с ВИГПЭ (средний возраст  $25,2 \pm 2,2$ ) в период 2017-2020 гг. В основную группу была включена 51 родильница, получавшая медикаментозную терапию в соответствии с протоколом лечения в комплексе с курсом прозерина 0,05% по 1,0 мл раствора в/м 2 раза в сутки в течение 5 дней, метилэргобревина по 1,0 мл в/м через каждые 24 часа в сочетании с СМТ на низ живота с частотой 50 Гц ежедневно 1 раз в сутки. Инъекции 0,05%-ного раствора прозерина назначали в/м по 1 мл через 12 часов после санации полости матки (лечебный кюретаж или внутриматочный диализ). Группу сравнения составили 48 родильниц, получавших только медикаментозное лечение по протоколу (в/в капельное введение 100 мл 0,5%-ного раствора метронидазола и гентамицина 240 мг в 250 мл физиологического раствора один раз в сутки в течение 7 суток, инъекции раствора окситоцина по 5 МЕ внутримышечно через 12 часов).

При изначально сопоставимом уровне среднего балла на одну родильницу в основной и сравниваемой группах (соответственно  $42,8 \pm 4,3$  и  $43,3 \pm 4,4$  балла;  $p > 0,05$ ) под влиянием проведенного лечения этот показатель снизился до  $7,2 \pm 1,1$  балла в основной группе ( $p = 0,01$ ), тогда как в группе сравнения – всего лишь до  $17,4 \pm 2,1$  ( $p = 0,02$ ), при этом в основной группе эффективность лечения превысила в 2,4 раза таковую в группе сравнения. Выявлена сильная прямая зависимость между суммарным баллом выраженности клинической симптоматики ВИГПЭ и размером маточной полости ( $r = 0,90$ ;  $p < 0,001$ ) у родильниц до лечения (рисунок 4).

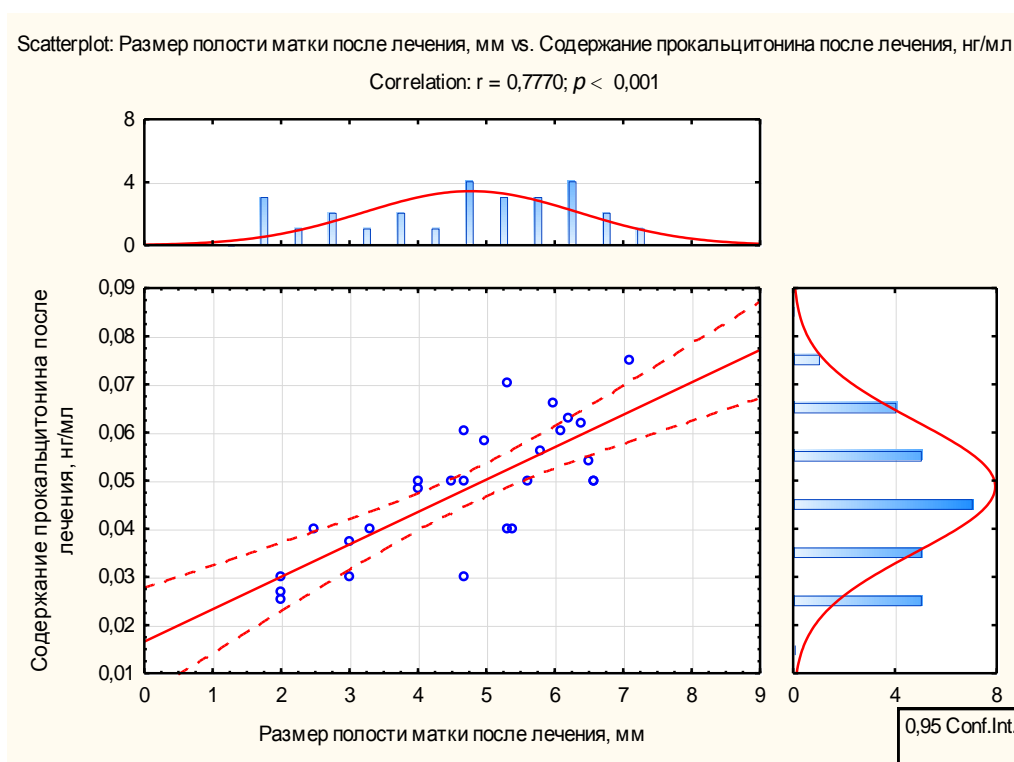


**Рисунок 4 – Корреляционная зависимость между суммарным баллом выраженности клинической симптоматики и размером полости матки у родильниц с ВИГПЭ до лечения ( $r=0,90$ ;  $p<0,001$ ; 95% ДИ)**

После лечения установлена выраженная прямая взаимосвязь между суммарным баллом и размером маточной полости ( $r=0,93$ ;  $p<0,001$ ) у рожениц основной группы. В группе сравнения проведение корреляционного анализа не выявило достоверных взаимосвязей.

Установлено, что длительная гипотония матки, осложненная патологически расширенной полостью с застойным содержимым, сопровождается воспалительными изменениями в крови и увеличением уровня ПКТ в сыворотке крови. В основной группе после терапии содержание ПКТ, ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  и СРБ нормализовалось, значительно снизилось значение ФНО- $\alpha$  в сравнении с исходными данными ( $98,7\pm 8,2$  против  $175,0\pm 14,0$  нг/л ( $p=0,034$ )). В то время как в группе сравнения наблюдалась нормализация только уровней СРБ и ИЛ-1 $\beta$ , а остальные воспалительные маркеры имели лишь тенденцию к снижению.

При ВИГПЭ продемонстрирована тесная прямая зависимость между содержанием ПКТ и размером маточной полости как до ( $r=0,91$ ;  $p<0,001$ ), так и после терапии ( $r=0,78$ ;  $p<0,001$ ) (рисунок 5).



**Рисунок 5 – Корреляционная зависимость между размером полости матки и содержанием ПКТ у рожениц с ВИГПЭ после лечения ( $r=0,78$ ;  $p=0,001$ ; 95% ДИ)**

Можно полагать, что увеличение уровня ПКТ является следствием не только бактериального проникновения, но и выраженного воспалительного процесса с развитием синдрома интоксикации. При этом установлено достоверное снижение уровня ПКТ в сыворотке крови рожениц основной группы под влиянием комплексной терапии, что обусловило значимое уменьшение размеров полости матки в этой группе.

### **Применение диавитола в комплексном лечении родильниц с ВИГПЭ.**

Пролечено 59 родильниц с ВИГПЭ (средний возраст женщин составил  $24,6 \pm 4,5$ ) по схеме: в течение трех дней базисное лечение составляло в соответствии с клиническим протоколом лечения: 100 мл 0,5%-ного раствора метронидазола 2 раза в сутки и 240 мг гентамицина в 500 мл физиологического раствора в/в капельно 1 раза в сутки; инъекции раствора окситоцина по 5 МЕ внутримышечно через 12 часов.

Начиная с 4-х суток, базисное лечение заключалось в назначении гентамицина по 80 мг (2 ампулы по 40 мг) в/м 3 раза в сутки и таблетки метронидазола по 2 таблетки (500 мг) 2 раза в сутки. В эти сроки родильницам основной группы дополнительно назначали диавитол по 10 мл (2 ампулы по 5 мл) в виде в/в капельного введения на 250 мл физиологического раствора в течение 5 дней. При изначально сопоставимом уровне среднего балла на одну родильницу в основной и сравниваемой группах (59,6 и 59,0 баллов соответственно;  $p > 0,05$ ) под влиянием проведенного лечения этот показатель снизился до 16,6 баллов в основной группе, а в группе сравнения – лишь до 26,6 ( $p < 0,05$ ). В основной группе значение активности ФЛА<sub>2</sub> под влиянием диавитола снизилось в 1,7 раза в сравнении с группой сравнения ( $p < 0,05$ ); наблюдалось усиление ОАА, уровень которой вырос по отношению к исходному и составил  $2,36 \pm 0,13$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), что также превышало данные групп контроля и сравнения.

**Применение надвенозного лазерного облучения крови в комплексном лечении родильниц с ПИПЭ.** В основную группу включены 33 родильницы с ПИПЭ, которые получали антибактериальную терапию в соответствии с протоколом лечения в виде цефотаксима 1,0 мл в/в струйно 2 раза в сутки в течение 7 дней. Процедуры НЛОК длиной волны 0,63 нм на аппарате «VITYAS», время экспозиции 15 минут, отпускали в течение 5 дней ежедневно, начиная с 3-х суток базисной терапии при отсутствии повышения температуры тела. Группу сравнения составили 35 родильниц, получавших только медикаментозное лечение в течение 7 дней. При изначально сопоставимом уровне среднего балла на одну родильницу в основной и сравниваемой группах (соответственно  $36,4 \pm 3,2$  и  $36,9 \pm 5,4$  балла;  $p > 0,05$ ) под влиянием проведенного лечения этот показатель снизился до  $9,6 \pm 0,9$  балла в основной группе ( $p = 0,011$ ), а в группе сравнения – лишь до  $16,5 \pm 1,5$  ( $p = 0,023$ ), при этом в основной группе эффективность лечения превысила таковую в группе сравнения в 1,7 раза ( $p = 0,027$ ). До лечения уровень ФНО- $\alpha$  у родильниц основной группы превышал контрольный в 3,32 раза ( $p = 0,007$ ), в группе сравнения – в 3,08 ( $p = 0,006$ ). В основной и сравниваемых группах содержание ИЛ-1 $\beta$  было повышено более чем в 1,8 раза до начала терапии в сравнении с контрольными величинами. Значение показателя ИЛ-6 в основной группе

составило  $46,2 \pm 3,0$  пг/мл ( $p=0,021$ ), в группе сравнения –  $47,9 \pm 3,2$  пг/мл ( $p=0,022$ ), что было выше контрольных данных. Уровень ПКТ в сыворотке крови родильниц обеих групп с ПЭ значительно превышал контрольные значения. Величина СРБ у родильниц основной группы превышала контрольное значение в 3,96 раза ( $p=0,001$ ), в группе сравнения – в 3,84 раза ( $p=0,012$ ). После терапии в основной группе уровни ПКТ, СРБ и ИЛ-1 $\beta$  нормализовались, значительно снизились значения ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 до  $96,0 \pm 8,6$  пг/мл ( $p=0,034$ ) и  $30,6 \pm 3,1$  пг/мл ( $p=0,002$ ) соответственно по отношению к исходным данным. В группе сравнения произошла нормализация уровня ПКТ, остальные биохимические показатели имели лишь тенденцию к снижению.

**Оптимизация профилактических мероприятий у родильниц с клиническими вариантами послеродового эндометрита.** С целью профилактики возникновения ВИГПЭ применяли ПеМП у 99 родильниц, находившихся в физиологическом послеродовом отделении. Для исключения субъективного подхода при назначении лечения родильницы были разделены на две группы методом случайного распределения: основная ( $n=50$ ; средний возраст  $25,8 \pm 2,4$ ) и группа сравнения ( $n=49$ ; средний возраст  $26,1 \pm 1,8$ ). В контрольную группу была включена 21 здоровая родильница, средний возраст составил  $24,6 \pm 1,7$ . Родильницы основной группы получали процедуры ПеМП на низ живота с 1-х суток после родов ежедневно. Контроль эффективности лечения осуществлялся на основании анализа общего состояния родильниц, бимануального осмотра, показателей периферической крови на 2-3-е сутки после родов, ультразвуковой биометрии матки – на 1-е и 3-и сутки с вычислением коэффициента инволюции матки: наблюдалось снижение частоты развития ВИГПЭ до 3,0% случаев в основной группе родильниц с применением ПеМП ( $z=2,02$ ; 95% ДИ,  $p<0,001$ ) против 7,35% в группе сравнения без применения физиотерапевтических методов.

**Результаты профилактического применения синусоидальных модулированных токов у родильниц с риском развития ВИГПЭ.** Все исследуемые родильницы имели средний или высокий риск развития ВИГПЭ, рассчитанный по разработанной нами шкале. Для исключения субъективного подхода при назначении лечения родильницы были разделены на две группы методом случайного распределения: основная ( $n=38$ ; средний возраст  $25,8 \pm 2,4$ ) и группа сравнения ( $n=38$ ; средний возраст  $24,7 \pm 2,3$ ). В контрольную группу были включены 20 здоровых родильниц, средний возраст которых составил  $25,1 \pm 1,9$ . Родильницы основной группы получали курс СМТ в стимулирующем режиме с 1-х суток после родов в течение 3-5 дней стационарного лечения ежедневно. Родильницы группы сравнения получали только метилэргобревин в родах 1 мл (0,2 мг). Критериями эффективности комплексной превентивной

терапии явилось достоверное уменьшение размера полости матки в сравнении с группой общепринятого профилактического лечения в 2,8 раза на 3-и сутки ( $2,6 \pm 0,4$  и  $7,4 \pm 0,3$  мм соответственно;  $p=0,028$ ) и в 3,2 раза на 4-е сутки ( $2,0 \pm 0,2$  и  $6,4 \pm 0,5$  мм соответственно;  $p=0,021$ ) послеродового периода; а также достоверное снижение частоты развития патологически расширенной полости до 7,9% случаев в основной группе родильниц с применением СМТ ( $z=2,34$ ; 95% ДИ,  $p<0,001$ ) против 31,6% в группе сравнения без применения физиотерапевтических методов профилактики.

**Алгоритм прогнозирования, диагностики и лечения клинических вариантов послеродового эндометрита.** Разработан алгоритм прогнозирования, диагностики и лечения клинических вариантов ПЭ (рисунок 6). Разнородность клиничко-патогенетических вариантов ПЭ по факторам риска, патогенетическим механизмам формирования, клиничко-диагностическим характеристикам обуславливает существенные различия в подходах к лечению и профилактике заболевания. Следовательно, на 1-й стадии ВИГПЭ основной целью терапии является повышение сократительной способности матки: своевременное назначение средств, направленных на стимуляцию контрактильной способности миометрия за счет активации адренергической и холинергической регуляции маточного тонуса, антибиотикотерапию для профилактики септических осложнений, физиотерапевтическое лечение СМТ и ПеМП, проведение кюретажа или внутриматочного диализа по показаниям. На стадии развернутых клинических проявлений осуществляют лечение интоксикационного синдрома и анемии в сочетании с антибактериальной терапией широкого спектра действия и активацией сократительной функции матки. Ведение женщин с ПИПЭ заключается в эффективной санации очага инфекции – проведении кюретажа или внутриматочного диализа, назначении антибиотиков широкого спектра действия, электрофореза с метронидазолом и/или курса НЛОК.

Таким образом, предложен новый дифференцированный подход к диагностике ПЭ путем разработки балльных шкал прогнозирования и диагностики клинических вариантов заболевания. Оптимизация диагностики ПЭ позволит своевременно на начальной стадии заболевания определять клинический вариант и степень тяжести заболевания, а также назначать патогенетически обоснованное лечение, что повысит эффективность лечебно-профилактических мероприятий в акушерском стационаре.

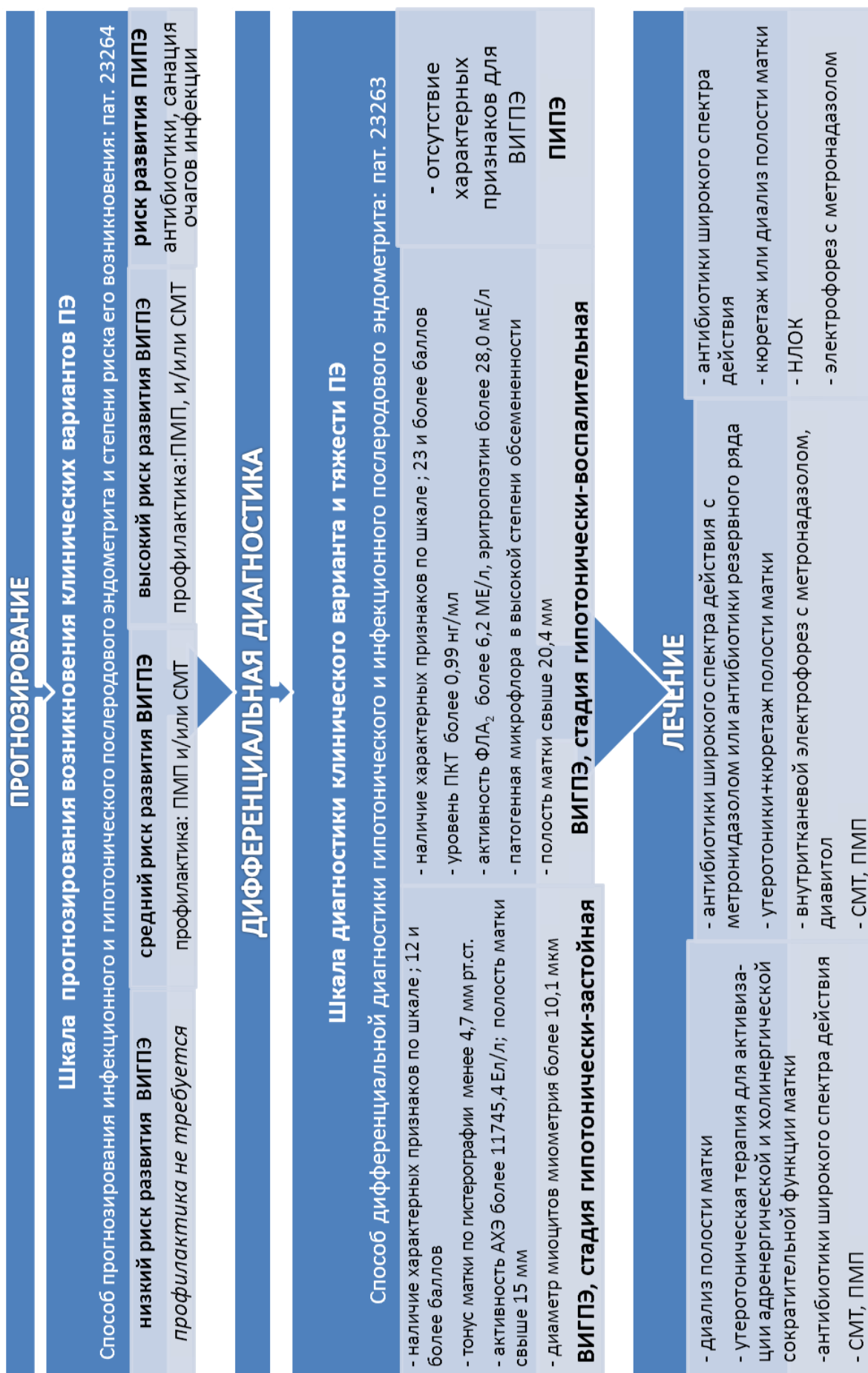


Рисунок 6 – Алгоритм прогнозирования, диагностики и лечения клинических вариантов ПЭ

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. При ВИГПЭ диагностировано повышение содержания острофазных белков воспаления в разгар заболевания, что обусловлено наличием патологически расширенной полости матки с микробным содержимым. В развернутой стадии заболевания диагностировано увеличение уровней цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 соответственно до  $175,3 \pm 14,2$  ( $p=0,006$ ),  $39,5 \pm 5,1$  ( $p=0,016$ ) и  $34,4 \pm 7,9$  ( $p=0,003$ ) пг/мл, а также ПКТ – до  $1,57 \pm 0,04$  нг/мл ( $p=0,024$ ), СРБ – до  $57,9 \pm 6,9$  мг/л ( $p=0,001$ ) и ЛИИ – до  $4,7 \pm 0,21$  ед. ( $p=0,001$ ), что значимо превышало уровень аналогичных параметров у родильниц с ПИПЭ. При ПИПЭ по сравнению с контролем выявлено повышение уровней ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 соответственно до  $166,0 \pm 15,0$  ( $p=0,007$ ),  $47,6 \pm 5,4$  ( $p=0,012$ ) и  $46,2 \pm 3,0$  ( $p=0,002$ ) пг/мл, а также ПКТ – до  $0,79 \pm 0,02$  нг/мл ( $p=0,015$ ), СРБ – до  $36,8 \pm 3,7$  мг/л ( $p=0,001$ ) и ЛИИ – до  $3,4 \pm 0,27$  ед. ( $p=0,001$ ), однако эти значения были достоверно ниже аналогичных у родильниц во 2-й стадии ВИГПЭ. Пороговый уровень ФЛА<sub>2</sub> составил 6,2 МЕ/л при АUC 0,9 $\pm$ 0,014 ( $p<0,001$ ; ДЧ и ДС метода составила 85,1 и 92,4% соответственно). Пороговое значение активности эритроцитарной АХЭ составило 11745,4 Ед/л при АUC 0,82 $\pm$ 0,07 ( $p<0,001$ ; ДЧ 94,2%, ДС 61,1%). Пороговая точка содержания ЭП в сыворотке крови составила 28,0 мЕ/л при АUC 0,98 $\pm$ 0,016 ( $p<0,001$ ; ДЧ 88,2%, ДС 95,8%.) Превышение установленных пороговых значений АХЭ, ЭП и ФЛА<sub>2</sub> свидетельствуют с высокой диагностической достоверностью о формировании ВИГПЭ [8–А, 13–А, 16–А, 19–А, 23–А, 34–А, 38–А].

2. Результаты проведенного исследования позволяют рассматривать эхографический размер полости и уровень тонуса матки по гистерограмме в качестве значимых маркеров нарушения сократительной функции матки и формирования патологической полости в послеродовом периоде у родильниц с ВИГПЭ. Пороговое значение тонуса матки, отклонение от которого в сторону снижения свидетельствует о гипотонии матки, составило 4,7 мм при АUC 0,9 $\pm$ 0,015 ( $p<0,001$ ; ДЧ 96,3%, ДС 88,5%). Пороговое значение размеров полости матки, дихотомически разделяющее родильниц с ВИГПЭ, составило 20,4 мм при АUC 0,9 $\pm$ 0,02 ( $p<0,001$ ; ДЧ 90,1%, ДС 88,2%), превышение которого свидетельствует об утяжелении патологического процесса и переходе в гипотонически-воспалительную стадию [7–А, 10–А, 17–А, 19–А, 20–А, 29–А, 35–А, 36–А].

3. При микробиологическом исследовании биоценоза родовых путей родильниц с ВИГПЭ на начальной гипотонически-застойной стадии, обусловленной контракильной недостаточностью миометрия, в качестве вторичного этиологического агента выделены преимущественно монокультуры

условно-патогенных микроорганизмов, таких как *Staphylococcus epidermidis* и *Streptococcus spp.* – по 3 (20,0%) случая, *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli* – по 5 (33,3%) случаев, *Enterococcus faecium* – у 4(26,6%) лиц, а также патогенных: *Proteus mirabilis* – у 1 (6,6%) родильницы, *Klebsiella pneumonia* и *Streptococcus agalactiae* – по 2 (13,3%) случая с незначительным ростом выделенной микрофлоры у 11 (73,3%) лиц до  $10^4$  КОЕ/мл. На развернутой гипотонически-воспалительной стадии у родильниц диагностирована гипотония матки с гнойно-воспалительным экссудатом полости, что сопряжено с развитием интоксикационного синдрома и анемии, а также значительным ростом микробной обсемененности свыше  $10^6$  КОЕ/мл в 47 (65,3%) случаях и присоединением патогенной микрофлоры: *Staphylococcus aureus* – у 13 (18,0%) родильниц, *Streptococcus agalactiae* – у 12 (16,7%) лиц, *Proteus mirabilis* – у 10 (13,9%) и *Klebsiella pneumonia* – у 14 (19,4%) женщин. Развитие ПИПЭ обусловлено комбинированной вирусно-бактериальной инфекцией, которая развивается на фоне хронических инфекционно-воспалительных заболеваний. У родильниц выявлены полимикробные ассоциации аэробно-анаэробной микрофлоры с умеренной в 25 (36,8 %) и в 35 (51,5 %) случаях высокой степенью обсемененности: *Enterococcus faecalis* – у 29 (42,7%) и *Staphylococcus aureus* – у 13 (19,1%) родильниц, а также *Enterococcus faecium* – у 26 (38,2%), *Escherichia coli* – у 42 (61,8%) лиц, *Streptococcus agalactiae* – у 14 (20,5%) и *Klebsiella pneumonia* – у 15 (22,0%) женщин. Выявлен широкий спектр специфических микроорганизмов: *Mycoplasma hominis* обнаружена в 31 (60,8%) случаев, *Mycoplasma genitalium* – в 15 (29,4%), *Chlamydia trachomatis* – в 22 (43,2%), *Ureaplasma urealyticum* – в 29 (56,9%), *Ureaplasma parvum* – в 14 (27,5%), ВППГ и ЦМВ – в 8 (15,7%), *Trichomonas vaginalis* – в 9 (17,7%) случаях [22–А, 24–А, 25–А, 27–А].

4. Гистологическое исследование соскобов полости матки у родильниц с клиническими вариантами ПЭ продемонстрировало различие их морфологической картины, указывающее на разобщение патогенетических механизмов их формирования. При морфометрическом анализе диаметра и плотности распределения мышечных волокон в миометрии у родильниц с ВИППЭ в развернутой стадии заболевания установлено увеличение диаметра миоцитов до 18,3 (16,1; 20,5) мкм и снижение количества миоцитов в единице площади микропрепарата до 42346,46 (30029,58; 45712,34) мкм<sup>2</sup>, что отличалось от аналогичных данных при ПИПЭ в 2,2 раза ( $p=0,012$ ) и 1,3 раза ( $p=0,031$ ) соответственно. Пороговое значение диаметра миоцитов, дихотомически разделяющее женщин с различными вариантами ПЭ, составило 10,1 мкм при АUC  $0,9\pm 0,004$  ( $p=0,004$ ; ДЧ 92,3%, ДС 94,4%). Эти данные свидетельствуют о том, что превышение порогового размера миоцитов миометрия свыше установленного уровня 10,1 мкм у родильниц с ПЭ



сопряжено с развитием вторично-инфекционного гипотонического варианта заболевания. Выявлена выраженная обратная зависимость между плотностью распределения миоцитов и размером маточной полости ( $r = -0,99$ ;  $p = 0,001$ ), что свидетельствует о тесной ассоциации между морфологическими характеристиками миометрия и размером полости матки у родильниц с ВИГПЭ в развернутой стадии патологического процесса. Морфологическая картина с ВИГПЭ характеризуется развитием фиброзных и дистрофических изменений тканей эндо- и миометрия под влиянием воспаления и гипоксии; также отмечается выраженная апоптотическая гибель клеток эндометрия – апоптотический индекс составил 3,45 (0,20; 1,40) %, что превышало нормальный уровень и данные группы сравнения ( $p = 0,041$  и  $p = 0,028$  соответственно) [5–А, 24–А, 25–А, 26–А, 37–А].

5. Обоснован новый клинический вариант ПЭ, представляющий собой совокупность клинико-морфологических признаков, обусловленных формированием патологической внутриматочной полости – вторично-инфекционный гипотонический. Выделены две патогенетические стадии развития ВИГПЭ в зависимости от преобладания клинических признаков: 1-я стадия – начальная гипотонически-застойная и 2-я стадия – гипотонически-воспалительная развернутых клинических проявлений. Установлены патогномоничные факторы риска для ВИГПЭ: анемия во время беременности и/или преэклампсия средней или тяжелой степени; затяжные роды; слабость родовой деятельности; вакуум-экстракция плода; акушерские щипцы; нарушение отделения последа; гипотония матки в послеродовом периоде; гипотонические кровотечения. Лечение родильниц с ВИГПЭ должно быть направлено на нивелирование воспалительного процесса и стимуляцию адренергической и холинергической регуляции сократительной функции матки с целью ликвидации патологической полости и предупреждения развития грозных осложнений в виде тазового абсцесса, перитонита, сепсиса. Установлены патогномоничные факторы риска для ПИПЭ: хронические или перенесенные воспалительные урогенитальные заболевания, клиника хориоамнионита, рост патогенной флоры более  $1 \times 10^4$  КОЕ/мл (посев из цервикального канала во время беременности), экстренное кесарево сечение, длительный по времени безводный промежуток, ручное выделение последа на фоне кольпита [10–А, 15–А, 19–А, 31–А].

6. Разработаны балльные шкалы прогнозирования развития и дифференциальной диагностики клинических вариантов ПЭ с помощью последовательного статистического анализа Вальда, основанного на теореме Байеса и информационной мере Кульбака. Определено балльное значение диагностических признаков ПЭ – от 1 до 9 баллов (ДЧ 98,2%, ДС 96,1%). Установлено количественное значение трех степеней тяжести с ВИГПЭ:

легкой – до 15 баллов, средней – от 15 до 45 баллов включительно, тяжелой – более 45 баллов. Определено количественное значение трех степеней тяжести ПИПЭ: легкой – до 13 баллов, средней – от 13 до 43 баллов включительно, тяжелой – более 43 баллов (ДЧ 97,5%, ДС 95,4%). При сумме баллов по шкале более 32 прогнозируют высокую, при сумме от 11 до 32 баллов – среднюю, а при сумме менее 11 баллов – низкую степень риска возникновения прогнозируемого варианта ПЭ [2–А, 11–А, 12–А, 18–А, 28–А, 29–А].

7. При рандомизированном исследовании клинической эффективности прозерина, метилэргобревина и синусоидальных модулированных токов в комплексном лечении с ВИГПЭ с балльной оценкой выраженности клинической симптоматики у 99 родильниц установлено, что использование комплексной терапии ведет к эффективной коррекции клинических и лабораторно-инструментальных признаков заболевания по балльной шкале. Средний балл на одну родильницу в основной группе под влиянием лечения составил  $7,2 \pm 1,1$  балла ( $p=0,001$ ), в группе сравнения –  $17,4 \pm 2,1$  балла ( $p=0,002$ ), комплексное лечение оказалось в 2,4 раза эффективнее базисной терапии. Выявлена сильная прямая зависимость между степенью выраженности заболевания в виде суммарного балла и размером маточной полости как до лечения ( $r=0,90$ ,  $p<0,001$ ; 95% ДИ), так и после такового ( $r=0,93$ ;  $p<0,001$ ; 95% ДИ), что свидетельствует об интегральности показателя размера полости матки, который, являясь точкой приложения терапевтических мероприятий, одновременно отражает тяжесть патологического процесса и эффективность проводимого лечения [6–А, 21–А].

Транскутанное электрофоретическое введение метронидазола длительностью 20 мин с плотностью тока  $0,05 \text{ мА/см}^2$  ежедневно в течение 6 дней приводит к снижению выраженности клинической симптоматики с  $28,8 \pm 12,75$  до  $7,3 \pm 2,59$  баллов ( $p<0,05$ ), что в 1,7 раза меньше среднего балла в группе сравнения после лечения ( $p<0,05$ ), нормализует уровень ФЛА<sub>2</sub> до  $3,37 \pm 0,14$  МЕ/л. Использование внутритканевого электрофореза с метронидазолом приводит к эффективной коррекции воспалительного синдрома, что проявляется нормализацией показателей ЛИИ, СРБ. Выявлена прямая корреляционная зависимость между суммарным баллом на одну родильницу с ПЭ после лечения в основной группе и уровнем ЛИИ ( $r=0,68$ ;  $p=0,034$ ), СРБ ( $r=0,82$ ;  $p=0,014$ ) [1–А, 3–А, 9–А, 13–А, 14–А, 33–А].

Внутривенное капельное введение диавитола в дозе 10 мл на 250 мл физиологического раствора в течение 5 дней в основной группе родильниц с ВИГПЭ ведет к нормализации показателей ПОЛ, снижению активности ФЛА<sub>2</sub> в 1,7 раза в сравнении с группой сравнения ( $p<0,05$ ), интенсификации ОАА, уровень которой вырос по сравнению с исходным и составил  $2,36 \pm 0,13$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), что превышало данные групп контроля и сравнения [17–А].

При изначально сопоставимом уровне среднего балла на одну родильницу с ПИПЭ в основной и сравниваемой группах (соответственно  $36,4 \pm 3,2$  и  $36,9 \pm 5,4$  балла;  $p > 0,05$ ) этот показатель снизился до  $9,6 \pm 0,9$  балла в основной группе ( $p = 0,011$ ) под влиянием НЛОК, а в группе сравнения – лишь до  $16,5 \pm 1,5$  ( $p = 0,023$ ), при этом в основной группе эффективность лечения превысила таковую в группе сравнения в 1,7 раза ( $p = 0,027$ ) [30–А].

Оптимизированы профилактические мероприятия у родильниц среднего риска с вторично-инфекционным ПЭ путем проведения процедур переменного магнитного поля с помощью аппарата «Полюс-2» на область проекции матки с мощностью 30 мТл и частотой 50 Гц с первых суток после родоразрешения ежедневно 1 раз в день в течение 5 дней. Критериями эффективности превентивной терапии явилось достоверное снижение частоты развития ВИГПЭ до 3,0% случаев в основной группе родильниц с применением ПеМП ( $z = 2,02$ ; 95% ДИ,  $p < 0,001$ ) против 7,35% в группе сравнения без применения физиотерапевтических методов воздействия на тонус гладкой мускулатуры матки. Оптимизированы профилактические мероприятия у родильниц высокого риска с ВИГПЭ путем проведения курса синусоидальных модулированных токов на область проекции матки в стимулирующем режиме частотой 70-80 Гц при помощи аппарата «Радиус» в течение 5 дней. Критериями эффективности комплексной превентивной терапии явилось достоверное уменьшение размера полости матки в сравнении с группой с традиционным профилактическим лечением в 2,8 раза на 3-и сутки ( $2,6 \pm 0,4$  и  $7,4 \pm 0,3$  мм соответственно;  $p = 0,028$ ) и в 3,2 раза на 4-е сутки ( $2,0 \pm 0,2$  и  $6,4 \pm 0,5$  мм соответственно;  $p = 0,021$ ) послеродового периода; а также достоверное снижение частоты развития патологически расширенной полости до 7,9% случаев в основной группе родильниц с применением СМТ ( $z = 2,34$ ; 95% ДИ,  $p < 0,001$ ) против 31,6% в группе сравнения без применения физиотерапевтических методов воздействия на тонус гладкой мускулатуры матки [4–А, 7–А, 20–А, 32–А]. Разработан и внедрен в практическое здравоохранение алгоритм диагностики, лечения и прогнозирования клинических вариантов ПЭ, что отражено в инструкциях по применению, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь [49–А–51–А].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов диссертации**

1. Для своевременного выявления, количественной оценки тяжести и динамики ПЭ, а также дифференциальной диагностики его клинических вариантов необходимо использовать балльные шкалы прогнозирования развития [47–А, 50–А] и дифференциальной диагностики ПИПЭ и ВИГПЭ [42–А, 45–А, 51–А].

2. В группу риска возникновения ВИГПЭ следует включать родильниц с осложненным течением беременности (анемия и/или преэклампсия средней или тяжелой степени) и родов (затяжные роды; слабость родовой деятельности; вакуум-экстракция плода; акушерские щипцы; нарушение отделения последа; гипотония матки в послеродовом периоде; гипотонические кровотечения) [47–А, 50–А].

3. В группу риска возникновения ПИПЭ рекомендуется относить родильниц с хроническими или перенесенными воспалительными урогенитальными заболеваниями до и во время беременности, ростом патогенной флоры более  $1 \times 10^4$  КОЕ/мл в содержимом цервикального канала во время беременности, осложненным течением родов (экстренное кесарево сечение, клиника хориоамнионита, длительный безводный промежуток времени, ручное выделение последа в сочетании с кольпитом) [47–А].

4. В стационаре комплексное базисное лечение ВИГПЭ должно включать диавитол в виде в/в введения по 10 мл (2 ампулы по 5 мл), растворенного в 250 мл физиологического раствора, в течение 5 дней с целью активации антиоксидантной защиты организма [39–А], а также прозерин в виде в/м введения по 1,0 мл, метилэргобревин по 1,0 мл и синусоидальные модулированные токи ежедневно в течение 5 дней с целью активации адренергических и холинергических сократительных механизмов матки [46–А].

5. В комплексное базисное лечение ПИПЭ амбулаторно и в стационаре целесообразно включать НЛОК длиной волны 0,63 нм в течение 5 дней ежедневно с целью активации защитных сил организма [48–А].

6. В комплексное базисное лечение послеродового эндометрита (ПИПЭ и ВИГПЭ) целесообразно включать метод транскутанного (чрезкожного) введения метронидазола в организм с помощью электрического тока с поперечным расположением электродов на низ живота (активный электрод – анод, время проведения сеанса – 20 минут, плотность тока –  $0,05 \text{ мА/см}^2$ , на курс 7 процедур) и/или метод внутритканевого введения 0,5%-ного раствора метронидазола в организм с помощью электрического тока (время сеанса – 20 минут, плотность тока –  $0,05 \text{ мА/см}^2$ , на курс 5 процедур) [40–А, 41–А].

7. У родильниц группы высокого и среднего риска возникновения ВИГПЭ рекомендуется проведение физиотерапевтического лечения переменным магнитным полем на область проекции матки с мощностью 30 мТл с первых суток после родоразрешения ежедневно 1 раз в день в течение 5 дней или синусоидальными модулированными токами на область проекции матки в стимулирующем режиме частотой 70-80 Гц в течение 5 дней. Для профилактики ПИПЭ необходимо своевременно выявлять и проводить санацию очагов инфекции до и во время беременности [43–А, 44–А].

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

### Статьи в журналах

1–А. Верес, И. А. Нерешенные вопросы лекарственного электрофореза / И. А. Верес // Сибир. мед. журн. – 2016. – № 2. – С. 32–34.

2–А. Верес, И. А. Новый подход для оценки послеродового эндометрита с применением балльной оценки / И. А. Верес // Сибир. мед. журн. – 2016. – № 1. – С. 25–29.

3–А. Верес, И. А. Экспериментальное обоснование чрескожного введения раствора метронидазола в организм методом электрофореза / И. А. Верес, П. С. Русакевич, В. П. Кириленко // Мед. новости. – 2016. – № 12. – С. 48–50.

4–А. Патогенетические подходы к профилактике послеродового эндометрита (обзор литературы) / И. А. Верес, О. А. Пересада, М. Н. Соколовская, И. М. Ковган, Л. З. Шереметьева, А. С. Юрлевич // Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2016. – Т. 6, № 6. – С. 775–780.

5–А. Верес, И. А. Апоптоз-зависимые механизмы воспаления / И. А. Верес // Мед. журн. – 2017. – № 3. – С. 147–152.

6–А. Верес, И. А. Современные аспекты патогенеза и лечения послеродового эндометрита / И. А. Верес // Мед. журн. – 2017. – № 2. – С. 9–13.

7–А. Применение переменного магнитного поля для профилактики послеродового эндометрита / И. А. Верес, О. А. Пересада, Н. С. Саватеева, И. М. Гологутская // Мед. журн. – 2017. – № 2. – С. 68–73.

8–А. Роль перекисного окисления липидов, фосфолипазы А<sub>2</sub> и апоптоза в механизмах воспалительного повреждения тканей при раневой инфекции в акушерстве / И. А. Верес, П. С. Русакевич, В. П. Кириленко, К. В. Белонович // Воен. медицина. – 2017. – № 3. – С. 108–114.

9–А. Эффективность применения электрофореза метронидазола в комплексном лечении послеродового эндометрита / И. А. Верес, О. А. Пересада, М. Н. Соколовская, А. А. Куликов, О. Л. Кудина, И. М. Ковган, Е. А. Гошкевич // Мед. журн. – 2017. – № 3. – С. 55–62.

10–А. Верес, И. А. Гипотонический послеродовый эндометрит: обоснование, диагностика / И. А. Верес // Мед. журн. – 2018. – № 1. – С. 60–63.

11–А. Верес, И. А. Дифференцированный подход к диагностике клинических вариантов послеродового эндометрита / И. А. Верес, О. А. Пересада, Ю. М. Гаин // Инновац. технологии в медицине. – 2018. – Т. 6, № 4. – С. 288–294.

12–А. Верес, И. А. Исследование факторов риска и разработка прогнозирования возникновения послеродового гипотонического и инфекционного эндометрита / И. А. Верес, В. И. Белько // Воен. медицина. – 2018. – № 4. – С. 77–86.

13–А. Верес, И. А. Коррекция воспалительно-коагуляционного синдрома при послеродовом эндометрите / И. А. Верес // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2018. – № 4. – С. 62–68.

14–А. Верес, И. А. Применение физических факторов в комплексном лечении родильниц с послеродовым эндометритом / И. А. Верес // Мед. академ. журн. – 2018. – Т. 18, № 3. – С. 23–31.

15–А. Верес, И. А. Разработка шкалы количественной оценки гипотонического послеродового эндометрита / И. А. Верес, В. И. Белько // Мед. журн. – 2018. – № 4. – С. 45–49.

16–А. Фосфолипаза А2 и состояние про-/антиоксидантного баланса у родильниц с послеродовым эндометритом / И. А. Верес, В. С. Камышников, О. А. Пересада, Т. М. Юрага, М. Н. Соколовская, П. С. Русакевич, Л. П. Касько, А. А. Куликов // Лаб. диагностика. Вост. Европа. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 75–82.

17–А. Эффективность лечения затяжных форм послеродового эндометрита с применением диавитола / И. А. Верес, О. А. Пересада, О. Л. Кудина, В. П. Кириленко, Е. А. Гошкевич, М. Н. Соколовская // Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2018. – Т. 8, № 3. – С. 310–320.

18–А. Оптимизация диагностики послеродового эндометрита / И. А. Верес, С. Л. Воскресенский, О. А. Пересада, Н. С. Милюк // Здравоохранение. – 2019. – № 1. – С. 42–47.

19–А. Верес, И. А. Анализ клинических проявлений послеродовой субинволюции матки как предстadium гипотонического послеродового эндометрита / И. А. Верес // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 5. – С. 84–90.

20–А. Эффективность немедикаментозной профилактики послеродовой субинволюции матки / И. А. Верес, О. А. Пересада, О. Л. Иванишкина-Кудина, А. А. Куликов, Т. В. Зновец, И. Л. Шиптенко, М. Н. Соколовская // Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 22–30.

21–А. Верес, И. А. Оценка эффективности сочетанного влияния прозерина, метилэргобревина и синусоидальных модулированных токов на состояние матки при гипотоническом послеродовом эндометрите с учетом особенностей синдрома системного воспалительного ответа / И. А. Верес, О. А. Пересада, Т. М. Юрага // Лаб. диагностика. Вост. Европа. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 201–216.

22–А. Верес, И. А. Характеристика микробиоценоза при инфекционном и гипотоническом вариантах послеродового эндометрита / И. А. Верес // Мед. журн. – 2021. – № 4. – С. 5–11.

23–А. Цитокиновый профиль при гипотоническом и инфекционном вариантах послеродового эндометрита / И. А. Верес, О. А. Пересада,

Т. М. Юрага, В. П. Сокол // Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 163–176.

24–А. Верес, И. А. Клинико-морфологические параллели при гипотоническом и инфекционном вариантах послеродового эндометрита / И. А. Верес // Мед. журн. – 2022. – № 1. – С. 45–51.

25–А. Верес, И. А. Морфометрические характеристики миометрия при гипотоническом и инфекционном вариантах послеродового эндометрита / И. А. Верес // Мед. журн. – 2022. – № 1. – С. 27–34.

#### **Статьи в сборниках научных трудов**

26–А. Верес, И. А. Морфометрические критерии патогенетических вариантов послеродового эндометрита / И. А. Верес // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; редкол.: К. У. Вильчук, Е. А. Улезко. – Минск, 2017. – Вып. 10. – С. 17–23.

27–А. Клинико-морфологическая характеристика вариантов послеродового эндометрита / И. А. Верес, О. А. Пересада, Е. Н. Грудницкая, И. В. Иконостасова, Е. А. Гошкевич, Т. И. Тимошенко // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; редкол.: К. У. Вильчук, Е. А. Улезко. – Минск, 2018. – Вып. 11. – С. 32–40.

28–А. Актуальные аспекты диагностики послеродового эндометрита / И. А. Верес, О. А. Пересада, О. Л. Кудина, Е. А. Гошкевич, М. Н. Соколовская // Актуальные вопросы медицины в современных условиях: сб. науч. тр. по итогам междунар. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 11 янв. 2019 г. / Инновац. центр развития образования и науки; редкол.: В. В. Анищенко [и др.]. – Н. Новгород, 2019. – Вып. 6. – С. 7–10.

29–А. Прогнозирование риска формирования клинических вариантов послеродового эндометрита / И. А. Верес, О. А. Пересада, Е. А. Гошкевич, М. Н. Соколовская, Т. А. Зеновко // Актуальные вопросы медицины в современных условиях: сб. науч. тр. по итогам междунар. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 11 янв. 2019 г. / Инновац. центр развития образования и науки; редкол.: В. В. Анищенко [и др.]. – Н. Новгород, 2019. – Вып. 6. – С. 10–14.

30–А. Верес, И. А. Применение надвенозного лазерного облучения крови в комплексном лечении родильниц с инфекционным послеродовым эндометритом / И. А. Верес, О. А. Пересада // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ.

науч.-практ. центр «Мать и дитя»; редкол.: Е. А. Улезко, И. В. Курлович. – Минск, 2020. – Вып. 13. – С. 52–63.

### **Материалы конференций и тезисы докладов**

31–А. Верес, И. А. Предикторы послеродового эндометрита, возникшего вследствие гипотонии матки в родах / И. А. Верес // Материалы X съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь, Минск, 9–10 нояб. 2017 г. – [Опубл. в журн.] Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2017. – Т. 7, № 5. – С. 873–874.

32–А. Верес, И. А. Современные подходы к профилактике послеродового эндометрита / И. А. Верес // Современные аспекты физиотерапии и курортологии: материалы науч.-практ. конф., посвящ. соврем. аспектам физиотерапии и курортологии, внедрению науч. достижений в санатор.-курорт. практику / Белорус. мед. акад. последиплом. образования, Федерация профсоюзов Беларуси; под науч. ред. А. В. Волотовской. – Минск, 2017. – С. 31–32.

33–А. Преимущества применения электрофореза метронидазола в комплексном лечении женщин с послеродовым эндометритом / И. А. Верес, О. А. Пересада, М. Н. Соколовская, О. К. Варлыго, Н. Н. Цветкова // Современные аспекты физиотерапии и курортологии: материалы науч.-практ. конф., посвящ. соврем. аспектам физиотерапии и курортологии, внедрению науч. достижений в санатор.-курорт. практику / Белорус. мед. акад. последиплом. образования, Федерация профсоюзов Беларуси; под науч. ред. А. В. Волотовской. – Минск, 2017. – С. 33–35.

34–А. Динамика параметров коагуляционного гемостаза как метод оценки эффективности комплексного лечения послеродового эндометрита / И. А. Верес, О. А. Пересада, Г. С. Котова, Н. С. Милюк, В. П. Кириленко, А. А. Куликов // Актуальные проблемы педиатрии и неонатологии: материалы IV Межрегиональной науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. памяти заслуженного деятеля науки РСФСР доктора медицинских наук, проф. А. Т. Петряевой. Экспериментальные и клинические аспекты микроциркуляции и функции эндотелия: материалы III Международной науч.-практ. конф., посвящ. памяти доктора медицинских наук, проф. О. В. Молоткова. – [Опубл. в журн.] Смолен. мед. альм. – 2018. – № 4. – С. 152–154.

35–А. Анализ некоторых биохимических и доплерометрических параметров клинических вариантов субинволюции матки / И. А. Верес, О. А. Пересада, Л. М. Небышинец, Е. Н. Грудницкая, Г. С. Котова, Л. П. Касько // Микроциркуляция и гемореология: от фундаментальных исследований в клиническую практику: тез. докл. 12-й Междунар. конф. /



Ярослав. гос. пед. ун-т им. К. Д. Ушинского, Ярослав. гос. мед. ун-т, Междунар. о-во по клин. гемореологии. – Ярославль, 2019. – С. 39.

36–А. Анализ эффективности применения прозерина, метилэргобревина и электростимуляции матки у родильниц с послеродовым эндометритом / И. А. Верес, О. А. Пересада, А. А. Куликов, М. Н. Сколовская, Е. А. Гошкевич, Т. А. Зеновко, Т. Я. Вечеринская // Микроциркуляция и гемореология: от фундаментальных исследований в клиническую практику: тез. докл. 12-й Междунар. конф. / Ярослав. гос. пед. ун-т им. К. Д. Ушинского, Ярослав. гос. мед. ун-т, Междунар. о-во по клин. гемореологии. – Ярославль, 2019. – С. 33.

37–А. Верес, И. А. Характеристика микробиоценоза при нормальном и осложненном течении послеродового периода / И. А. Верес, В. П. Сокол, Е. М. Ревенко // Актуальні питання клінічної медицини: тези за матеріалами XV Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, Запоріжжя, 19 лист. 2021 р. / М-во охорони здоров'я України, Запоріж. мед. акад. післядиплом. освіти ; редкол.: О. С. Никоненко [та інш.]. – Запоріжжя, 2021. – С. 38–39.

38–А. Veres, I. A. The level of progesterone and nitrogen oxide in the postpartum period / I. A. Veres, V. P. Sokol, E. M. Revenko // Современная медицина и современное образование: материалы Респ. науч.-практ. конф. ГОУ ХГМУ (II годовичная), посвящ. 30-летию Гос. независимости Респ. Таджикистан и 5-летию деятельности Хатлон. гос. мед. ун-та, Дангара, 24 дек. 2021 г. / М-во здравоохранения и соц. защиты населения Респ. Таджикистан, Хатлон. гос. мед. ун-т. – Дангара, 2021. – С. 123.

### **Патенты**

39–А. Способ лечения эндометрита у родильницы: пат. ВУ 14726 / О. А. Пересада, И. А. Верес, Н. А. Саватеева. – Оpubл. 30.08.2011.

40–А. Способ лечения эндометрита после медицинского аборта: пат. ВУ 20562 / И. А. Верес. – Оpubл. 30.10.2016.

41–А. Способ введения метронидазола в организм человека: пат. ВУ 20882 / И. А. Верес, В. С. Улащик, В. В. Войтов. – Оpubл. 30.04.2017.

42–А. Способ количественной оценки выраженности послеродового эндометрита: пат. ВУ 20970 / И. А. Верес. – Оpubл. 30.04.2017.

43–А. Способ профилактики эндометрита у родильницы: пат. ВУ 21041 / И. А. Верес. – Оpubл. 30.06.2017.

44–А. Применение синусоидальных модулированных токов для предупреждения возникновения субинволюции матки у родильницы: пат. ВУ 23254 / И. А. Верес. – Оpubл. 30.12.2020.

45–А. Способ дифференциальной диагностики гипотонического и инфекционного послеродового эндометрита: пат. ВУ 23263 / И. А. Верес, В. И. Белько. – Оpubл. 30.12.2020.

46–А. Способ лечения послеродового гипотонического эндометрита: пат. ВУ 23150 / И. А. Верес. – Оpubл. 30.10.2020.

47–А. Способ прогнозирования инфекционного и гипотонического послеродового эндометрита, и степени риска его возникновения: пат. ВУ 23264 / И. А. Верес, В.И. Белько. – Оpubл. 30.12.2020.

48–А. Применение надвенозного лазерного облучения крови при лечении инфицированной субинволюции матки у родильницы: пат. ВУ 23459 / И. А. Верес, И. Л. Шиптенко, О. А. Пересада, П. С. Русакевич. – Оpubл. 29.04.2021.

#### **Инструкции по применению**

49–А. Метод лечения послеродового эндометрита: инструкция по применению № 052-0621: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 11.06.2021 / ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; И. А. Верес, О. А. Пересада, С. Л. Воскресенский, В. П. Сокол. – Минск, 2021. – 2 с.

50–А. Метод определения вероятности возникновения послеродового эндометрита: инструкция по применению № 008-0221: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 31.03.2021 / ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; И. А. Верес, О. А. Пересада, Т. В. Зновец, В. П. Сокол. – Минск, 2021. – 4 с.

51–А. Метод оценки тяжести послеродового эндометрита: инструкция по применению № 007-0221: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 31.03.2021 / ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; И. А. Верес, О. А. Пересада, С. Л. Воскресенский, В. П. Сокол. – Минск, 2021. – 3 с.

## РЭЗІЮМЭ

**Верас Ірына Анатольеўна**

### **Пасляродавы эндаметрыт: дыягностыка, прагназаванне і лячэнне**

**Ключавыя словы:** пасляродавы эндаметрыт, клінічныя варыянты, дыферэнцыяльная дыягностыка, прагназаванне, бальныя шкалы, медыкаментознае і хірургічнае лячэнне

**Мэта даследавання:** зніжэнне мацярынскай захваральнасці і паляпшэнне рэпрадуктыўнага здароўя жанчын рэспублікі шляхам распрацоўкі канцэпцыі дыягностыкі, прагназавання і лячэння пасляродавага эндаметрыту і навуковага абгрунтавання новага клінічнага варыянта, які развіваецца з прычыны парушэння скарачальнай функцыі маткі, на падставе ўстанаўлення комплексу яго інструментальных, біяхімічных, мікрабіялагічных і марфалагічных крытэрыяў.

**Метады даследавання:** клінічны, лабараторны, мікрабіялагічны, гісталагічны, статыстычны.

**Атрыманя вынікі і іх навізна.** Абгрунтавана вылучэнне клінічных варыянтаў – першасна-інфекцыйнага і другасна-інфекцыйнага гіпатанічнага пасляродавага эндаметрыту. Распрацаваны і ўкаранены ў практыку фармалізаваны метады вызначэння і прагназавання клінічнага варыянта захворвання, які ў значнай меры палягчае дыягностыку і дазваляе прызначаць дыферэнцыяваныя патагенетычныя лячэбныя і прафілактычныя мерапрыемствы. Аргументаваны новы клінічны варыянт эндаметрыту – другасна-інфекцыйны гіпатанічны, асноўным фактарам ва ўзнікненні якога з’яўляецца пасляродавая паталагічна расшыраная ўнутрыматачная поласць з прычыны парушэння скарачальнай функцыі маткі, які адрозніваецца ад першасна-інфекцыйнага па марфалагічных прыкметах, дыягнастычных крытэрыях, клінічных асаблівасцях, падыходах да лячэння, прафілактыцы і фактарах развіцця захворвання.

Даказана клінічная эфектыўнасць распрацаваных новых метадаў прафілактыкі захворвання, апрабаваны і ўкаранены ў клінічную практыку новыя метады лячэння. Упершыню ў айчыннай навуцы і практыцы распрацаваны ў эксперыменце метады ўвядзення метранідазолу ў арганізм з дапамогай электрычнага току.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** атрыманя даныя могуць быць выкарыстаны для эфектыўнага лячэння жанчын з пасляродовым эндаметрытам.

**Галіна прымянення:** акушэрства і гінекалогія.

## РЕЗЮМЕ

**Верес Ирина Анатольевна**

### **Послеродовой эндометрит: диагностика, прогнозирование и лечение**

**Ключевые слова:** послеродовой эндометрит, клинические варианты, дифференциальная диагностика, прогнозирование, балльные шкалы, медикаментозное и хирургическое лечение

**Цель исследования:** снижение материнской заболеваемости и улучшение репродуктивного здоровья женщин республики путем разработки концепции диагностики, прогнозирования и лечения послеродового эндометрита и научного обоснования нового клинического варианта, развивающегося вследствие нарушения сократительной функции матки, на основании установления комплекса его инструментальных, биохимических, микробиологических и морфологических критериев.

**Методы исследования:** клинический, лабораторный, микробиологический, гистологический, статистический.

**Полученные результаты и их новизна.** Обосновано выделение клинических вариантов – первично-инфекционного и вторично-инфекционного гипотонического послеродового эндометрита. Разработан и внедрен в практику формализованный метод определения и прогнозирования клинического варианта заболевания, в значительной мере облегчающий диагностику и позволяющий назначать дифференцированные патогенетические лечебные и профилактические мероприятия. Аргументирован новый клинический вариант эндометрита – вторично-инфекционный гипотонический, основным фактором в возникновении которого является послеродовая патологически расширенная внутриматочная полость вследствие нарушения сократительной функции матки, отличающийся от первично-инфекционного по морфологическим признакам, диагностическим критериям, клиническим особенностям, подходам к лечению, профилактике и факторам развития заболевания.

Доказана клиническая эффективность разработанных новых методов профилактики заболевания, апробированы и внедрены в клиническую практику новые методы лечения. Впервые в отечественной науке и практике разработан в эксперименте метод введения метронидазола в организм с помощью электрического тока.

**Рекомендации по использованию:** полученные данные могут быть использованы для эффективного лечения женщин с послеродовым эндометритом.

**Область применения:** акушерство и гинекология.

## SUMMARY

**Veres Irina Anatolyevna**

### **Postpartum endometritis: diagnosis, prognosis and treatment**

**Key words:** postpartum endometritis, clinical variants, differential diagnosis, prognosis, point scales, drug and medical treatment

**Purpose of the study:** reduction of maternal morbidity and improvement of the reproductive health of women in the republic by developing a concept for the diagnosis, prognosis and treatment of postpartum endometritis and scientific substantiation of a new clinical variant that develops as a result of a violation of the contractile function of the uterus, based on the establishment of a set of instrumental, biochemical, microbiological and morphological criteria.

**Research methods:** clinical, laboratory, microbiological, histological, statistical.

**Obtained results and their novelty.** The isolation of clinical variants – first-infectious and hypotonic postpartum endometritis is justified. A formalized method for determining and predicting the clinical variant of the disease has been developed and put into practice, greatly facilitating diagnosis and allowing the appointment of differentiated pathogenetic therapeutic and preventive measures. A new clinical variant of endometritis is argued – second-infection hypotonic, the main factor in the occurrence of which is the postpartum intrauterine cavity due to a violation of the contractile function of the uterus, differing from first-infectious in morphological features, diagnostic criteria, clinical features, approaches to treatment, prevention and factors of the development of the disease.

The clinical effectiveness of the developed new methods of disease prevention has been proven, new methods of treatment have been tested and introduced into clinical practice. For the first time in Russian science and practice, a method of introducing metronidazole into the body using an electric current was developed in an experiment.

**Recommendations for use:** the obtained data can be used for effective treatment of women with postpartum endometritis.

**Scope:** obstetrics and gynecology.

Подписано в печать 11.10.23. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,83. Тираж 60 экз. Заказ 571.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.