



КЛИНИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА

© Т.В. Батракова, И.Е. Зазерская, Т.В. Вавилова, В.Н. Кустаров

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Батракова Т.В., Зазерская И.Е., Вавилова Т.В., Кустаров В.Н. Клиническая информативность определения уровня С-реактивного белка в прогнозировании развития послеродового эндометрита // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69. – № 2. – С. 5–14. <https://doi.org/10.17816/JOWD6925-14>

Поступила: 12.02.2020

Одобрена: 24.03.2020

Принята: 13.04.2020

■ **Актуальность.** В РФ септические осложнения в послеродовом периоде занимают третье место среди причин материнской смертности наряду с акушерскими кровотечениями и преэклампсией. Предложен широкий спектр способов прогнозирования послеродового эндометрита, однако ни один из перечисленных методов не обладает необходимой клинической эффективностью. Недостаточная информативность и отсутствие четких критериев подчеркивают трудности ранней диагностики и прогнозирования послеродового эндометрита.

Цель — оценить роль С-реактивного белка в прогнозировании послеродового эндометрита у родильниц с высоким риском развития гнойно-септических осложнений.

Материалы и методы. В исследование включены 135 родильниц, которые ретроспективно были разделены на две группы: основную — родильницы с развившимся послеродовым эндометритом ($n = 72$) и сравнения — родильницы с физиологическим течением послеродового периода ($n = 63$). Всем родильницам на первые и третьи сутки послеродового периода определяли уровень С-реактивного белка в сыворотке крови иммунотурбодиметрическим методом.

Результаты. На первые сутки послеродового периода диагностическое пороговое значение С-реактивного белка составило 69 мг/мл. Чувствительность и специфичность метода — 62 % (95 % ДИ 0,5–0,74) и 65 % (95 % ДИ 0,51–0,76) соответственно. Прогностичность при уровне С-реактивного белка выше 69 мг/мл составляет 67 % (95 % ДИ 54–77). Таким образом, у родильниц на первые сутки послеродового периода при уровне С-реактивного белка выше 69 мг/мл вероятность развития послеродового эндометрита равнялась 67 %, шансы развития послеродового эндометрита были крайне низкие — повышались в 1,76 раза. При сравнении уровня С-реактивного белка в исследуемых группах родильниц на первые сутки послеродового периода статистически значимых отличий не было. На третьи сутки послеродового периода уровень С-реактивного белка был статистически значимо выше в основной группе родильниц — 148 мг/мл (95 % ДИ 126–171), в группе сравнения — 43 мг/мл (95 % ДИ 38–49) ($p = 6 \cdot 10^{-14}$). На третьи сутки послеродового периода диагностическое пороговое значение С-реактивного белка составило 60 мг/мл. Чувствительность метода умеренная — 79 % (95 % ДИ 68–86), специфичность высокая — 93 % (95 % ДИ 85–98). Прогностичность при уровне С-реактивного белка выше 60 мг/мл составляла 93 % (95 % ДИ 84–96). Таким образом, у родильниц на третьи сутки послеродового периода при уровне С-реактивного белка выше 60 мг/мл вероятность развития послеродового эндометрита равнялась 93 %, а шансы развития послеродового эндометрита повысились в 10 раз (95 % ДИ 5–30). Кроме того, определение уровня С-реактивного белка на третьи сутки послеродового периода клинически информативно, о чем свидетельствует показатель стандартизированного размера эффекта $SES = 1,4$ ($p = 6 \cdot 10^{-14}$). Это подтверждают результаты ROC-анализа: численное значение клинической значимости (показатель AUC) — 0,89 (ДИ 0,81–0,93), поэтому определение С-реактивного белка характеризуется высокой клинической информативностью.

Заключение. Определение С-реактивного белка на третьи сутки послеродового периода клинически информативно. Повышение уровня С-реактивного белка более 60 мг/мл служит предиктором развития послеродового эндометрита с чувствительностью 79 % и высокой степенью вероятности (93 %).

■ **Ключевые слова:** послеродовой период; гнойно-септические осложнения после родов; прогнозирование эндометрита; С-реактивный белок.

CLINICAL VALUE OF C-REACTIVE PROTEIN LEVEL IN PREDICTING THE DEVELOPMENT OF POSTPARTUM ENDOMETRITIS

© T.V. Batrakova, I.E. Zazerskaya, T.V. Vavilova, V.N. Kustarov

V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

For citation: Batrakova TV, Zazerskaya IE, Vavilova TV, Kustarov VN. Clinical value of C-reactive protein level in predicting the development of postpartum endometritis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(2):5-14. <https://doi.org/10.17816/JOWD6925-14>

Received: February 12, 2020

Revised: March 24, 2020

Accepted: April 13, 2020

■ **Hypothesis/aims of study.** In the Russian Federation, postpartum septic complications are third among the causes of maternal mortality, along with obstetric bleeding and preeclampsia. A wide range of methods for predicting postpartum endometritis has been proposed. However, none of these methods has sufficient clinical efficacy. The lack of information and the lack of clear criteria highlight the difficulties in the early diagnosis and prognosis of postpartum endometritis. The aim of this study was to evaluate the role of C-reactive protein (CRP) in the prediction of postpartum endometritis in puerperas with a high risk of developing septic complications.

■ **Study design, materials and methods.** The study included 135 puerperas, who were retrospectively divided into two groups. The main group consisted of women with developed postpartum endometritis ($n = 72$), and the comparison group comprised individuals with physiological course of the postpartum period ($n = 63$). Serum CRP levels were determined for all puerperas on days 1 and 3 of the postpartum period using the immunoturbidimetric method.

■ **Results.** On day 1 of the postpartum period, the diagnostic threshold value for CRP levels was 69 mg / ml. The sensitivity and specificity of the method were low: 62% (95% CI 50–74) and 65% (95% CI 51–76), respectively. The predictability at a CRP level above 69 mg / ml was 67% (95% CI 54–77). Thus, in puerperas on day 1 of the postpartum period at a CRP level above 69 mg / ml, the probability of developing postpartum endometritis was 67%, the chances of developing postpartum endometritis being extremely low, increasing by 1.76 times. There were no statistically significant differences when comparing CRP levels in the study groups of puerperas on day 1 of the postpartum period. On day 3 of the postpartum period, CRP level was significantly higher in the main group of puerperas — 148 mg / ml (95% CI 126–171), and in the comparison group — 43 mg / ml (95% CI 38–49) ($p = 6 \times 10^{-14}$). On the 3rd day of the postpartum period, the diagnostic threshold value for CRP levels was 60 mg / ml. The sensitivity of the method was moderate — 79% (95% CI 68–86), the specificity of the method being high — 93% (95% CI 85–98). The predictability at a CRP level above 60 mg / ml was 93% (95% CI 84–96). Thus, in postpartum women on day 3 of the postpartum period at a CRP level above 60 mg / ml, the probability of developing postpartum endometritis was 93%, with the chances of developing postpartum endometritis increased by 10 times (95% CI 5–30). In addition, determining CRP level on day 3 of the postpartum period is clinically informative, as evidenced by the standardized effect size (SES) equal to 1.4 ($p = 6 \times 10^{-14}$). This is confirmed by the ROC analysis data: the clinical significance value (AUC indicator) was 0.89 (CI 0.81–0.93), according to which CRP determination is evaluated as a method with high clinical informativity.

■ **Conclusion.** The determination of CRP on day 3 of the postpartum period is a clinically informative method. An increase in CRP level above 60 mg / ml is a predictor of postpartum endometritis with a sensitivity of 79% and a high probability (93%).

■ **Keywords:** postpartum period; postpartum infections; prognosis of endometritis; C-reactive protein.

Введение

Гнойно-воспалительные заболевания остаются одной из актуальных проблем современного акушерства [1–7]. Внедрение в акушерскую практику более полувека назад антибиотиков способствовало резкому снижению частоты послеродовых инфекционных заболеваний. Однако в последнее десятилетие во всем мире отмечают рост послеродовых инфекций [2–4]. Частота послеродовых инфекционных заболеваний варьирует в связи с отсутствием унифицированных критериев диагностики и колеблется в пределах от 2 до 10 % [1, 2, 6]. Чаще

инфекционные осложнения развиваются после операции кесарева сечения и достигают 20 % [1, 3, 4, 6, 8]. В Российской Федерации септические осложнения в послеродовом периоде занимают третье место среди причин материнской смертности наряду с акушерскими кровотечениями и преэклампсией [9]. Росту гнойно-септической патологии способствует ряд факторов: тяжелая экстрагенитальная патология беременных, индуцированная беременность, хирургическая коррекция невынашивания беременности, изменение характера микрофлоры и пр. [1, 7, 10].

Таблица 1 / Table 1

Критерии (индикаторы) оценки качества медицинской помощи, оказанной пациентке с сепсисом и септическим шоком**Criteria (indicators) for assessing the quality of medical care provided to a patient with sepsis and septic shock**

| № | Критерии качества | Уровень достоверности доказательств | Уровень убедительности рекомендаций |
|---|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 6 | Измерен уровень С-реактивного белка и/или прокальцитонина в час (да/нет) | A | I |

В связи с широким и не всегда обоснованным применением антибиотиков широкого спектра действия появились штаммы бактерий, обладающие множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам. Произошла селекция с исчезновением более слабых, менее устойчивых к неблагоприятным условиям микроорганизмов и накоплением в клиниках антибиотикоустойчивых видов и штаммов [6, 8]. Отрицательную роль в предупреждении послеродовых инфекционных заболеваний играет создание крупных акушерских стационаров: концентрация беременных, родильниц и новорожденных, в силу физиологических особенностей подверженных инфицированию, повышает риск возникновения гнойно-септических осложнений [5, 11–13]. Одним из факторов, способствующих увеличению инфекционных осложнений в акушерской практике, является широкое применение инвазивных методов диагностики (фетоскопия, амниоцентез, кордоцентез, прямая электрокардиография плода, внутриматочная токография), внедрение в практику оперативных пособий у беременных (хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности при невынашивании беременности) [3, 4, 8, 11, 12]. Ранняя диагностика инфекционных осложнений также затруднена в связи со значительным распространением стертых форм и с поздней манифестацией клинических проявлений [6, 14].

Изучение содержания белков острой фазы целесообразно для оценки риска развития и выраженности течения патологического процесса в послеродовом периоде [4, 15]. К наиболее часто используемым лабораторным маркерам воспаления относят С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин и пресепсин [3, 4, 13, 16, 17]. Стоит отметить, что прокальцитонин, несмотря на высокую чувствительность и специфичность, в Клинических рекомендациях по начальной терапии сепсиса и септического шока в акушерстве (2018) используется только как диагностический критерий уже развившегося синдрома системной воспалительной реакции

с целью прогнозирования его тяжести, а также как один из критериев в решении вопроса о гистерэктомии и отмены антибактериальной терапии (уровень В-IIa) [3–4, 7, 16]. Кроме того, прокальцитонин и СРБ являются критериями оценки качества медицинской помощи, оказанной пациентке с сепсисом и септическим шоком, обладающие одинаковыми уровнями достоверности доказательств и убедительности рекомендаций [7] (табл. 1).

Пресепсин применяют в диагностике сепсиса только как предиктор исхода и тяжести воспалительной реакции, он не входит в клинический протокол по начальной терапии сепсиса и септического шока и в настоящее время находится на стадии доработки [4, 7, 10, 11, 13]. При этом у пресепсина не установлен уровень достоверности и класс рекомендаций. С-реактивный белок относят к «главным» белкам острой фазы воспаления у человека, так как его уровень возрастает очень быстро (в первые 6–8 ч) и значительно (в 20–100 раз) [3]. С-реактивный белок известен уже более 100 лет и прошел путь от полуколичественного до высокоточного определения, являясь золотым стандартом — маркером воспаления.

Среди авторов отсутствует единое мнение о сроках определения уровня СРБ после родов в качестве провоспалительного маркера с целью ранней диагностики инфекционных осложнений [2]. По данным некоторых авторов, у здоровых родильниц умеренное повышение уровня СРБ происходит к третьим суткам послеродового периода, а у родильниц с эндометритом — в доклинической стадии появления симптомов заболевания, что прогностически считают неблагоприятным и ранним признаком заболевания, прямо коррелирующим с тяжестью его течения. Однако сроки определения СРБ и нормы его содержания в сыворотке крови у родильниц авторы не указывают [1]. В другом исследовании выявлено, что повышение уровня СРБ у больных с подозрением на сепсис и отсутствие его снижения в течение 120 ч связано с повышенным риском неблагоприятного

исхода. Кроме того, динамика повышения уровня СРБ при сепсисе коррелирует с тяжестью течения септического процесса и дисфункцией систем и органов [3]. Значимость СРБ как одного из предикторов развития гнойно-септических осложнений неоспорима, и в связи с неоднозначностью данных литературы необходимо дальнейшее изучение этого вопроса.

Цель — оценить клиническую информативность определения уровня СРБ в прогнозировании развития послеродового эндометрита.

Материалы и методы

В исследование включены 135 родильниц с высоким риском развития гнойно-септических осложнений, которых ретроспективно разделили на две группы: основную — родильницы с развившимся послеродовым эндометритом ($n = 72$) и сравнения — родильницы с физиологическим течением послеродового периода ($n = 63$).

Диагноз «послеродовой эндометрит» формировали в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) и выставляли согласно критериям диагностики послеродового эндометрита, сформулированным в клинических рекомендациях «Гнойно-воспалительные заболевания и сепсис в акушерстве» Минздрава РФ (2015). Для диагностики послеродового эндометрита достаточно двух критериев из следующих:

- 1) повышение температуры тела (38°C и выше);
- 2) болезненность матки при пальпации;
- 3) выделения из половых путей с неприятным запахом;

4) умеренное кровотечение из половых путей.
Критерии включения в основную группу:

- 1) факторы риска развития гнойно-септических осложнений;
- 2) информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- 1) физиологическое течение послеродового периода;
- 2) другие гнойно-септические осложнения послеродового периода без эндометрита (инфекция области хирургического вмешательства, лактационный мастит).

Критерии исключения:

- 1) экстрагенитальная патология в состоянии декомпенсации;
- 2) применение глюкокортикостероидов в период беременности и в послеродовом периоде;
- 3) отказ от участия в исследовании.

За всеми родильницами осуществляли ежедневное наблюдение до момента выписки из стационара, оценивали общее состояние, учитывали жалобы, выявляли и фиксировали в истории родов признаки синдрома системной воспалительной реакции. На первые сутки после родов оценивали анамнез родильниц, анализировали течение беременности и родов, а также получали информированное согласие на участие в исследовании. Всем родильницам на первые и третьи сутки послеродового периода определяли уровень СРБ в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом (автоматический биохимический анализатор Vitros 350, Франция, реактивы Johnson & Johnson, Великобритания).

Средний возраст родильниц в основной группе составил 31,3 года (ДИ 30,0–32,1), в группе сравнения — 31,2 года (ДИ 30,3–32,1) ($p = 0,96$). В основной группе первобеременные пациентки составили 46 % (33 родильницы), в группе сравнения — 36 % (46 родильниц). Доля повторнобеременных пациенток в основной группе составила 54 % (39 родильниц), в группе сравнения — 63 % (80 родильниц) ($p = 0,2$). В исследуемых группах беременность завершилась срочными родами у 76 % родильниц основной группы и 66 % родильниц группы сравнения. По данным соматического, акушерско-гинекологического анамнеза, а также по течению настоящей беременности и родов группы родильниц статистически значимо не отличались (табл. 2). Все родильницы, вступившие в исследование, имели отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез.

В основной группе родильницы родоразрешены путем операции кесарева сечения в 2,4 раза чаще по сравнению с группой здоровых родильниц: 48 родильниц основной группы (65 %; 95 % ДИ 55–75) и 34 родильницы группы сравнения (27 %; 95 % ДИ 20–35) ($OR = 2,4$, $OШ = 5,0$, $p = 3 \cdot 10^{-8}$). При этом частота операций кесарева сечения, выполненных в плановом порядке, различалась в группах статистически незначимо: 11 родильниц в основной группе (15 %; 95 % ДИ 7–28) и 11 родильниц в группе сравнения (9 %; 95 % ДИ 4–16). Доля операций кесарева сечения, выполненных в экстренном порядке, была статистически значимо выше в основной группе — 37 родильниц (51 %; 95 % ДИ 37–66). В группе сравнения операция кесарева сечения проведена 23 родильницам (18 %; 95 % ДИ 11–28) ($p = 10^{-7}$). Родоразрешение

Таблица 2 / Table 2

Частота факторов риска развития гнойно-септических осложнений в исследуемых группах родильниц
Frequency of risk factors for purulent-septic complications in the study groups

| Фактор риска | Основная группа (n = 72) | Группа сравнения (n = 63) |
|---|-----------------------------|------------------------------|
| Экстрагенитальная патология | 62 (86,1 %) | 63 (100 %) |
| <i>Гинекологическая патология</i> | | |
| Хронические урогенитальные инфекции | 35 (48,6 %) | 33 (48 %) |
| Воспалительные заболевания органов малого таза | 11 (15,3 %) | 6 (9 %) |
| Аборты | 27 (37,5 %) | 29 (46 %) |
| Бесплодие | 16 (22 %) | 14 (22 %) |
| <i>Осложнения беременности</i> | | |
| Угроза прерывания беременности | 29 (40,3 %) | 19 (30,1 %) |
| Истмико-цервикальная недостаточность | 12 (16,7 %) | 7 (11,1 %) |
| Гестационный сахарный диабет | 16 (22,2 %) | 13 (20,5 %) |
| Гестационный пиелонефрит | 2 (2,7 %) | 3 (4,8 %) |
| Бессимптомная бактериурия | 7 (9,7 %) | 3 (4,8 %) |
| <i>Осложнения родов</i> | | |
| Преждевременные роды | 17 (23,6 %) | 16 (25,3 %) |
| Преждевременное излитие околоплодных вод | 21 (29,2 %) | 21 (33,3 %) |
| Длительный безводный период | 11 (16 %) | 15 (23 %) |
| Хориоамнионит | 10 (13,9 %) | 11 (17,4 %) |
| Кесарево сечение | 48 (65 %) | 17 (27 %)* |
| Технические особенности при выполнении кесарева сечения | 25 (35 %) | 2 (6 %)* |
| Оперативные вмешательства в родах | 16 (22 %) | 34 (54 %)* |

Примечание: * статистически значимые различия.

путем операции кесарева сечения повышалось риск развития послеродового эндометрита в 5 раз. Не менее важную роль в развитии послеродового эндометрита играли технические особенности выполнения операции кесарева сечения (длительность операции более часа, дополнительный хирургический гемостаз, перевязка восходящих маточных артерий, расширение объема операции). Технические сложности, возникшие в ходе операции кесарева сечения, в 5,8 раза чаще встречались у родильниц основной группы: 25 родильниц в основной группе (35 %; 95 % ДИ 25–46) и 8 родильниц в группе сравнения (6 %; 95 % ДИ 3–12) (ОР = 5,8, ОШ = 7,5, $p = 3 \cdot 10^{-7}$), что повышало риск развития послеродового эндометрита в 7,5 раза. Частота хориоамнионита, а также длительного безводного периода статистически значимо не отличалась в группах родильниц.

В основной группе клинические проявления эндометрита после самопроизвольных родов зарегистрированы на 4,8 сутки (95 % ДИ 4,5–5,1), после родоразрешения путем операции кесарева сечения — на 3,4 сутки (95 % ДИ 2,3–4,0) ($p = 10 \cdot 10^{-7}$), на фоне хориоамнионита в родах — на 4,4 сутки (95 % ДИ 3,4–5,4) ($p = 0,28$).

Симптом температурной реакции (более 38 °С и выше) наблюдался у 54 родильниц (75 %), болезненность при пальпации матки выявлена у 54 (75 %), патологический характер лохий отмечен у 60 (83 %). Все три диагностических критерия послеродового эндометрита зафиксированы у 39 родильниц (54 %), у 33 родильниц (46 %) диагноз был поставлен по двум критериям.

У 41 родильницы основной группы (60 %) обнаружен изолированный эндометрит, у 31 родильницы (40 %) — эндометрит в сочетании

с другими гнойно-септическими осложнениями. В совокупности с послеродовым эндометритом у 9 родильниц развилась инфекция области хирургического вмешательства (инфильтраты швов промежности, передней брюшной стенки после операции кесарева сечения, серомы послеоперационных швов), у 8 родильниц зарегистрированы гематомы таза, у 11 родильниц — подпапоневротические гематомы. Кроме того, у 7 женщин (23 %) послеродовой эндометрит осложнился развитием тяжелых форм гнойно-септических заболеваний: сепсисом у 3 родильниц, пельвиоперитонитом у 2, параметритом у 2.

Клиническую информативность метода оценивали путем расчета показателя стандартизованного размера эффекта (SES), а также с помощью ROC-анализа. Основными показателями качества и информативности диагностического теста были чувствительность, специфичность, отношение правдоподобий и предиктивность. Для всех показателей вычисляли 95 % доверительный интервал (ДИ).

Результаты

На первые сутки послеродового периода диагностическое пороговое значение СРБ у родильниц составило 69 мг/мл. Чувствительность и специфичность метода на первые сутки послеродового периода были низкие — 62 % (95 % ДИ 0,5–0,74) и 65 % (95 % ДИ 0,51–0,76) соответственно. Прогностичность при уровне СРБ выше 69 мг/мл также была невысокой и составляла 67 % (95 % ДИ 54–77): у родильниц на первые сутки послеродового периода при уровне СРБ выше 69 мг/мл вероятность развития эндометрита составляла 67 %. Кроме того, показатель отношения правдоподобий

для диагностического уровня СРБ составил 1,76, то есть шансы развития эндометрита у родильниц на первые сутки послеродового периода при уровне СРБ выше 69 мг/мл повышаются в 1,76 раза (95 % ДИ 1,2–2,58) и согласно критериям шкалы вербальной интерпретации отношения правдоподобий оцениваются как крайне низкие.

Таким образом, на первые сутки послеродового периода определение СРБ не обладает диагностической ценностью.

На третьи сутки послеродового периода диагностическое пороговое значение СРБ составило 60 мг/мл. Чувствительность метода умеренная — 79 % (95 % ДИ 68–86), специфичность высокая — 93 % (95 % ДИ 85–98). Прогностичность при уровне СРБ выше 60 мг/мл составила 93 % (95 % ДИ 84–96): у родильниц на третьи сутки послеродового периода при уровне СРБ выше 60 мг/мл вероятность развития эндометрита равнялась 93 %. Показатель отношения правдоподобий для диагностического уровня СРБ составил 12,5, то есть шансы развития эндометрита у родильниц на третьи сутки послеродового периода при уровне СРБ выше 60 мг/мл повышаются в 12,5 раза (95 % ДИ 5–30) и согласно критериям шкалы вербальной интерпретации отношения правдоподобий оцениваются как умеренные и клинически значимые (табл. 3).

Таким образом, на третьи сутки послеродового периода определение СРБ обладает клинической информативностью и высокой прогностичностью.

При сравнении уровня СРБ у родильниц в исследуемых группах на первые сутки послеродового периода статистически значимых

Таблица 3 / Table 3

Оценка диагностической информативности уровня С-реактивного белка в динамике Assessment of diagnostic informational content of C-reactive protein level in dynamics

| Показатель | Первые сутки послеродового периода | Третьи сутки послеродового периода |
|---|--------------------------------------|------------------------------------|
| Диагностический пороговый уровень, мг/мл | 69 | 60 |
| Чувствительность, % | 50 ⁶² ₇₄ | 68 ⁷⁹ ₈₆ |
| Специфичность, % | 51 ⁶⁵ ₇₆ | 85 ⁹³ ₉₈ |
| Прогностичность, % | 54 ⁶⁷ ₇₇ | 84 ⁹³ ₉₆ |
| Отношение правдоподобий при уровне С-реактивного белка выше диагностического, LR [+]* | 1,20 ^{1,76} _{2,58} | 5 ^{12,5} ₃₀ |

Примечание: * отношение правдоподобий для положительного результата диагностического теста (LR [+]), показывает, во сколько раз вероятность (шансы) развития заболевания больше вероятности его отсутствия. 95 % ДИ указан в виде подстрочных индексов.

Таблица 4 / Table 4

Содержание С-реактивного белка у рожениц исследуемых групп на третьи сутки послеродового периода
C-reactive protein levels in the study groups on day 3 of the postpartum period

| Показатель | Основная группа рожениц (n = 72) | Группа сравнения (n = 63) | SES | p |
|--------------------|-------------------------------------|------------------------------|-------------|--------------------|
| С-реактивный белок | 126 148 171 | 38 43 49 | 1,0 1,4 1,8 | $6 \cdot 10^{-14}$ |

Примечание. SES — стандартизированный размер эффекта. 95 % ДИ указан в виде подстрочных индексов.

отличий обнаружено не было. На третьи сутки послеродового периода уровень СРБ был статистически значимо выше у рожениц в основной группе. У пациенток основной группы уровень СРБ на третьи сутки после родов составил 148 мг/мл (95 % ДИ 126–171), а у пациенток группы сравнения — 43 мг/мл (95 % ДИ 38–49) ($SES = 1,4$; $p = 6 \cdot 10^{-14}$) (табл. 4).

У пациенток основной группы уровень СРБ варьировал в зависимости от тяжести течения послеродового эндометрита. Так, в подгруппе рожениц с изолированным эндометритом ($n = 41$) уровень СРБ на первые сутки послеродового периода составил 110 мг/мл (95 % ДИ 86–110), в подгруппе рожениц с эндометритом в сочетании с другим гнойно-септическим осложнением ($n = 27$) — 100 мг/мл (95 % ДИ 67–134), в подгруппе рожениц с эндометритом в совокупности с двумя и более гнойно-септическими осложнениями, в том числе с тяжелыми формами (сепсис, параметрит, пельвиоперитонит), — 240 мг/мл (95 % ДИ 112–350), при этом максимальное значение достигало 350 мг/мл. Уровень СРБ в подгруппе пациенток с тяжелыми формами гнойно-септических заболеваний на первые сутки послеродового периода был статистически значимо выше по сравнению с таковым в двух других подгруппах ($p = 10^{-4}$, $p = 0,003$, $SES = 3,02$). На третьи сутки послеродового периода уровень СРБ в подгруппе рожениц с изолированным эндометритом составил 146 мг/мл (95 % ДИ 119–174), в подгруппе рожениц с послеродовым эндометритом в совокупности с другим гнойно-септическим осложнением — 138 мг/мл (95 % ДИ 100–177), в подгруппе рожениц с эндометритом в совокупности с двумя и более гнойно-септическими осложнениями, в том числе с тяжелыми формами, — 237 мг/мл (95 % ДИ 173–280) и достигал максимального значения 320 мг/мл. При этом уровень СРБ статистически значимо не отличался в подгруппах пациенток на третьи сутки послеродового периода ($p = 0,95$; $p = 0,08$; $p = 0,05$), что не позволяет прогнозировать раз-

витие тяжелых гнойно-септических осложнений после родов.

Одним из наиболее значимых факторов риска развития послеродового эндометрита являются оперативные вмешательства в родах, в том числе операция кесарева сечения. Было выявлено, что кесарево сечение статистически значимо не влияет на уровень СРБ. Так, на первые сутки послеродового периода у рожениц основной группы, родоразрешенных путем операции кесарева сечения, уровень СРБ составил 107 мг/мл, у рожениц после самостоятельных родов — 75 мг/мл ($p = 0,02$). На третьи сутки послеродового периода у пациенток основной группы, родоразрешенных путем операции кесарева сечения, уровень СРБ составил 103 мг/мл, у пациенток после самостоятельных родов — 97 мг/мл ($p = 0,75$).

Для подтверждения практической значимости и клинической информативности определения уровня СРБ на третьи сутки послеродового периода вычислен показатель стандартизированного размера эффекта: $SES = 1,4$ ($p = 6 \cdot 10^{-14}$) (рис. 1). Поскольку значение SES превышает

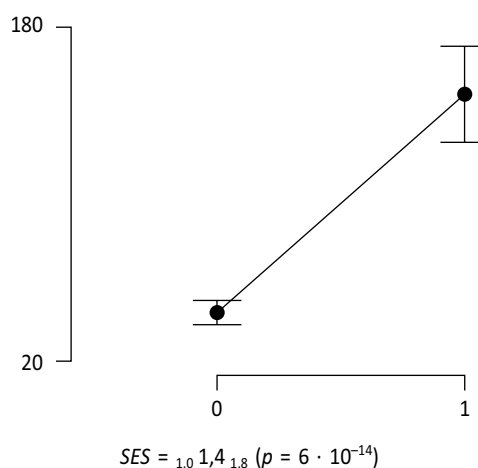


Рис. 1. Графический анализ уровня С-реактивного белка в группах рожениц на третьи сутки послеродового периода. 95 % ДИ указан в виде подстрочных индексов

Fig. 1. Graphical analysis of CRP levels in the study groups on day 3 of the postpartum period. The 95% CI is indicated as subscripts

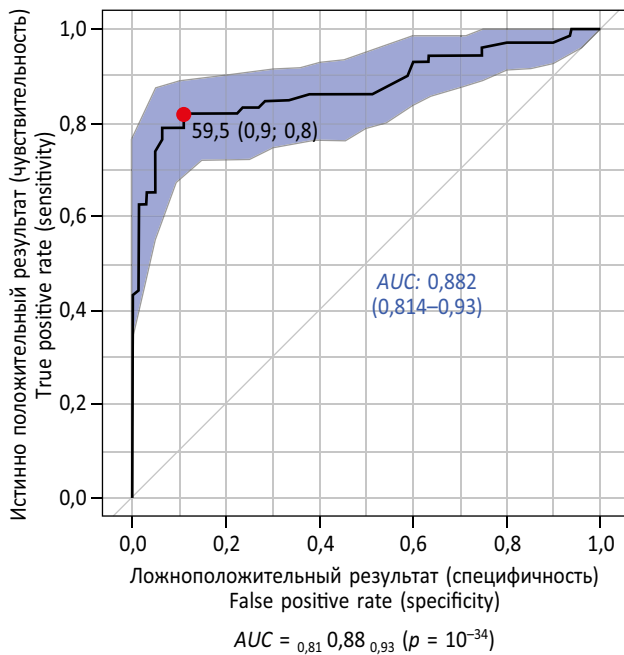


Рис. 2. ROC-анализ оценки клинической информативности уровня С-реактивного белка. 95 % ДИ указан в виде подстрочных индексов

Fig. 2. ROC analysis of the evaluation of clinical informativity of C-reactive protein level. The 95% CI is indicated as subscripts

клинически значимое пороговое значение 1, определение уровня СРБ можно интерпретировать как метод, характеризующийся высокой клинической значимостью и эффективностью.

Этот вывод также подтверждают результаты ROC-анализа (рис. 2). Численное значение клинической значимости (показатель AUC) составляет 0,88 (ДИ 0,81–0,93), поэтому определение СРБ можно считать клинически информативным.

Обсуждение результатов

Актуальность послеродовых гнойно-септических заболеваний, в том числе послеродового эндометрита, не вызывает сомнений. Идет поиск новых факторов риска развития послеродовых гнойно-септических осложнений, а также их комбинаций, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования. При анализе факторов риска было выявлено, что послеродовой эндометрит развивается на фоне отягощенного соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, что обуславливает более раннее появление клинических признаков: на 4,8 сутки после самопроизвольных родов и на 3,4 сутки после операции кесарева сечения [4, 7].

Наиболее значимым фактором риска развития гнойно-септических осложнений после

родов, по нашим данным, является операция кесарева сечения и некоторые технические особенности ее выполнения, что согласуется с данными других исследователей [6, 7, 10]. Путем операции кесарева сечения (преимущественно в экстренном порядке) статистически значимо чаще родоразрешены пациентки основной группы. Кесарево сечение, выполненное в экстренном порядке, повышает риск развития послеродового эндометрита в 5 раз. Технические сложности, такие как длительность операции более часа, дополнительный хирургический гемостаз, перевязка восходящих маточных артерий, расширение объема операции, повышают риск развития послеродового эндометрита в 7,5 раза.

В результате нашего исследования установлены пороговые диагностические значения СРБ на первые и третьи сутки послеродового периода — 69 и 60 мг/мл соответственно. В связи с этим у рожениц с высоким риском развития гнойно-септических осложнений содержание СРБ ниже указанного диагностического порогового уровня является нормой. В доступной литературе нормы содержания СРБ для послеродового периода не описаны. Выявлено, что на первые сутки послеродового периода определение уровня СРБ не обладает достаточной диагностической ценностью — чувствительность, специфичность и прогностичность метода низкие, что подтверждают данные других авторов [1, 3]. Кроме того, отсутствие статистически значимых различий уровней СРБ у пациенток в исследуемых группах на первые сутки послеродового периода связано с неспецифичностью СРБ: повышенный его уровень у рожениц обеих групп представляет собой адаптационную реакцию организма на родовой стресс, оперативное вмешательство и т. д., поэтому он не может использоваться в ранней диагностике послеродового эндометрита как предиктор. Тем не менее, несмотря на отсутствие статистически значимой разницы в уровнях СРБ в исследуемых группах рожениц на первые сутки послеродового периода и отсутствие необходимой диагностической ценности этого показателя, наши данные согласуются с данными других авторов: уровень СРБ выше 200 мг/мл (200–350 мг/мл) ассоциирован с развитием тяжелых форм гнойно-септических осложнений. Известно, что уровень СРБ в пределах 200–300 мг/мл характерен для тяжелых генерализованных инфекций и сепсиса [3]. На третьи сутки послеродового периода определение СРБ обладает умеренной чувствительно-

стью (79 %), высокими специфичностью (93 %) и предиктивностью (93 %).

Стоит отметить, что согласно многочисленным исследованиям, чувствительность прокальцитонинового теста составляет 80–85 %, пресепсина — 87–91 %. Специфичность СРБ на третьи сутки после родов, исходя из полученных нами результатов, сопоставима с таковой для прокальцитонинового теста (95 %) и пресепсина (98 %), по данным литературы, но эти воспалительные лабораторные маркеры не могут использоваться для рутинной диагностики вследствие их ограниченной доступности и высокой стоимости [3, 16]. В исследованиях ряда авторов описана более низкая чувствительность СРБ у рожениц (66 %), а также низкая диагностическая ценность СРБ в ранней диагностике послеродового эндометрита, особенно после кесарева сечения [1, 6]. Авторы утверждают, что вследствие неспецифичности и стремительного повышения уровня СРБ он не может быть применен как для ранней диагностики гнойно-септических осложнений, так и для дифференциальной диагностики. По данным настоящего исследования, на основании многолетнего опыта ранней диагностики и лечения послеродового эндометрита у рожениц с высоким риском развития инфекционных осложнений в условиях крупного перинатального центра родоразрешение путем операции кесарева сечения, а также оперативные вмешательства в родах (главным образом, ручное обследование полости матки) не влияют на уровень СРБ. Кроме того, по результатам статистического анализа определение уровня СРБ на третьи сутки послеродового периода достаточно информативно для того, чтобы использовать этот показатель в качестве предиктора развития послеродового эндометрита у рожениц с высоким риском гнойно-септических осложнений.

Заключение

Таким образом, определение СРБ на третьи сутки послеродового периода клинически информативно. Повышение уровня СРБ более 60 мг/мл является предиктором развития послеродового эндометрита с чувствительностью 79 % и высокой степенью вероятности (93 %).

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Анохова Л.И., Белокрыницкая Т.Е., Патеюк А.В., Кохан С.Т. Послеродовой эндометрит и его профилактика (обзор литературы) // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – № 4. – С. 6–13. [Anokhova LI, Belokrinitskaya TE, Pateyuk AV, Kokhan ST. Postnatal endometritis and its prevention (review of literature). *Science review. Medical science*. 2016;(4):6-13. (In Russ.)]
2. Батракова Т.В., Вавилова Т.В., Осипова Н.А. Роль острофазных белков в диагностике послеродового эндометрита (обзор литературы) // Гинекология. – 2016. – Т. 18. – № 1. – С. 37–39. [Batrakova TV, Vavilova TV, Osipova NA. Role of acute-phase proteins in postpartum endometritis diagnostics (review of literature). *Gynaecology*. 2016;18(1):37-39. (In Russ.)]. https://doi.org/10.26442/2079-5696_18.1.37-39.
3. Вельков В.В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. – М.: Диакон, 2015. – 117 с. [Vel'kov VV. Kompleksnaya laboratornaya diagnostika sistemnykh infektsiy i sepsisa: C-reaktivnyy belok, prokal'tsionin, presepsin. Moscow: Diacon; 2015. 117 p. (In Russ.)]
4. Начальная терапия сепсиса и септического шока в акушерстве. Клинические рекомендации (протоколы лечения) [интернет]. 2014. [Nachal'naya terapiya sepsisa i septicheskogo shoka v akusherstve. Klinicheskie rekomendatsii (protokoly lecheniya) [Internet]. 2014. (In Russ.)]. Доступ по: <https://www.critical.ru/consult/pages/init-threpy-sepsis.pdf>. Ссылка активна на 14.12.2019.
5. Бондаренко К.Р., Доброхотова Ю.Э., Новик М.Ю. Возможности профилактики поздних акушерских осложнений путем коррекции эндогенной микробиоты // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 3. – № 23. – С. 6–14. [Bondarenko KR, Dobrokhotova YE, Novik MU. Approaches in prevention of late pregnancy complications by correction of endogenous microbiota. *Medical alphabet*. 2017;3(23):6-14. (In Russ.)]
6. Газазян М.Г., Аджиева Д.Н. Снижение воспалительных осложнений при оперативном родоразрешении // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 8–10. [Gazazyan MG, Adzhieva DN. Decrease in inflammatory complications of operational delivery. *Modern problems of science and education*. 2015;(4):8-10. (In Russ.)]
7. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 6 февраля 2017 г. № 15-4/10/2-728. Септические состояния в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол лечения) [интернет]. [Letter from the Ministry of health of the Russian Federation № 15-4/10/2-728, dated 2017 February 6. Septicheskie sostoyaniya v akusherstve. Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya) [Internet]. (In Russ.)]. Доступ по: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/ag/031.pdf>. Ссылка активна на 14.12.2019.

8. Самойлова Т.Н., Кохно Н.И., Докудаева Д.Ш. Микробные ассоциации при послеродовом эндометрите // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2. – № 10. – С. 6–13. [Samoilova TE, Kokhno NI, Dokudaeva ShA. Mikrobnyye assotsiatsii pri poslerodovom endometrite. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye*. 2018;2(10):6-13. (In Russ.)]
9. Федеральная служба государственной статистики. Состояние здоровья беременных, рожениц, родильниц и новорожденных [интернет]. [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki. Sostoyaniye zdorov'ya beremennykh, rozhenits, rodil'nits i novorozhdennykh [Internet]. (In Russ.)]. Доступ по: <https://www.gks.ru/storage/mediabank/zdr3-2.xls>. Ссылка активна на 14.12.2019.
10. Albright CM, Mehta ND, Rouse DJ, Hughes BL. Sepsis in pregnancy: identification and management. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2016;30(2):95-105. <https://doi.org/10.1097/jpn.000000000000159>.
11. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
12. Nishida O, Ogura H, Egi M, et al. The Japanese clinical practice guidelines for management of sepsis and septic shock 2016 (J-SSCG 2016). *Acute Med Surg*. 2018;5(1):3-8. <https://doi.org/10.2199/jjsca.37.805>.
13. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet*. 2018;392(10141):75-87. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30696-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30696-2).
14. Armstrong BA, Betzold RD, May AK. Sepsis and septic shock strategies. *Surg Clin North Am*. 2017;97(6):1339-1379. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.07.003>.
15. Bowyer L, Robinson HL, Barrett H, et al. SOMANZ guidelines for the investigation and management sepsis in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2017;57(5):540-551. <https://doi.org/10.1111/ajo.12646>.
16. Biller K, Fae F, Germann R, et al. Wie verlässlich ist die bestimmung von procalcitonin als entzündungsmarker auf intensivstation? / How reliable is procalcitonin as an inflammatory marker? *J Lab Med*. 2011;35(6):343-348. <https://doi.org/10.1515/jlm.2011.058>.
17. World Health Organization [Internet]. Sexual and reproductive health. Statement on maternal sepsis. WHO reference number: WHO/RHR/17.02. Geneva: WHO; 2017. Available from: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/maternalsepsis-statement/en/.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Татьяна Валерьевна Батракова — аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Института медицинского образования. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-5710-9416>. SPIN-код: 3042-2856. **E-mail:** tatyana_shuranov@mail.ru.

Ирина Евгеньевна Зазерская — д-р мед. наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Института медицинского образования. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-4431-3917>. SPIN-код: 5683-6741. **E-mail:** zazerskaya@almazovcentre.ru.

Татьяна Владимировна Вавилова — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики лечебного факультета Института медицинского образования. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. SPIN-код: 9003-6455. **E-mail:** vavilova_tv@almazovcentre.ru.

Виталий Николаевич Кустаров — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Института медицинского образования. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** prof.kustarov@gmail.com.

Tatyana V. Batrakova — MD, Post-Graduate Student. The Department of Obstetrics and Gynecology, the Faculty of Medicine, the Institute of Medical Education, V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-5710-9416>. SPIN-code: 3042-2856. **E-mail:** tatyana_shuranov@mail.ru.

Irina E. Zazerskaya — MD, PhD, DSci (Medicine), the Head of the Department of Obstetrics and Gynecology. The Faculty of Medicine, the Institute of Medical Education, V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-4431-3917>. SPIN-code: 5683-6741. **E-mail:** zazerskaya@almazovcentre.ru.

Tatyana V. Vavilova — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, the Head of the Department of Laboratory Medicine and Genetics. The Faculty of Medicine, the Institute of Medical Education, V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. SPIN-code: 9003-6455. **E-mail:** vavilova_tv@almazovcentre.ru.

Vitaly N. Kustarov — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor. The Department of Obstetrics and Gynecology, the Faculty of Medicine, the Institute of Medical Education, V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** prof.kustarov@gmail.com.