

УДК 618.13-07

DOI 10.21685/2072-3032-2017-1-6

О. А. Бирючкова, О. П. Виноградова, А. Ф. Штах

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Аннотация.

Актуальность и цели. Цель работы – улучшить дифференциальную диагностику степени тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин.

Материалы и методы. Обследованы 40 женщин-доноров репродуктивного возраста (контрольная группа) и 90 пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ). Лабораторные методы исследования включали изучение уровней С-реактивного белка ультрачувствительного, фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, Д-димера.

Результаты. У больных с ВЗОМТ установлены прямые корреляционные связи между тяжестью заболевания и изменениями содержания в сыворотке крови Д-димера, фибриногена, растворимого фибрин мономерного комплекса, ультрачувствительного С-реактивного белка.

Выводы. В определении степени тяжести заболевания имеют диагностические значения уровни Д-димера (при легкой степени – от 83,5 до 159,5 нг/мл; при средней степени – от 159,6 до 418 нг/мл; при тяжелой степени – более 419 нг/мл), растворимых фибрин-мономерных комплексов (легкая степень – до 3,525 мг / 100мл; средняя степень – от 3,526 до 5,25 мг / 100 мл; тяжелая степень – более 5,26 мг / 100 мл) и фибриногена (при легкой степени – до 3,15 г/л; при средней степени – от 3,16 до 4,15 г/л; при тяжелой степени – более 4,16 г/л), а также ультрачувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови (при легкой степени – от 0,775 до 1,98 мг/л; при средней степени – от 1,99 мг/л до 3,56 мг/л; при тяжелой степени – более 3,56 мг/л).

Ключевые слова: ВЗОМТ, Д-димер, растворимые фибрин-мономерные комплексы, фибриноген, ультрачувствительный С-реактивный белок.

О. А. Biryuchkova, O. P. Vinogradova, A. F. Shtakh

IMPROVEMENT OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF SMALL PELVIC INFLAMMATORY DISEASE SEVERITY IN WOMEN OF CHILDBEARING AGE

Abstract.

Background. The aim of the work is to improve differential diagnostics of the small pelvic inflammatory disease severity degree.

Materials and methods. The authors examined 40 women, who formed a control group of donors, 90 patients with small pelvic inflammatory diseases (SPID). The

laboratory research included an analysis of organism's system inflammatory response by estimating ultra C-reactive protein, fibrinogen, D-dimer and Fibrin monomers soluble complex in the serum.

Results. There is a direct correlation between the disease severity and the values of the estimated blood markers.

Conclusions. When determining the disease severity degree the following indicators are of diagnostic significance: levels of D-dimer – for mild cases from 83,5 to 159,5 ng/ml; for middle cases – from 159,6 to 418 ng/ml, and for severe cases – over 419 ng/ml; Fibrin monomers soluble complex – for mild cases – up to 3,525 mg/100ml; for middle cases - from 3,526 to 5,25 mg/100ml; for severe cases – over 5,26mg/100ml ; fibrinogen – for mild cases – up to 3,15 g/l; for middle cases – from 3,16 to 4,15 g/l; for severe cases – over 4,16g/l; ultra C-reactive protein – for mild cases – from 0,775 to 1,98 mg/l; for middle cases – from 1,99 mg/l to 3,56 mg/l; for severe cases - over 3,56 mg/l.

Key words: Pelvic inflammatory disease (PID); system of hemostasis; markers of inflammation; inflammation degree criteria.

Введение

Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин (ВЗОМТ) занимают первое место в структуре гинекологической заболеваемости во всем мире. Больные этим заболеванием составляют 60–65 % амбулаторных и до 30 % среди стационарных больных. ВЗОМТ оказывают существенное влияние на здоровье миллионов женщин детородного возраста [1–3]. Однако частое отсутствие выраженных симптомов, разнообразие клинической картины не позволяют установить точную частоту и распространенность ВЗОМТ, а также затрудняют диагностику воспалительного процесса [4, 5]. Так, многие пациентки, страдающие воспалительными заболеваниями органов малого таза, либо не испытывают особых признаков и симптомов заболевания, либо не обращаются к врачу ввиду «легкого» течения заболевания [6]. В этих случаях воспалительные заболевания органов малого таза диагностируются при обследовании женщины по поводу бесплодия или в связи с появлением хронических тазовых болей [7].

К сожалению, несвоевременное или неадекватное лечение ВЗОМТ, как правило, приводит к хронизации процесса и является причиной не только бесплодия, но и внематочных беременностей, тазовых болей, которые, помимо ухудшения качества жизни, могут привести к инвалидизации женщин репродуктивного возраста [8].

На сегодня общепринятые рутинные методы лабораторного исследования имеют диагностическую ценность лишь у больных с выраженными клиническими проявлениями заболевания, тогда как при стертом течении их значимость невысока [9].

Целью исследования являлось изучение некоторых маркеров гемостаза (растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), Д-димер) и воспаления (фибриноген, ультрачувствительный С-реактивный белок) в дифференциальной диагностике ВЗОМТ.

1. Материалы и методы

Обследованы 130 женщин, 90 из которых обратились за помощью в медицинские учреждения г. Пензы (ГБУЗ «ПОДКБ им. Н. Ф. Филатова», ГБУЗ

«ГКБ СМП им. Г. А. Захарьина», ГБУЗ «Пензенский городской родильный дом», Отделенческая клиническая больница на ст. Пенза, ОАО «РЖД») в период с 2011 по 2015 г. по поводу воспалительных заболеваний органов малого таза (острого сальпингоофорита и обострения хронического сальпингоофорита – основная группа) и 40 женщин-доноров репродуктивного возраста (контрольная группа), обследованных на станции переливания крови.

Критериями включения в основную группу исследования с воспалительными заболеваниями органов малого таза служили анамнестические сведения (острое начало заболевания или наличие хронического воспалительного процесса гениталий в анамнезе), жалобы (боли в низу живота, повышенная температура тела, патологические выделения из половых путей, нарушение менструального типа, диспареуния, общая слабость), результаты общего и бимануального осмотров (тахикардия, увеличение придатков матки, болезненность при пальпации придатков матки, болезненные тракции за шейку матки), данные осмотра шейки матки в зеркалах (наличие признаков гнойно-воспалительного процесса), данные ультразвукового исследования (утолщенные, расширенные трубы, увеличенные гипэхогенные яичники, нередко с множеством фолликулов, скопление жидкости в Дугласовом пространстве), данные клинико-лабораторных исследований, свидетельствующие о наличии воспалительного процесса; фертильный возраст пациенток.

Критериями исключения из групп исследования были: нефертильный возраст; сочетание исследуемых нозологий с другими гинекологическими заболеваниями (миома матки и т.д.); воспалительный процесс придатков матки, возникший в послеродовом периоде; наличие экстрагенитальной патологии в стадии обострения или наличие заболеваний системы гемостаза; прием комбинированных оральных контрацептивов; самовольное прекращение обследования пациентками.

Лабораторное обследование включало:

1. Обследование по приказу Минздрава России от 01.11.2012 № 572Н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Дополнительные лабораторные методы исследования включали:

1. Изучение системного воспалительного ответа организма посредством определения белка острой фазы – С-реактивного белка ультрачувствительного (СРБ), фибриногена в сыворотке крови.

Для определения ультрачувствительного СРБ мы использовали иммуноферментный метод и набор реагентов А-9002 для количественного иммуноферментного определения ультрачувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови. Производитель ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ».

Определение содержания фибриногена проводили хронометрическим методом по Clauss с использованием набора реагентов для определения содержания фибриногена Фибриноген-теста, фирма-изготовитель «МБООИ Общество больных гемофилией НПО РЕНАМ», Россия. В норме содержание фибриногена составляет 1,8–4,0 г/л.

2. Анализ изменений системы гемостаза осуществляли путем изучения уровней растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), Д-димера.

Определение РФМК проводили с помощью набора реагентов для определения в плазме крови растворимых фибрин-мономерных комплексов фир-

мы «Технология стандарт», Россия. В нормальной плазме крови результат отрицательный. В норме содержание РФМК в плазме по количественному варианту методики составляет в среднем $3,38 \pm 0,02$ мг / 100 мл (или 3,38 мг%), с верхним пределом нормы 4,0 мг / 100 мл.

Определение уровня Д-Димера проводили с помощью иммуноферментного метода с использованием набора реагентов D-9120 «D-димер-ИФА-БЕСТ», ЗАО «Вектор-БЕСТ», Россия. При использовании набора реагентов «Д-Димер-ИФА-БЕСТ» концентрация Д-димера в плазме крови у 80 % здоровых доноров находилась в диапазоне 0–250 нг/мл, а у 97 % – в диапазоне 0–285 нг/мл.

Проводилась статистическая обработка полученных данных: выведение средней арифметической $\bar{X}$, величины стандартного отклонения S с установлением предела точности измерений, коэффициента вариации V .

Результаты обрабатывались статистически с помощью стандартного пакета прикладных программ (STATISTICA для Windows) на персональном компьютере Pentium IV. Достоверность различий оценивали при помощи t -критерия Стьюдента и непараметрических критериев Вальда – Вольфовица и Манна – Уитни, двухвыборочного критерия Колмогорова – Смирнова, теста Краскела – Уоллиса. Для оценки силы связи (корреляции) между показателями был проведен корреляционный анализ по Спирмену.

Кроме этого, с целью определения чувствительности и специфичности диагностических тестов был проведен ROC-анализ таких показателей, как Д-димер, РФМК, фибриноген (ФГ), ультраСРБ.

2. Результаты исследования

В табл. 1 приведен анализ зависимости показателей крови у больных с ВЗОМТ с различной степенью тяжести.

Таблица 1
Анализ зависимости показателей крови у больных с ВЗОМТ с различной степенью тяжести (корреляционный анализ по Спирмену – Spearman Rank)

Показатели гемостаза	Число наблюдений с различными степенями тяжести	Коэффициент корреляции R	Уровень p
ФГ, г/л	90	0,7440*	0,0001
УльтраСРБ	90	0,9351*	0,0001
РФМК, мг/100 мл	90	0,8472*	0,0001
Д-димер, нг/мл	90	0,8667*	0,0001

Примечание. * – статистически значимая корреляционная зависимость ($p < 0,05$).

На основании полученных данных мы разработали новые критерии оценки степени тяжести течения воспалительного процесса (табл. 2). Помимо общепринятых лабораторных критериев, включающих определение СОЭ, уровня лейкоцитов и лейкоцитарной формулы [10], С-реактивного белка, мы предлагаем использование таких показателей, как Д-димер, РФМК и ультраСРБ.

Проведенный ROC-анализ позволил выявить следующие пороговые значения переменных-предикторов:

1. Между легкой степенью тяжести заболевания и здоровыми женщинами:

- значения Д-димер $\geq 83,5$ характерны для пациенток с легкой степенью тяжести (чувствительность 100 % и специфичность 97,5 %);
- значения ультраСРБ $\geq 0,775$ характерны для пациенток с легкой степенью тяжести (чувствительность 72,2 % и специфичность 90,0 %).

2. Между легкой и средней степенями тяжести заболевания:

- при Д-димер $\geq 159,5$ характерна средняя степень тяжести заболевания (чувствительность 93,5 % и специфичность 97,2 %);
- при ФГ $\geq 3,15$ характерна средняя степень тяжести заболевания (чувствительность 83,9 % и специфичность 77,8 %);
- при РФМК $\geq 3,525$ характерна средняя степень тяжести заболевания (чувствительность 90,3 % и специфичность 80,6 %);
- при ультраСРБ $\geq 1,98$ характерна средняя степень тяжести заболевания (чувствительность 96,8 % и специфичность 97,2 %).

3. Между средней и тяжелой степенями тяжести заболевания:

- при Д-димер $\geq 418,0$ характерна тяжелая степень заболевания (чувствительность 84,0 % и специфичность 74,2 %);
- при ФГ $\geq 4,15$ характерна тяжелая степень тяжести заболевания (чувствительность 72,0 % и специфичность 87,1 %);
- при РФМК $\geq 5,25$ характерна тяжелая степень тяжести заболевания (чувствительность 84 % и специфичность 90,3 %);
- при ультраСРБ $\geq 3,55$ характерна тяжелая степень тяжести заболевания (чувствительность 100 % и специфичность 96,8 %).

Таблица 2

Дополнительные критерии диагностики
различных степеней тяжести ВЗОМТ

Критерии оценки	Д-димер, нг/мл	РФМК, мг/100мл	ФГ, г/л	УльтраСРБ
Легкая степень	120,44 $\pm$ 4,48	3,49 $\pm$ 0,04	2,90 $\pm$ 0,08	1,12 $\pm$ 0,08
Средняя степень	376,29 $\pm$ 44,60	4,37 $\pm$ 0,13	3,63 $\pm$ 0,10	2,81 $\pm$ 0,10
Тяжелая степень	1151,20 $\pm$ 237,24	5,96 $\pm$ 0,16	4,51 $\pm$ 0,16	6,85 $\pm$ 0,42
Уровень достоверности	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*

Примечание. * – статистически значимое различие (Mann-Whitney тест, $p < 0,05$).

Таким образом, опираясь на данные, полученные в ходе ROC-анализа, мы можем определить степень тяжести воспалительного процесса, используя такие параметры гемостаза, как фибриноген, ультраСРБ, РФМК и Д-димер.

Далее мы провели оценку диагностической ценности выбранных нами лабораторных тестов (табл. 3, 4).

Интерпретация результатов вычисления отношения правдоподобия (ОтП):

ОтП (+) более 10 или ОтП (–) менее 0,1 – основа для окончательного диагностического решения;

ОтП (+) от 5 до 10 или ОтП (–) от 0,1 до 0,2 – умеренные основания для диагностического решения;

ОтП (+) от 2 до 5 или ОтП (–) 0,5 до 0,2 – малые основания для изменения оценки вероятности болезни;

ОтП (+) и ОтП (–) 0,5 до 2 – почти не изменяет вероятность заболевания у пациента.

Таблица 3

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

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

Таблица 4

Результаты оценки диагностической ценности лабораторных тестов у пациенток со средней и тяжелой степенями тяжести

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

Благодаря отношению правдоподобия выявлено наличие достоверной разницы между вероятностью положительного результата теста у больных с различными степенями тяжести заболевания.

Таким образом, Д-димер и ультраСРБ – основа для окончательного диагностического решения при дифференциальной диагностики легкой и средней степеней тяжести ВЗОМТ.

Проведя оценку диагностической ценности лабораторных тестов у пациенток со средней и тяжелой степенями ВЗОМТ, мы выявили, что по индексу правдоподобия ультраСРБ – основа для окончательного диагностического решения; умеренные основания для диагностического решения – фибриноген, РФМК по положительному результату и РФМК по отрицательному результату.

В целом оценка диагностической ценности лабораторных тестов, таких как фибриноген, ультраСРБ, РФМК и Д-димер на основании критериев ГОСТ Р 53022.3 и ГОСТ Р 53022.4, показала, что данные тесты обладают высокой клинической чувствительностью, специфичностью, а также высокой предсказательной ценностью положительного результата и высокой диагностической эффективностью.

Заключение

Как было показано выше, ни клинические данные, ни результаты лабораторных исследований не могут претендовать на абсолютную точность, их объединение может скорее привести к правильному диагнозу, чем их использование по отдельности. Таким образом, для клиницистов следует рекомендовать для дифференциальной диагностики степеней тяжести ВОМТ в соответствии с критериями доказательной медицины использование таких показателей гемостаза, как Д-димер и ультраСРБ. Кроме того, целесообразно расширить диапазон критериев диагностики ВЗОМТ, включив в список обязательных лабораторных тестов фибриноген и РФМК.

Библиографический список

1. **Казачкова, Э. А.** Патогенез, клинко-морфологическая характеристика и лечение воспалительных заболеваний матки и придатков : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Казачкова Э. А. – Челябинск, 2000. – 48 с.
2. **Нур, J. M.** A refined estimate of the lifetime cost of pelvic inflammatory disease / J. M. Нур, E. W. Hook III, S. J. Goldie // Sex Transm Dis. – 2003. – Vol. 30. – P. 369–378.
3. **Jennings, R. T.** Gynecological and reproductive issues for women in space: a review / R. T. Jennings, E. S. Baker // Obstet. Gynecol. Surv. – 2000. – Vol. 55 (2). – P. 109–116.
4. **Долгов, В. В.** Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свирин. – М. : ТРИАДА, 2005. – 277 с.
5. **Луценко, Н. Н.** Кларитромицин в лечении урогенитальных микстинфекций / Н. Н. Луценко, П. В. Козлов // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 5. – С. 303–310.
6. **Лихачев, В. К.** Воспалительные заболевания женских половых органов. Практическая гинекология : руководство для врачей / В. К. Лихачев. – М. : Мед. информ. агентство, 2007. – 664 с.
7. Патологическая физиология / под ред. А. И. Воложина, Г. В. Порядина. – М. : МЕДпресс, 2000. – Т. 2. – 527 с.
8. Патофизиология / под ред. А. Д. Адо, М. А. Адо, В. И. Пыцкого, Г. В. Порядина, Ю. В. Владимирова. – М. : Триада – X, 2001. – 574 с.

9. **Haggerty, C. L.** Epidemiology, pathogenesis and treatment of pelvic inflammatory disease / C. L. Haggerty, R. B. Ness // *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* – 2006. – Vol. 4, № 2. – P. 235–247.
10. **Краснопольский, В. И.** О диагностике, тактике ведения и профилактике гнойных воспалительных заболеваний придатков матки / В. И. Краснопольский, С. Н. Буянова // *Акушерство и гинекология.* – 1990. – № 5. – С. 71–76.

References

1. Kazachkova E. A. *Patogenez, kliniko-morfologicheskaya kharakteristika i lechenie vospalitel'nykh zabolevaniy matki i pridatkov: avtoref. diss. d-ra med. nauk* [Pathogenesis, clinical-morphological characteristics and treatment of inflammatory diseases of uterus and appendages: author's abstract of dissertation to apply for the degree of the doctor of medical sciences]. Chelyabinsk, 2000, 48 p.
2. Hyp J. M., Hook III E. W., Goldie S. J. *Sex Transm Dis.* 2003, vol. 30, pp. 369–378.
3. Jennings R. T., Baker E. S. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2000, vol. 55 (2), pp. 109–116.
4. Dolgov V. V., Svirin P. V. *Laboratornaya diagnostika narusheniy gemostaza* [Laboratory diagnostics of hemostasis disorders]. Moscow: TRIADA, 2005, 277 p.
5. Lutsenko N. N., Kozlov P. V. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* [Russian medical journal]. 2004, no. 5, pp. 303–310.
6. Likhachev V. K. *Vospalitel'nye zabolevaniya zhenskikh polovykh organov. Prakticheskaya ginekologiya: rukovodstvo dlya vrachev* [Inflammatory diseases of female genital organs. Practical gynecology: guide for physicians]. Moscow: Med. inform. agentstvo, 2007, 664 p.
7. *Patologicheskaya fiziologiya* [Morbid physiology]. Eds. A. I. Volozhin, G. V. Poryadin. Moscow: MEDpress, 2000, vol. 2, 527 p.
8. *Patofiziologiya* [Morbid physiology]. Eds. A. D. Ado, M. A. Ado, V. I. Pytskiy, G. V. Poryadin, Yu. V. Vladimirov. Moscow: Triada – Kh, 2001, 574 p.
9. Haggerty C. L., Ness R. B. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 2006, vol. 4, no. 2, pp. 235–247.
10. Krasnopol'skiy V. I., Buyanova S. N. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology]. 1990, no. 5, pp. 71–76.

Бирючкова Ольга Александровна

акушер-гинеколог, Пензенская областная детская клиническая больница имени Н. Ф. Филатова (Россия, г. Пенза, ул. Бекешская, 43)

E-mail: iolgabox@yahoo.com

Biryuchkova Ol'ga Aleksandrovna

Obstetrician-gynecologist, Penza regional pediatric clinical hospital named after N. F. Filatov (43 Bekeshskaya street, Penza Russia)

Виноградова Ольга Павловна

доктор медицинских наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии, Филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Россия, г. Пенза, ул. Стасова, 8 А)

E-mail: o_vinogradova69@mail.ru

Vinogradova Ol'ga Pavlovna

Doctor of medical sciences, professor, sub-department of obstetrics and gynecology, branch of Russian Medical Academy of Continuous Vocational Education (8A Stasova street, Penza, Russia)

Штах Александр Филиппович

кандидат медицинских наук,
заведующий кафедрой акушерства
и гинекологии, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: alexstach@mail.ru

Shtakh Aleksandr Filippovich

Candidate of medical sciences, head
of sub-department of obstetrics
and gynecology, Medical Institute,
Penza, State University (40 Krasnaya
street, Penza, Russia)

УДК 618.13-07

Бирючкова, О. А.

Оптимизация дифференциальной диагностики степени тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста / О. А. Бирючкова, О. П. Виноградова, А. Ф. Штах // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2017. – № 1 (41). – С. 57–65. DOI 10.21685/2072-3032-2017-1-6