

© Е. В. Уткин

Кемеровская государственная медицинская академия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНУТРИКОСТНОГО ВВЕДЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИДАТКОВ МАТКИ

■ В настоящей работе представлен анализ результатов комплексной терапии 87 молодых женщин с осложненными формами острых воспалительных заболеваний органов малого таза с использованием внутрикостного введения антибиотиков. Проведена оценка эффективности внутрикостного введения антибиотиков в сравнении с традиционными методами.

■ **Ключевые слова:** сальпингоофорит; внутрикостное введение антибиотиков

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) продолжают занимать лидирующее положение в структуре гинекологической заболеваемости и являются наиболее частой причиной нарушения репродуктивного здоровья женщин, создавая тем самым основные медицинские, социальные и экономические проблемы во всем мире [2, 10, 12]. Каждое десятилетие вносит свои изменения в этиологические и клинические аспекты данной патологии. Увеличение частоты ВЗОМТ в последние годы непосредственно связано с повышением устойчивости патогенной микрофлоры к антибактериальным препаратам и снижением эффективности действия последних. Традиционный подход к ведению больных с ВЗОМТ, рекомендованный 20 лет назад, широко применяется во многих стационарах и сегодня. Стартовыми препаратами антибактериальной терапии в этом случае являются комбинации пенициллинов с аминогликозидами либо цефалоспорины 1-го поколения. Подобная схема лечения обеспечивает клинический эффект у 70–90 % больных. В то же время риску развития угрожающих жизни осложнений (образование абсцессов, прогрессирование пельвиоперитонита) с тяжелыми медицинскими, социальными и экономическими последствиями подвергаются 10–30 % женщин, у которых указанная терапия оказывается неэффективной [5]. Для предупреждения подобных осложнений необходима более «агрессивная» терапия [11]. Поэтому наиболее важная роль при лечении ВЗОМТ в современное время придается рациональной антибактериальной терапии [6]. Лечебный эффект применяемых антибиотиков зависит не только от высокой активности применяемого препарата и чувствительности к нему микроорганизма, но и от длительности сохранения его терапевтической концентрации в очаге воспаления. К сожалению, традиционные способы введения антибиотиков не создают в нем достаточно высоких и длительно действующих концентраций [3]. Кроме того, введенный внутримышечно или внутривенно препарат не проникает в необходимом количестве в лимфатическую систему и особенно в ближайшие от патологического очага сосуды и лимфатические узлы, что значительно уменьшает эффективность терапии. Отсутствие у многих больных с ВЗОМТ ожидаемого эффекта от проведения антибактериальной терапии, даже в случае чувствительности микрофлоры к применяемым препаратам, заставляет искать альтернативные пути их применения. Речь идет о таких способах введения лекарственных средств, с помощью которых они не только подводятся к очагу поражения, но и создают высокие и длительно действующие их концентрации в крови и лимфе. Хороший клинический эффект достигается при применении эндолимфатических, лимфотропных и лимфостимулирующих методов терапии, которые позволяют активно вмешиваться в течение воспалительного процесса и способствуют усилению барьерной функции лимфатических узлов, благодаря чему

создается препятствие на пути распространения инфекции [3]. Наибольший антибактериальный эффект при лимфогенном использовании, как показывают экспериментальные исследования, достигается с помощью эндолимфатического или лимфотропного введения антибиотиков, принадлежащих к группам цефалоспоринов, аминогликозидов и пенициллинов [9]. Одним из способов, позволяющих ввести антибиотики в очаг воспаления и в регионарные лимфатические узлы при заболеваниях органов малого таза, является их инфузия в крыло подвздошной кости [7]. Данный метод хорошо зарекомендовал себя при лечении воспалительных заболеваний органов брюшной полости [1], однако он не получил должного широкого распространения в гинекологии. Поэтому целью настоящей работы явилась оценка эффективности внутрикостного введения антибиотиков при терапии тяжелых форм ВЗОМТ у женщин.

Материал и методы

Лечение с использованием внутрикостного введения антибактериальных препаратов было проведено 87 пациенткам с тяжело протекающими ВЗОМТ. В частности, 48 больным с воспалительными заболеваниями придатков матки и вовлечением в патологический процесс брюшины малого таза, 14 — с гнойным сальпингитом, 12 — с острым метроэндометритом в сочетании с двухсторонним сальпингоофоритом, 7 — с tuboовариальными гнойными образованиями и 6 — с разлитым перитонитом в послеоперационном периоде. Средний возраст больных данной группы составил ($M \pm m$) $24,8 \pm 0,8$ лет. Средняя продолжительность от начала заболевания до поступления в стационар составила $3,5 \pm 0,4$ дня. При этом в первые трое суток от начала заболевания поступило большинство (70,2 %) больных. Наиболее часто (в 36,8 % случаев) заболевание развивалось сразу же после менструации, а наиболее частой причиной (24,6 %) развития деструктивных форм ВЗОМТ было длительное использование внутриматочной контрацепции (ВМК). Средняя продолжительность использования ВМК в случаях, осложнившихся развитием ВЗОМТ, составила $5,7 \pm 0,4$ лет. Основные причины, способствующие дебюту ВЗОМТ у больных данной группы, представлены на рисунке 1.

Состояние при поступлении у 67 (77,0 %) больных было расценено как средней степени тяжести, у 8 (9,2 %) — оно было тяжелым и только у 12 (13,8 %) — удовлетворительным. У всех 87 женщин наблюдалась выраженная температурная реакция, средние показатели которой составили — $38,0 \pm 0,1$ °C. Частота пульса составила $90,4 \pm 1,4$ уд. в мин. Все пациентки предъявляли



Рис. 1. Причины, способствовавшие развитию заболевания

жалобы на интенсивные боли в нижних отделах живота, а у 64 (73,6 %) были положительными перитонеальными симптомами. При проведении влагалищного исследования у большинства (49,4 %) пациенток матку и придатки во время первого осмотра пальпировать не удалось из-за напряжения передней брюшной стенки и резкой болезненности при пальпации, у 17 (19,5 %) — определялись болезненные tuboовариальные образования и у 27 (31,1 %) — придатки были инфильтрированы, без четких контуров и резко болезненны. При проведении бактериоскопического и бактериологического исследований наиболее часто в составе микробных ассоциаций присутствовали стафилококки (36,8 %), анаэробная флора встречалась в 18,5 % случаев, у 14,8 % больных этой группы определялась кишечная палочка, у 11,1 % — стрептококки, у 7,4 % — коринебактерии и в 3,7 % — синегнойная палочка и протей реттгери. В 9 случаях заболевание развилось на фоне бактериального вагиноза, а в 4 — вагинального кандидоза.

По данным УЗИ наиболее часто (67,8 %) у больных данной группы определялись осложненные формы ВЗОМТ (пиосальпинкс, пиовар, tuboовариальные образования), расширенные маточные трубы с повышенным уровнем звукопроводимости визуализировались у 19 (21,8 %) женщин, признаки сальпингоофорита в виде увеличения объема яичников, гипэхогенной их структуры, нечеткости наружных контуров и наличия в них кистозных включений выявлены у 76 (87,4 %), свободная жидкость в малом тазу определялась у 37 (42,5 %), а у 7 (8,0 %) были констатированы признаки эндометрита. Практически у всех больных данной группы констатирована болезненность при проведении трансвагинального УЗИ.

Всем пациенткам, помимо общепринятых лабораторных методов исследований, были проведены цитохимические методы — определение активности щелочной фосфатазы нейтрофильных

лейкоцитов (**ЩФН**) по Karlow, кислой фосфатазы лимфоцитов (**КФЛ**) по Goldberg и Barka и гликогена лимфоцитов (**ГЛ**) с помощью PAS-реакции по McManus [8], а также сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов (**СДГЛ**) по методу Р. П. Нарциссова. Кроме того, с помощью иммуноферментного набора BIOSERV Ovary-Antibody-ELISA (Германия), определялось содержание антиовариальных антител (**АОА**) в сыворотке крови. Анализ был основан на непрямом твердофазном иммуноферментном анализе. Содержание АОА контролировалось дважды: при поступлении пациентки в стационар и к моменту клинического выздоровления.

Всем пациенткам была проведена комплексная противовоспалительная терапия, включающая назначение антибактериальных и десенсибилизирующих препаратов, а также проведение инфузионной терапии. При этом всем 87 больным в комплекс лечения было включено внутрикостное введение антибиотиков. Антибиотик вводился во внутреннюю губу гребня крыла подвздошной кости поочередно с обеих сторон, либо со стороны преимущественной локализации воспалительного процесса. Количество внутрикостных инъекций (2–4) и интервалы между ними (от одного до двух дней) определялись общим состоянием больных и темпом исчезновения воспалительного процесса. Среднее количество внутрикостных инъекций одной пациентке составило — $2,8 \pm 0,1$.

Необходимо отметить, что успех внутрикостного введения лекарственных препаратов во многом зависит от иглы, с помощью которой производится костная пункция. К настоящему времени предложено большое количество игл для костных пункций, но большинство из них сложны по устройству либо не совсем удобны для применения. Наиболее удобной, по нашему мнению, является видоизмененная игла ЦИТО для внутрикостной анестезии (рис. 2), которая совмещает удобную для введения в кость конструкцию с прочным стилетом небольшого диаметра, который, однако, вполне достаточен для введения лекарственного раствора [4].

Пятнадцати молодым, не рожавшим пациенткам, у которых в области придатков определялись гнойные воспалительные образования, было дополнительно к этому проведено пункционное дренирование гнойных полостей через задний свод влагалища под контролем ультразвукового сканирования. При этом было удалено от 30 до 80 мл гноя и проведено промывание полости раствором хлоргексидина. При проведении бактериологического исследования полученного гнойного содержимого была выделена кишечная палочка. У трех больных потребовалось повторное проведение пункции придаткового образования через 1–2 дня.



Рис. 2. Видоизмененная игла ЦИТО

Учитывая полимикробную этиологию воспалительного процесса, тяжелое течение ВЗОМТ, необходимость быстрее купирования патологического процесса, 33 больным молодого возраста ($21,7 \pm 3,0$ лет), с нереализованной репродуктивной функцией, было применено внутрикостное введение сульперазона (цефоперазон 1 г + сульбактам 1 г), ингибиторозащищенного цефалоспорины широкого спектра действия, обладающего, в том числе, и антианаэробной активностью. Основным критерием назначения данной комбинации было тяжелое течение ВЗОМТ у молодых женщин. Из других антибиотиков для внутрикостного введения в 15 случаях (17,2 %) использовался клафоран, в 14 случаях (16,1 %) применялся гентамицин, в 12 (13,8 %) — цефазолин, в 9 (10,3 %) — ампиокс, в 3 (3,4 %) — ампициллин и еще в 1 (1,1 %) — оксациллин. В качестве второго этапа антибактериальной терапии использовался препарат, обладающий противохламидийным действием. С этой целью применялся фромилид по 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней.

Контрольную группу составили 30 пациенток с гнойными ВЗОМТ аналогичного возраста, которым проводилась традиционная консервативная терапия, без использования лимфогенных методик.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6.0», используя модель «Basic Statistic/Tables» по каждому признаку в сравниваемых группах. Определялись: средняя арифметическая величина (M), ошибка средней арифметической (m) и стандартное отклонение (δ). Достоверность разности между двумя средними показателями оценивалась с помощью параметрического t -критерия Стьюдента. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У всех больных при поступлении в стационар были констатированы характерные изменения показателей анализов крови. Средние показатели составили: количество лейкоцитов — $11,4 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$; э — $0,7 \pm 0,3 \%$, п — $6,1 \pm 0,6 \%$, с — $72,5 \pm 1,0 \%$, л — $14,9 \pm 0,9 \%$, м — $5,2 \pm 0,5 \%$; СОЭ — $21,6 \pm 1,4$ мм/час. Абсолютное количество лимфоцитов равнялось — $1492,0 \pm 96,1$. Нв крови составил — $116,1 \pm 1,6$ г/л. ЛИИ — $4,7 \pm 0,5$.

Показатели активности ЩФН составили $2,3 \pm 0,1$ усл. ед., а количество положительно реагирующих гранулоцитов — $99,3 \pm 0,2 \%$, то есть из популяции практически исчезли неактивные нейтрофилы. Активность КФЛ составила ($M \pm m$) $0,7 \pm 0,03$ усл. ед., а процент положительно реагирующих лимфоцитов — $35,3 \pm 0,5 \%$. Содержание гликогена в лимфоцитах равнялось — $0,6 \pm 0,04$ усл. ед. и $23,0 \pm 0,9 \%$. Активность СДГЛ, напротив, имела тенденцию к снижению в сравнении с контрольными показателями до $181,3 \pm 4,6$ усл. ед. и $638,0 \pm 24,5$ гранул, однако разница указанных показателей не имела статистической значимости ($p = 0,2337$ и $p = 0,1436$).

Среднее содержание АОА у обследованных пациенток превышало нормальные показатели ($N 0-10$ Е/мл) и составило ($M \pm m$) $12,1 \pm 0,5$ Е/мл.

Комплексная терапия с использованием внутрикостного введения антибиотиков довольно быстро приводила к улучшению общего состояния больных, уменьшению явлений интоксикации. После первого внутрикостного вливания лекарственного раствора все женщины отмечали значительное уменьшение или полное исчезновение болевого синдрома. После первой внутрикостной инъекции количество лейкоцитов достоверно ($p < 0,0001$) уменьшалось до $6,1 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$, а СОЭ до $11,8 \pm 1,2$ мм/час ($p = 0,000001$). Изменения претерпевала и формула крови, средние значения которой составили: э — $6,3 \pm 1,1 \%$, п — $1,5 \pm 0,2 \%$, с — $50,3 \pm 3,3 \%$, л — $33,7 \pm 1,8 \%$, м — $11,3 \pm 1,7 \%$. Абсолютное количество лимфоцитов составило — $1681,8 \pm 74,9$, однако данный показатель не имел статистически значимой разницы с исходным ($p = 0,1262$). При этом ЛИИ достоверно уменьшался до $1,1 \pm 0,2$ ($p < 0,00001$). На 5-е сутки лечения у всех больных нормализовалась температурная реакция. По завершении внутрикостных вливаний состояние у всех расценивалось как удовлетворительное.

К 10-му дню лечения показатели активности ЩФН снижались до $1,5 \pm 0,2$ усл. ед. ($p = 0,0001$) и до $87,3 \pm 3,4 \%$ положительно реагирующих гранулоцитов ($p = 0,000003$). Полученные показатели не имели статистически значимой разницы с контролем ($p = 0,5324$ и $p = 0,8955$). Показатели активнос-



Рис. 3. Изменение содержания антиовариальных антител при применении внутрикостного введения антибиотиков

ти КФЛ уменьшались до $0,4 \pm 0,1$ усл. ед. ($p = 0,0007$) и до $30,7 \pm 4,7 \%$ положительно реагирующих лимфоцитов, однако данный показатель не имел статистически значимой разницы с исходным ($p = 0,0987$). Полученные показатели активности КФЛ не имели статистически значимой разницы и с контролем ($p = 0,8480$ и $p = 0,1661$). Содержание ГЛ также уменьшалось к 10-му дню лечения до $0,3 \pm 0,01$ усл. ед. ($p = 0,000002$) и до $14,0 \pm 1,1 \%$ положительно реагирующих клеток ($p = 0,00001$), что не имело достоверной разницы с контрольными показателями ($p = 0,0816$ и $p = 0,4275$). Показатели активности СДГЛ имели тенденцию к увеличению до $197,2 \pm 10,8$ усл. ед. и $742,2 \pm 74,3$ гранул, однако полученные показатели не имели статистически достоверной разницы с исходными ($p = 0,1664$ и $p = 0,1670$). В то же время они соответствовали контрольным ($p = 0,4468$ и $p = 0,5130$). Таким образом, можно констатировать, что после завершения внутрикостных инъекций антибиотиков цитохимические показатели крови нормализовались. Указанные показатели оставались нормальными и к моменту клинического выздоровления.

Содержание АОА достоверно ($p < 0,0001$) уменьшалось по сравнению с исходными данными (рис. 3) и к моменту клинического выздоровления соответствовало нормальным показателям ($6,2 \pm 0,2$ Е/мл).

Клиническое выздоровление наступило у всех 87 больных, при этом средняя продолжительность лечения составила $14,0 \pm 0,5$ дня. Каких-либо осложнений, связанных с внутрикостным введением антибиотиков, ни у одной из пациенток зафиксировано не было.

На протяжении последующего года после проведенного стационарного лечения все 87 пациенток чувствовали себя удовлетворительно, они не предъявляли никаких жалоб и считали себя практически здоровыми. У 81 женщины полностью восстановил-

ся менструальный цикл, и у 9 из них наступила беременность. Для сравнения были прослежены отдаленные результаты лечения 30 пациенток с гнойными формами ВЗОМТ, которым проводилась традиционная консервативная терапия. Клиническое выздоровление также наступило у всех 30. В то же время содержание ГЛ у больных данной группы оставалось значительно выше, чем в контроле ($0,4 \pm 0,03$ усл. ед., $p = 0,0182$), и наблюдалось увеличение количества положительно реагирующих лимфоцитов до $20,4 \pm 1,7\%$, что было статистически достоверно выше, чем в контроле ($p = 0,0172$). Было также констатировано статистически значимое ($p = 0,0027$) увеличение содержания АОА, по сравнению с исходными показателями до $14,3 \pm 0,9$ Е/мл. При этом у пациенток с выраженными анатомическими изменениями в области придатков содержание АОА к моменту клинического выздоровления достигало $16,8\text{--}17,4$ Е/мл. Указанные обстоятельства требовали продолжения терапевтических мероприятий с использованием методов эфферентной терапии (плазмаферез) и после выписки пациенток из стационара.

Несмотря на проведение реабилитационных мероприятий, повторные эпизоды заболевания в течение года были зарегистрированы у 6 больных, а 4 потребовалось проведение повторных курсов стационарного лечения. Отметим наступление беременности в течение указанного срока 2 женщины, тогда как 3 обследовались и лечились по поводу бесплодия. При этом 14 из пациенток контрольной группы не считали себя здоровыми и отмечали дискомфортные явления после проведенной терапии.

Заключение

Целесообразность внутрикостного введения антибиотиков в комплексной терапии тяжелых ВЗОМТ заключается в быстром терапевтическом эффекте при малом числе повторных инъекций. Данный способ введения лекарственных препаратов позволяет создать высокие и длительно действующие концентрации антибиотика в очаге воспаления и в окружающих его тканях, в крови и в лимфе. Все это не только препятствует распространению патологического процесса, но и приводит к его регрессу, что сопровождается полным или почти полным выздоровлением. Данный способ введения антибиотиков может быть рекомендован к применению в комплексной терапии осложненных форм ВЗОМТ у молодых женщин, не реализовавших свою репродуктивную функцию.

Литература

1. Атясов Н. И. Вливания в венозное русло костей / Атясов Н. И. // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — 1991. — Т. 146, № 3. — С. 134–137.
2. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин / Краснополянский В. И., Серова О. Ф., Туманова В. А.

[и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2004. — Т. 3, № 3. — С. 26–29.

3. Зубарев П. Н. Эндолимфатическая и лимфотропная лекарственная терапия в абдоминальной хирургии / Зубарев П. Н., Синенченко Г. И., Курыгин А. А. — СПб.: Фолиант, 2005. — 224 с.
4. Кулаковский В. А. Игла для внутрикостных вливаний / Кулаковский В. А., Уткин Е. В., Косован Л. И. // Казанский мед. журнал. — 1984. — Т. 65, № 4. — С. 312.
5. Лечение гнойно-септических гинекологических заболеваний и их профилактика / Краснополянский В. И., Буянова С. Н., Щукина Н. А. [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2007. — Т. 7, № 1. — С. 63–68.
6. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: Руководство для практикующих врачей / Кулаков В. И., Серов В. Н., Абакарова П. Р. [и др.]. — М.: Литтерра, 2007. — 944 с.
7. Уткин Е. В. Анатомическое обоснование внутрикостного введения лекарственных препаратов при акушерско-гинекологической патологии / Уткин Е. В. // Ж. акуш. и жен. болезн. — 2002. — Т. LI, Вып. 4. — С. 27–31.
8. Хейхоу Ф. Г. Дж. Гематологическая цитохимия: пер. с англ. / Хейхоу Ф. Г. Дж., Кваглино Д.; пер. с англ. Е. В. Самочатовой; ред. Н. С. Кисляк. — М.: Медицина, 1983. — 320 с.
9. Экспериментально-клинические аспекты эндолимфатического применения антибиотиков / Щербакова Э. Г., Журавлева Т. П., Варакина Н. И. [и др.] // Патогенез хронического воспаления: тез. докл. Всесоюзного симпозиума. — Новосибирск, 1991. — С. 185–187.
10. Barrett S. A review on pelvic inflammatory disease / Barrett S., Taylor C. // Int. J. STD AIDS. — 2005. — Vol. 16, N 11. — P. 715–720.
11. Predictors of tuboovarian abscess in acute pelvic inflammatory disease / Halperin R., Svirsky R., Vaknin Z. [et al.] // J. Reprod. Med. — 2008. — Vol. 53, N 1. — P. 40–44.
12. Sweet R. L. Pelvic inflammatory disease / Sweet R. L., Wiesenfeld H. C. — London: Taylor Francis, 2006. — 173 p.

Статья представлена В. Ф. Беженарем
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

EFFICIENCY OF INTRAOSSEOUS INTRODUCTION OF ANTIBIOTICS AT TREATMENT OF PURULENT PELVIC INFLAMMATORY DISEASE

Utkin E. V.

■ **Summary:** In the present work the analysis of results of complex therapy 87 young women with the complicated forms of acute pelvic inflammatory diseases with use intraosseous introduction of antibiotics is submitted. The estimation of efficiency of intraosseous introduction of antibiotics in comparison with traditional methods is carried out.

■ **Key words:** salpingoophoritis; intraosseous introduction of antibiotics