

ID: 2012-11-257-A-1807

Оригинальная статья

Тарасенко Ю.Н.

## Оптимизация комплексного лечения послеродового эндометрита на основе использования локальной антимикробной терапии

*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета*

### Резюме

Стабильный уровень заболеваемости послеродовым эндометритом в течение последних лет, несмотря на современные достижения фармакологии и улучшение оснащения родильных домов, диктует необходимость поиска новых методик лечения заболевания. В результате проведенного исследования усовершенствована тактика ведения пациенток с послеродовым эндометритом на основе использования локальной санлирующей программы.

**Ключевые слова:** послеродовой эндометрит, локальная санация

### Введение

Гнойно-септические заболевания послеродового периода остаются одной из актуальных проблем современного акушерства во многих странах. Послеродовой эндометрит является наиболее распространенной формой послеродовой инфекции и вместе с тем одной из основных причин развития генерализованных форм инфекции, обуславливающих материнскую смертность [1,10,12]. Частота эндометрита после самопроизвольных физиологических родов составляет 1-5%, после патологических – 15-20%, после кесарева сечения – свыше 20% [3].

Использование антибиотиков при лечении инфекционной патологии в акушерстве позволило добиться снижения частоты тяжелых форм гнойно-воспалительных заболеваний, однако на современном этапе одной из центральных проблем антимикробной терапии стала антибиотикорезистентность [6]. В работах последних лет убедительно доказано, что послеродовой эндометрит представляет раневую инфекцию [7,8]. Поэтому наряду с общим лечением не менее важным является местное воздействие на очаг воспаления в матке. Использование современных препаратов для местного лечения на всех этапах комплексного лечения позволяет сократить сроки системной антимикробной терапии и избежать формирования резистентности микрофлоры к используемым системным антибиотикам [2].

Нарушения цитокинового профиля и антиоксидантной защиты, эндотоксикоз не всегда могут быть устранены традиционными лекарственными препаратами, поэтому важным представляется поиск немедикаментозных средств, обладающих выраженным иммуномодулирующим действием [11].

Большинство исследователей данной проблемы отмечают, что в современных условиях клиническое течение послеродового эндометрита, при сопоставлении с «доантибактериальной эрой», характеризуется абортивным течением, уменьшением выраженности общетоксических проявлений воспалительного процесса при сохранении местных симптомов, меньшей продолжительностью заболевания, редкой генерализацией [4,9].

В тоже время, несмотря на внедрение в акушерскую практику современных методов профилактики, широкое использование дополнительных лабораторных, инструментальных методов диагностики, разнообразие общих и местных воздействий при лечении послеродовых заболеваний, отчетливой тенденции к снижению их частоты не наблюдается [3], что диктует необходимость продолжения исследований в этом направлении.

**Цель:** повышение эффективности комплексного лечения послеродового эндометрита на основе использования локальной антимикробной терапии.

### Материал и методы

Нами было проведено обследование 133 родильниц. 98 пациенток были госпитализированы в гнойно-септическое отделение МУЗ 1 ГКБ с диагнозом «послеродовой эндометрит» (ПЭ) легкой и средней степени тяжести. Пациентки с ПЭ были разделены на две группы, в зависимости от метода лечения: основная группа – 50 родильниц, которым наряду с традиционным лечением, проводилось аспирационно-промывное дренирование (АПД) полости матки при помощи разработанного нами маточного наконечника (патент на изобретение №2429792 от 27.09.2011 г.) с использованием 0,01% раствора мирамистина и курс внутриматочной лазеротерапии (ВЛТ) №5-7; группа сравнения – 48 пациенток с ПЭ, получавших общепринятую терапию. Контрольная группа – 35 родильниц с физиологическим течением пуэрперия.

Всем пациенткам, помимо общеклинического обследования, соответствующего стандартам обследования беременных и родильниц, поступающих в стационар, проводились дополнительные исследования, включающие микробиологическое исследование образцов метроаспирата с определением чувствительности к антибиотикам, цитологическое исследование метроаспираатов.

Функциональные методы исследования (динамический УЗ - скрининг матки при помощи прибора «НІТАСНІ – 5500» с применением широкополосных, сверхвысокоплотных конвексных датчиков 3,5- 5,0 МГц и полостных датчиков 5,0 – 7,5 МГц, работающего в реальном масштабе времени, с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчиков).

С целью оценки эффективности проводимой терапии проводили определение показателей эндогенной интоксикации (МСМ, ЦИК, эндотоксин сыворотки крови).

Концентрацию МСМ в крови определяли экстракционно-спектрофотометрическим способом в модификации Н.И. Габриелян и соавт., 1985. Измерение проводили на спектрофотометре СФ-46 в УФ - свете при длине волны 254 нм и 280 нм. Уровень МСМ выражали в единицах, количественно равных показателям экстинкции.

Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в периферической крови проводили путем преципитации их в 4.16% р-ре полиэтиленгликоля и последующего фотометрирования на спектрофотометре. Содержание ЦИК выражается в единицах оптической плотности x 100.

Уровень общего эндотоксина определялся в сыворотке крови пациенток методом активированных частиц (МАЧ – Endotox spp.), разработанным в НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН (решение комитета по новым медицинским технологиям МЗ РФ от 24.03.2003г.), с помощью стандартных наборов. Чувствительность метода - до 4 пг/мл ЛПС E.Coli или Sal. typhi. Специфичность метода составляет 98,7 - 99,2%. Определение показателей эндогенной интоксикации осуществляли при поступлении до проведения комплексной терапии эндометрита и на 5-7 день проводимого лечения.

Стандартная терапия родильниц с эндометритом в обеих группах включала использование: антибактериальных препаратов широкого спектра действия в течение 5-7 дней (цефтриаксон в/м или в/в 2-4 г./сут., в сочетании с метронидазолом 500 мг. в/в 2 р/сут.); инфузионных сред (растворы глюкозы (5%), гидроксипропилированного крахмала (рефортан 6% или 10%), изотонический раствор (0,9% хлорида натрия) в суточной дозе до 1000-1500 мл по показаниям в зависимости от тяжести заболевания; утеротонических средств (окситоцин по 5 ЕД 2 раза в день в/м в сочетании с 2% раствором папаверина по 2 мл в течение 4-5 дней); вакуум - аспирации содержимого матки (при наличии расширенной полости матки более 15 мм при УЗИ); гистероскопии (при подозрении на наличие остатков плацентарной ткани по данным УЗИ); иммунокорригирующей терапии (ректальные суппозитории «Виферон» 1 млн. МЕ 2 раза в сутки 10 дней).

### Результаты

Анализ особенностей течения ПЭ в современных условиях показал, что в большинстве случаев отмечается поздняя манифестация заболевания с развитием стертых и атипичных форм, при этом характерно несоответствие выраженности клинических проявлений и степени тяжести патологического процесса, что затрудняет своевременную диагностику и лечение заболевания.

При бактериологическом исследовании метроаспираатов родильниц с ПЭ наиболее часто встречались энтерококки (34,67%), стафилококки (32,63%), кишечная палочка (27,54%). Возбудителями послеродового эндометрита выступала флора, определяющаяся в составе биотопа влагалища, таким образом, можно говорить об активации условно-патогенной флоры и последующем восходящем инфицировании.

В большинстве случаев в посевах были выявлены монокультуры (56,14%). В 42,86% (n=42) случаев были выявлены ассоциации микроорганизмов, в том числе Staphylococcus epidermidis+ Escherichia coli(n=6), Staphylococcus epidermidis + Enterococcus faecalis(n=3), Streptococcus anginosus + Escherichia coli (n=2), Staphylococcus aureus + Corynebacterium urealyticum (n=2), Staphylococcus epidermidis + Corynebacterium amycolatum (n=2). У родильниц с ПЭ высокая степень микробиологической контаминации (>10<sup>5</sup> КОЕ/мл) полости матки отмечалась в 64,29%.

На момент поступления среди родильниц, заболевших ПЭ, в подавляющем большинстве случаев (в 80,6%) выявлены воспалительные изменения цитоморфограмм дегенеративно-некротического типа. Цитологическая картина метроаспираатов соответствовала степени тяжести воспалительного процесса, при легком течении отмечались дегенеративно-воспалительные и, в редких случаях, регенеративные изменения цитоморфограмм, при среднетяжелом – дегенеративно-некротические. Таким образом, при развитии эндометрита имеет место нарушение течения раневого процесса пuerперия с интенсификацией воспалительных изменений.

Среди родильниц, заболевших ПЭ, отмечалось повышение показателей эндогенной интоксикации. Значения ЛИИ среди родильниц с ПЭ в 1,5 раза превышали показатели здоровых родильниц (p<0,05).

Проведенное исследование позволило получить данные об особенностях ключевого биохимического маркера эндотоксикоза - МСМ у родильниц, заболевших ПЭ. При этом мы установили достоверное увеличение их содержания в кровяном русле среди пациенток с ПЭ в 1,6 раза, свидетельствующее о влиянии эндогенных факторов в развитии эндотоксикоза при пuerперальном эндометрите (p<0,05).

Таблица 1. Динамические изменения показателей эндогенной интоксикации на фоне проводимого лечения у больных с ПЭ (M±m)

Исследуемый показатель	Группы обследуемых женщин				Контрольная группа (n = 35)
	Основная группа (n = 50)		Группа сравнения (n = 48)		
	При поступлении	7 сутки лечения	При поступлении	7 сутки лечения	
ЛИИ (усл.ед.)	1,95±0,07	1,019±0,02* Pк>0,05	2,04±0,06	1,45±0,03** Pк>0,05	1,0 ±0,3
МСМ (опт.ед.)	0,411±0,04	0,26±0,02* Pк>0,05	0,419±0,05	0,32±0,05* Pк<0,05	0,24±0,02
ЦИК (опт.ед.)	68,9±0,94	56,52±0,48* Pк>0,05	70,96±2,9	61,23±0,83** Pк<0,05	54,48±1,98
Эндотоксин сыворотки крови (пг/мл)	21,18±3,0	4,8±0,98* Pк>0,05	21,44±3,13	9,0±1,05** Pк<0,05	6,5±1

Примечание: \* – показатели имеют достоверные различия со значениями до лечения, p< 0,05;

+ – показатели имеют достоверные различия с основной группой, p< 0,05;

Pк<0,05 – полученные данные статистически значимы при сравнении с контрольной группой;

Pк>0,05 – полученные данные не достоверны при сравнении с группой контроля.

При послеродовом эндометрите отмечается усиление иммунопатологических реакций, которые приводят к развитию эндотоксикоза. При этом уровень ЦИК, среди заболевших ПЭ, был в 1,3 раза выше значений здоровых родильниц (p<0,05).

Полученные данные об уровне эндотоксина позволяют сделать вывод о том, что при послеродовом эндометрите наблюдается увеличенное поступление эндотоксина в кровоток и снижение антиэндотоксинового иммунитета, что приводит к развитию

эндотоксиновой агрессии. Среди заболевших ПЭ уровень эндотоксина сыворотки крови в 2,3 раза превышал показатели здоровых родильниц ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, повышение показателей эндогенной интоксикации среди родильниц с ПЭ можно считать дополнительным диагностическим критерием при оценке тяжести течения заболевания и контроля качества проводимой терапии.

Ультразвуковое исследование, проведенное на момент поступления, позволило выявить изменения, характерные для послеродового эндометрита 93,88% случаев, при этом признаки субинволюции отмечались в 83,63%.

### Обсуждение

Анализ клинической эффективности проводимой терапии позволил выявить более быстрые темпы купирования симптомов послеродового эндометрита в основной группе. При оценке достоверности различий показателей температурных кривых по критерию Манна – Уитни – Вилкоксона было выявлено, что имелись достоверные различия ( $p < 0,05$ ) температурных показателей на 3-е и 5-е сутки лечения между пациентками основной группы и группы сравнения.

Купирование болевого синдрома среди родильниц основной группы и группы сравнения отмечалось на  $2,0 \pm 0,1$  и  $3,18 \pm 0,2$  день соответственно ( $p < 0,05$ ).

Субъективные симптомы исчезали на 3-4 сутки проводимой терапии среди родильниц основной группы, в то время как в группе сравнения на 5-6 сутки ( $p < 0,05$ ).

Степень снижения обсемененности матки в результате проводимой санации в значительной степени зависела от ее первоначального уровня. Сравнительный анализ результатов лечения позволил выявить, что использование разработанной нами методики среди родильниц с высоким уровнем бактериальной контаминации способствовало ее снижению в среднем на 3-4 порядка к третьей процедуре. В то же время среди пациенток, местное лечение которых ограничивалось лишь лаважом матки, отмечено падение исследуемых параметров на 2-3 порядка, в сравнении с исходными данными. При исходно невысоком уровне бактериальной обсемененности проведение АПД с использованием 0,01% раствором мирамистина в сочетании с ВЛТ обеспечивало стерильность матки к третьей процедуре.

На 7-й день терапии полное отсутствие роста микроорганизмов наблюдалось у 90% родильниц основной группы, среди пациенток группы сравнения микрофлора не обнаружена в 61,4% ( $p < 0,05$ ).

В ходе лечения констатировано существенное уменьшение высеваемости микрофлоры у пациентов основной группы на 3-е сутки. При этом у родильниц, в комплексном лечении которых при проведении АПД в сочетании с ВЛТ использовался 0,01% раствор мирамистина, отмечено достоверное снижение микробиологической контаминации полости матки к 3-м суткам в сравнении с группой родильниц, получавших лаваж с применением 0,02% раствора фурацилина ( $p < 0,05$ ).

Полученные данные позволяют сделать выводы о явном антимикробном действии 0,01% раствора мирамистина на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы при лечении послеродового эндометрита.

Анализ полученных данных цитологического исследования метроаспираатов в динамике позволяет сделать вывод о том, что применение в качестве антисептика 0,01% раствора мирамистина в сочетании с внутриматочной лазеротерапией способствует более быстрому переходу дегенеративно-некротических изменений в дегенеративно-воспалительные, и в последующем – в регенеративные I типа ( $p < 0,05$ ).

При анализе расчетов ЛИИ среди пациенток основной группы и группы сравнения на 7-е сутки проводимого лечения выявлена положительная динамика, при этом в основной группе отмечалась нормализация показателя, в то время как значения группы сравнения не достигали нормальных значений.

Исследование уровня молекул средней массы, проведенное после лечения, выявило уменьшение абсолютных значений средних величин в сыворотке крови в сравнении с исходными показателями. Наиболее выраженное изменение уровня средне-молекулярных пептидов отмечено в группе родильниц, получивших в комплексе проводимой терапии курс локальной санирующей программы с использованием 0,01% раствора мирамистина (до лечения  $0,411 \pm 0,04$  ед.; после лечения  $0,26 \pm 0,02$  ед.;  $p < 0,05$ ). При этом концентрация уровня МСМ статистически не отличалась от показателей в контрольной группе ( $0,24 \pm 0,02$  ед.,  $P_k > 0,05$ ). В группе родильниц с ПЭ, в комплексном лечении которых использовался стандартный комплекс лечебных мероприятий, изменение уровня МСМ в периферической крови было менее выражено (до лечения  $0,419 \pm 0,05$  ед., после лечения  $0,322 \pm 0,05$  ед.;  $p < 0,025$ ), оставаясь при этом выше нормальных значений ( $P_k < 0,05$ ).

Проведенный математический анализ по критерию Манна – Уитни – Вилкоксона позволил установить, что наиболее отчетливое достоверное уменьшение концентрации ЦИК в кровяном русле после проведенной терапии, наблюдали среди пациенток основной группы (до лечения  $68,9 \pm 0,94$  усл. ед.; после терапии  $56,52 \pm 0,48$  усл. ед.;  $p < 0,05$ ). В группе сравнения также констатировано снижение данного показателя в динамике (с  $70,96 \pm 2,9$  усл. ед.; до  $61,23 \pm 0,83$  усл. ед.;  $p < 0,05$ ). Вместе с тем, при использовании стандартного подхода в лечении ПЭ, уровень ЦИК оставался выше контрольных значений ( $P_k < 0,05$ ) и превышал данный показатель в основной группе.

Определение уровня эндотоксина в динамике выявило, что уже к 3-м суткам проводимого лечения среди пациенток основной группы отмечается достоверное уменьшение концентрации уровня эндотоксина (до лечения  $21,18 \pm 3$  пг/мл, на 3-е сутки  $11,4 \pm 0,9$  пг/мл;  $p < 0,05$ ) в сравнении с исходными значениями, на 5-е сутки госпитализации наблюдается нормализация показателя ( $7,2 \pm 0,7$  пг/мл) и сопоставима с данными контрольной группы ( $p > 0,05$ ). В группе сравнения также отмечалось статистически достоверное, хотя менее отчетливое, снижение содержания эндотоксина к 5-м суткам проводимого лечения (при поступлении  $21,44 \pm 3,13$  пг/мл, 5-е сутки  $12,68 \pm 2$  пг/мл;  $p < 0,05$ ), однако, в рамках госпитализации исследуемый показатель остался достоверно выше значений группы контроля ( $9,375 \pm 1$  пг/мл).

Применение активного аспирационно-промывного дренирования полости матки с использованием 0,01% раствора мирамистина в сочетании с внутриматочной лазеротерапией способствовало достоверному снижению показателей эндогенной интоксикации при сравнении с традиционно применяемым лечением ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

В качестве совокупного критерия, отражающего инволютивные изменения гистерометрических показателей послеродовой матки, мы использовали определение объема матки по формуле Стрижакова А.Н. и данные о размере полости матки. В ходе

исследования выявлены статистически значимые различия по вышеуказанным критериям среди родильниц основной группы и группы сравнения.

Среди пациенток основной группы в результате проведенного лечения отмечалось уменьшение объема матки на  $67,5 \pm 3,76\%$ , а в группе сравнения – на  $56,2 \pm 2,38\%$ , уменьшение переднезаднего размера полости составило  $67 \pm 3,71\%$  и  $55 \pm 2,33\%$  соответственно.

В основной группе средняя продолжительность пребывания в стационаре составила  $7,36 \pm 0,32$  койко-дней, достоверно отличаясь от аналогичного показателя группы сравнения –  $9,58 \pm 0,43$  ( $p < 0,05$ ).

#### Заключение

Анализ полученных результатов лечения выявил, что использование аспирационно-промывного дренирования полости матки с применением 0,01% раствора мирамистина в сочетании с ВЛТ, в комплексном лечении ПЭ оказывает положительное влияние на качественный и количественный состав микрофлоры полости матки. Воздействие НИЛИ вызывает активацию обменных процессов в тканях, уменьшение интерстициального и внутриклеточного отека, что способствует выраженному клиническому улучшению.

Среди родильниц, прошедших разработанный курс локального воздействия в комплексе с проводимой терапией отмечалось улучшение общего состояния, купирование болевого синдрома, более выраженные инволютивные изменения матки, исчезновение патологических лохий. Нормализация фаз воспалительного процесса подтверждена цитологически, а снижение микробиологической контаминации полости матки в ходе проведенного лечения препятствовало генерализации инфекции и формированию затяжного течения заболевания.

#### Литература

1. Актуальные проблемы антимикробной терапии и профилактики инфекций в акушерстве, гинекологии и неонатологии / В.И. Кулаков, Б.Л. Гуртовой, А.С. Анкирская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2004. - №1. – С.3-6.
2. Блатун Л.А. Местное медикаментозное лечение ран // Хирургия. – 2011. – №4. – С.51-59.
3. Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С.Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. – М.: Триада-Х, 2004. – 127 с.
4. Диагностика и лечение послеродового эндометрита / В.С. Горин, В.Н. Серов, Н.Н. Семенов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2001. – N 6. – С. 10-14.
5. Касабулатов Н.М., Орджоникидзе Н.В., Емельянова А.И. Диагностика, лечение и профилактика послеродового эндометрита // Акушерство и гинекология. – 2006. – №5. – С. 5-8.
6. Кулаков В.И., Зак И.Р., Куликова Н.Н. Послеродовые инфекционные заболевания. – М. : Медицина, 1984. – 159 с.
7. Куперт М.А., Куперт А.Ф., Солодун П.В. Цитология маточных лохий при эндометритах после родов // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2004. – Т.1. – №2. – С.172-175.
8. Никонов А.П. Послеродовой эндометрит как проявление раневой инфекции (патогенез, принципы диагностики и рациональной терапии): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1993. – 47 с.
9. Оптимизация диагностики и лечения послеродового эндометрита / В.С. Горин, В.Н. Серов, Л.А. Бирюкова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – №1. – С. 15.
10. Серов В.Н. Пути снижения акушерской патологии // Акушерство и гинекология. – 2007. – №5. – С. 8-12.
11. Стругацкий В.М., Маланова Т.Б., Арсланян К.Н. Физиотерапия в практике акушера-гинеколога (клинические аспекты и рецептура). – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 208 с.
12. Чернуха Е.А., Стругацкий В.М., Кочиева С.К. Наш опыт ведения послеродового периода у женщин группы высокого риска // Акушерство и гинекология. – 2000. – №2. – С. 47-50.