#### ТОВМАСЯН ВАГЕ МАНВЕЛОВИЧ

#### ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМИ ОСТРЫМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРИДАТКОВ МАТКИ

14.00.01 Акушерство и гинекология

#### **АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**MOCKBA 2009** 

**Работа выполнена** на клинической базе  $\Phi\Gamma V$  «НЦАГ и П им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий» в отделении реконструктивно-пластической и экстренной гинекологии 79ГКБ.

#### Научные руководители:

#### А.С. Гаспаров

Заведующий курсом репродуктивной хирургии кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН доктор медицинских наук, профессор;

#### Т.А. Федорова

ФГУ «НЦАГ и П РАМН им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий», руководитель отделения гравитационной хирургии крови, доктор медицинских наук, профессор

#### Официальные оппоненты:

#### Л. М. Каппушева

ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Росздрава, доктор медицинских наук, профессор;

#### А.А. Рагимов

Руководитель отделения трансфузиологии ГУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», доктор медицинских наук, профессор

Ведущее учреждение:

ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет».

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_ 2009 года в 13 часов на заседании Диссертационного совета Д.212.203.01 в Российском университете дружбы народов по адресу: 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6).

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2009 года.

Ученый секретарь диссертационного совета доктор медицинских наук, профессор

И.М. Ордиянц

#### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

#### Актуальность проблемы

Воспалительные заболевания органов малого таза до настоящего времени занимают одно из ведущих мест в структуре гинекологической патологии. За последние годы отмечен рост частоты острых воспалительных заболеваний – на 13% в общей популяции женщин репродуктивного возраста, среди которых частота осложненных форм острых воспалительных заболеваний придатков (пиовар, пиосальпинкс, гнойные тубоовариальные образования) матки увеличилась в три раза. (Косаченко А.Ж., 2005; Гаспаров А.С. и соавт., 2007; Краснопольский В.И. и соавт., 2006). Тяжесть течения осложненных острых воспалительных заболеваний придатков матки (ОВЗПМ), порой недостаточная эффективность проводимой терапии, обусловленная резистентностью микробов к используемым антибиотикам, аллергические реакции на вводимые препараты и их токсическое влияние на функцию печени, почек, кишечника, высокая частота радикальных операций требуют поиска новых методов в комплексном лечении данной патологии (Краснопольский В.И. и соавт., 2007; Кулаков В.И. и coabt., 2006; Ross J.D., 2007).

В связи с этим, все большее внимание клиницистов привлекают методики направленного транспорта антибиотика, заключающиеся в использовании аутоклеток для доставки препаратов к очагу воспаления. Наиболее эффективным и безопасным вариантом носителя являются клетки аутогенной крови, полученные методом плазмафереза (Генинг Т.П., 1988; Горбачев В.И., 2002). Высокая клиническая эффективность плазмафереза и его сочетание с направленным транспортом антибиотика в терапии осложненных ОВЗПМ делает его наиболее перспективным методом лечения. До сих пор остаются неразработанными методики сочетания плазмафереза (ПА) с направленным транспортом антибиотика (НТА) в лечении больных с осложненными формами острых воспалительных заболеваний придатков матки (Абубакирова А.М., 2007; Марченко А.В., 2008; Стрельникова Е.В., 2007).

**Цель исследования-** оптимизация лечения больных с осложненными острыми воспалительными заболеваниями придатков матки путем использования плазмафереза с направленным транспортом антибиотика.

#### Задачи исследования:

- 1. Изучить особенности соматического, гинекологического анамнеза и инфекционного статуса у женщин с осложненными острыми воспалительными заболеваниями придатков матки.
- 2. Определить условия и показания к использованию плазмафереза с направленным транспортом антибиотика.

- 3. Оценить влияние плазмафереза с направленным транспортом антибиотика на состояние центральной и периферической гемодинамики, кислотно-основного состояния (КОС) и газов крови, показатели интоксикации у женщин с осложненными острыми воспалительными заболеваниями придатков матки в послеоперационном периоде.
- 4. Изучить влияние плазмафереза с направленным транспортом антибиотика на состояние системы гемостаза, биохимические параметры, функцию печени и почек у женщин с осложненными острыми воспалительными заболеваниями придатков матки.
- 5. Определить роль лечебно-диагностической лапароскопии в комплексном лечении больных с осложненными ОВЗПМ.
- 6. Оценить эффективность комплексной терапии осложненных острых воспалительных заболеваний придатков матки у женщин с использованием плазмафереза с направленным транспортом антибиотика.

#### Научная новизна.

Расширены представления о патогенезе осложненных острых воспалительных заболеваний придатков матки.

Получены данные комплексного изучения функционального состояния центральной и периферической гемодинамики, КОС и газов крови, морфологии крови, системы гемостаза и их изменений под влиянием ПА с НТА у больных с осложненными ОВЗПМ в раннем послеоперационном периоде.

Разработана программа с использованием лечебно-диагностической и санационной лапароскопии и ПА с НТА, позволяющая добиться высокой эффективности и безопасности лечения в зависимости от состояния больной, массо-ростовых параметров и показателей периферической крови.

#### Научно-практическая значимость.

Разработана и внедрена в практику рациональная схема эффективного комплексного лечения осложненных ОВЗПМ, включающая лечебнодиагностическую и санационную лапароскопию, а также использование ПА с HTA.

Определены показания и оптимальные режимы проведения лечебного плазмафереза с направленным транспортом антибиотика, объемы плазмоэксфузии, качественный состав плазмозамещения с использованием современных коллоидных и кристаллоидных растворов. Оценена эффективность и экономическая выгода предложенного метода по сравнению с общепринятой терапией.

#### Внедрение в практику.

Результаты исследования и разработанные рекомендации внедрены в учебный процесс на кафедрах акушерства и гинекологии с курсом перинатологии (заведующий кафедрой — д.м.н., профессор В.Е. Радзинский), акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПКМР Российского университета дружбы народов, в практическую работу гинекологического отделения ГКБ №79(главный врач —Косаченко А.Г.).

#### Апробация работы.

Основные положения работы доложены на межклиническом заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, Международном конгрессе «Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (2007), «Технологии XXI века в гинекологии» (2008). Апробация диссертации состоялась в кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР ГОУВПО РУДН (2009).

По материалам диссертации опубликованы 14 печатных работ (3-в изданиях, рецензируемых ВАК).

#### Основные положения, выносимые на защиту:

- 1. Осложненные формы ОВЗПМ характерны для женщин среднего репродуктивного возраста, с ранним началом половой жизни (до 18-и лет), имеющих в анамнезе несколько половых партнеров (более 7-и), не менее двух абортов, а также использующих ВМК (более 5-и лет) и длительно страдающих воспалительными заболеваниями матки и придатков, а также воспалительными экстрагенитальными заболеваниями.
- 2. Методом выбора при диагностике и хирургическом лечении больных с осложненными острыми воспалительными заболеваниями придатков матки следует рассматривать лечебно-диагностическую и санационную лапароскопию, позволяющую в большинстве случаев реализовать органосохраняющую тактику.
- Плазмаферез сочетании cнаправленным транспортом антибиотиков является патогенетически обоснованным методом в комплексном послеоперационном лечении и реабилитации больных с осложненными острыми воспалительными заболеваниями придатков матки, способствует оптимизации доставки антибиотика в очаг воспаления за счет использования аутогенной трансфузионной К лечебному среды. механизму метода добавляется детоксикационный, коагулокорригирующий, ммунокорригирующий эффекты фоне восстановления функции на микроциркуляторного звена.

4. Комплексная терапия осложненных острых воспалительных заболеваний придатков матки с использованием лапароскопии и плазмафереза с направленным транспортом антибиотика за счет одновременного воздействия на различные патогенетические звенья воспалительного процесса позволяет добиться значительного улучшения клинических и лабораторных показателей, способствует благоприятному течению послеоперационного периода, что вносит существенный вклад в последующую реабилитацию их репродуктивной функции.

#### Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы (глава I), материалов и методов исследования (глава II), клинической характеристики обследованных больных (глава III), результатов собственного исследования (глава IV), указателя литературы и приложения, изложена на 188 страницах машинописного текста, включает 20 таблиц и 7 рисунков. Указатель использованной литературы содержит 244 работ, в том числе 146 отечественных и 98 работ иностранных авторов.

#### СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

#### Материал и методы исследования.

В исследование включено 115 женщин репродуктивного возраста с осложненными ОВЗПМ, прошедших обследование и лечение в ФГУ «НЦ АГ и П им. В.И.Кулакова Росмедтехнологий» отделении реконструктивнопластической и экстренной гинекологии на базе городской клинической больницы №79 г. Москвы.

Критерием отбора для исследуемых групп явилось наличие у пациенток осложненных форм ОВЗПМ (тубоовариальные образования, пиовар, пиосальпинкс, пельвиоперитонит).

Всем больным проведено комплексное клинико-лабораторное обследование и лечебно-диагностическое лапароскопическое вмешательство по общепринятой методике. В зависимости от метода послеоперационной терапии, больные были разделены на две группы.

Основную группу составили 50 больных, получавших в послеоперационном периоде сеансы ПА в сочетании с НТА. Сравнительную группу составили 65 больных, получавших общепринятую антибактериальную и инфузионную терапию: тиенам (2,0 г/сут), инфузионную терапию (коллоиды - препараты гидроксиэтилированного крахмала — ХАЕС-стерил, волювен, инфукол, рефортан 6% или 10%, кристаллоиды - реамберин, лактасоль, дисоль, ацесоль, NACl 0,9% до 2000 мл в сутки, 20% раствор альбумина по показаниям).

### Метод проведения плазмафереза с направленным транспортом антибиотика (ПА с HTA).

Условиями для проведения ПА с НТА в послеоперационном периоде признаков полиорганной были: стабильная гемодинамика, отсутствие недостаточности и разлитого перитонита. Сеансы плазмафереза проводились в дискретном режиме с удалением за один сеанс 20-25% объема циркулирующей плазмы. Плазмозамещение проводили коллоидными (препараты гидроксиэтилированного крахмала 6% или 10%, альбумин 10% по показаниям) и кристаллоидными (реамберин, раствор Рингера, NaCl 0,9%) растворами в эксфузии Внутривенная гепаринизация К объему 1,5:1. проводилась из расчета 100-200 ед./кг массы тела. После афереза плазмы эритромасса разбавлялась физиологическим раствором в соотношении 1:1, после чего в контейнер вводили суточную дозу выбранного антибиотика (Тиенам 2,0г) и 1 мл АТФ. Контейнер инкубировали 20 минут при комнатной температуре и аппаратном помешивании, а затем возвращали клеточную взвесь больной внутривенно. Количество сеансов на одну больную в среднем составило 3,8+0,5 каждый день.

Объем циркулирующей крови (ОЦК) определяли с учетом массы тела, роста, конституционального типа по методике Moore: ОЦК =  $M \times K\kappa$ , где М-масса тела в кг; Кк - количество крови в мл на кг массы тела в зависимости от пола и типа телосложения (от 55 до 70 мл/кг);

 $ОЦ\Pi = ОЦК x (100%-\Gamma_T)$ 

Из расчетного показателя ОЦП высчитывали планируемый процент удаления плазмы (П), добавляя к этому объему 16% на дополнительно вводимый раствор антикоагулянта в большей своей части удаляемый с плазмой, и получали величину планируемого количества удаляемой плазмы (КУП): КУП = ОЦП х П х (100% + 16%) = ОЦП х П х 1,16

#### Методы исследования.

При обследовании больных использованы общепринятые клинические, лабораторные, специальные и статистические методы исследования.

Лабораторные методы исследования включали в себя: биохимические, гемостазиологические, иммунологические, бактериологические, уровень молекул средней массы (МСМ), «парамецийное» время. Специальные методы исследования: ультрасонографические, аппаратные (определение состояния центральной и периферической гемодинамики), эндоскопические, морфологические.

Статистические методы исследования: материалы по работе, представленные в электронном виде, составлены лично автором и обработаны

математически с использованием статистической компьютерной программы STATISTICA ® for Windows, Release 6.0 компании StatSoft® Inc., США (2003).

#### Результаты исследований и их обсуждение.

Средний возраст больных составил  $27,7\pm2,3$ лет в основной и  $28,6\pm2,1$  лет в сравнительной группах (p>0,05).

**Основными жалобами** больных были боли внизу живота, слабость и чувство недомогания. Острое начало заболевания отмечали 38(76%) женщин в основной и 49(75,4%) женщин в сравнительной группах, при этом у 42(84%) женщин основной и 54(83,1%) женщин в группе сравнения осложненное течение ОВЗПМ возникло на фоне длительно текущего хронического рецидивирующего сальпингоофорита (p>0,05). Лихорадку до 38,5°C отмечали 38(76%) основной и 49(75,4%) больных в группе сравнения (p>0,05). Общее состояние при поступлении в стационар было средней степени тяжести у 30(60%) основной и у 40(61,5%) женщин группы сравнения, тяжелое — у 20(40%) и 25(38,5%) пациенток, соответственно (p>0,05).

Боли внизу живота были постоянными у 36(72%) в основной и 47(72,3%) больных в группе сравнения, схваткообразными – у 14(28%) в основной и 18(27,7%) больных в сравнительной группах (p>0,05). Перитонеальные симптомы отмечались у 23(46%) в основной и 28(43,1%) больных в группе сравнения (p>0,05). Приведенные данные совпадают с мнением большинства авторов о том, что наиболее часто осложненные ОВЗПМ развиваются у женщин раннего и среднего репродуктивного возраста, чаще на фоне длительно существующего хронического сальпингоофорита. (Стрижаков А.Н., 2007; Краснопольский В.И. и соавт., 2006; Адамян Л.В. и соавт., 2000).

Выявлена высокая частота хронических экстрагенитальных заболеваний: хроническим тонзиллитом страдали 11(22%) и 17(27,2%), хроническим бронхитом 6(12%) и 8(12,3%), пневмонию перенесли 7(14%) и 10(15,4%), бронхиальной астмой страдали 2(4%) и 2(3,1%) пациенток в основной и сравнительной группах, соответственно (р>0,05). Заболевания желудочно-кишечного тракта были представлены у 12(23,5%) в основной и 15(23,1%) пациенток в группе сравнения хроническим гастритом, у 12(24%) и 17(26,2%) - дискинезией желчевыводящих путей, у 5(10%) и 6(9,2%) - хроническим холециститом и у 2(4%) и 3(4,6%) пациенток язвенной болезнью желудка и/или 12ти перстной кишки в основной и сравнительной группах, соответственно (р>0,05). Хроническим циститом с рецидивами 2 и более раз в год страдали 14(28%) и 17(29,2%), хроническим пиелонефритом - 9(18%) и 14(21,5%) обследованных пациенток в основной и сравнительной группах, а мочекаменной болезнью 7,8% больных обеих групп (р>0,05).

Практически каждая вторая из пациенток обследуемых групп (46,9%) отмечала аллергические реакции на медикаментозные средства и продукты питания.

При изучении медико-социальных аспектов выявлено, что почти 2/3обследованных женщин отмечали ранее начало половой жизни (до 18 лет) -29(58%) и 38(58,5%), внебрачные половые связи имели 18(36%) и 23(35,4%) женщин в основной и в группе сравнения (р>0,05). Более 7-и половых партнеров имели 15(30%) пациенток в основной и 21(32,3%) в группе сравнения, также следует отметить наличие внутриматочной спирали более 5-и лет у 15(30%) пациенток основной и 20(30,7%) в группе сравнения (р>0,05).

Из особенностей менструальной функции выявлены болезненные менструации у 26(52%) в основной и у 36(55,4%) женщин группы сравнения, предменструальный синдром - у 27(54%) женщин и 34(52,3%) женщин в основной группе и группе сравнения соответственно, нарушения менструальной функции по типу мено- и метроррагий- у 59% женщин, что связано с нарушениями функции яичников на фоне хронической гинекологической патологии.

Анализ репродуктивной функции выявил высокую частоту бесплодия у 20(40%) и 27(41,5%), большое количество абортов 46(92%) и 61(93,9%) пациенток в основной и в группе сравнения, соответственно (р>0,05). Высокий бесплодия процент вторичного выраженными связан анатомофункциональными нарушениями органов репродуктивной системы рецидивирующих воспалительных процессах длительных И внутренних гениталий.

Все больные, поступившие в стационар по поводу осложненных ОВЗПМ, имели в анамнезе хронические воспалительные заболевания органов репродуктивной системы. Патология шейки матки встречалась в анамнезе у 7(14%) и 10(15,4%) больных в основной И сравнительной соответственно (p>0.05). Доброкачественные опухоли матки у 4(8%) 6(9,2%), а также придатков матки у 13(26%) и 17(26,2%) пациенток в основной и сравнительной группах, соответственно (р>0,05). Патология эндометрия (гиперплазия, полип эндометрия) была выявлена у 4(8%) больных в основной и 6(9,2%) больных в группе сравнения (p>0,05). Раздельное диагностическое выскабливание проводилось у 20(40%) и 25(38,5%), лечебно-диагностическую лапароскопию перенесли 11(22%) и 14(21,5%) больных в основной и сравнительной группы (р>0,05). Большинство обследованных женщин, 38(76%) в основной и 50(76,9%) в группе сравнения, ранее неоднократно получали комплексное консервативное лечение по поводу острого или обострения хронического воспаления матки и придатков, включающее антибактериальную, противовоспалительную терапию, а также различные виды физиотерапии (р>0,05). При этом лечение проводилось чаще амбулаторно, зачастую с нарушением кратности приема препаратов и физиотерапевтических процедур.

**При первичном гинекологическом осмотре у всех** больных определялись воспалительные опухолевидные образования в области придатков матки, болезненные при пальпации и смещении матки.

**При ультразвуковом исследовании** односторонние тубовариальные образования были подтверждены у 31(62%) и 41(63,1%), двусторонние - у 12(24%) и 15(23,1%) пациенток в основной и сравнительной группах, соответственно (р>0,05). Пиовар диагностирован у 3(6%) больных в основной и 4(4,6%) больных в сравнительной группы, пиосальпинкс- у 4(8%) пациенток в основной и 5(7,7%) пациенток в группе сравнения (р>0,05). Свободная жидкость определялась в позадиматочном пространстве у 36(72%) и 48(73,9%) больных в основной и сравнительной группах соответственно (р>0,05).

Окончательный диагноз устанавливался при **лапароскопическом вмешательстве, выполненном всем пациенткам.** Следует отметить, что спаечный процесс в малом тазу был выявлен у 46(92%) и 60(92,3%), пиосальпинкс у 7(14%) и 9(13,8%) пациенток в основной и сравнительной группах, соответственно (р>0,05). Наличие пиовара было верифицировано у 4(8%) больных в основной и у 5(7,7%) больных в сравнительной группах (р>0,05). Формирование гнойных тубоовариальных образований имело место у 33(66%) в основной и у 43(66,2%) пациенток в группе сравнения (р>0,05). Пельвиоперитонит диагностирован у 6(12%) в основной и 8(12,3%) больных в группе сравнения (р>0,05). На оперативном этапе лапароскопии приоритетной считалась органосохраняющая тактика (табл. 1).

Органосохраняющие операции были произведены у 38(76%) пациенток основной и 28(43,1%) пациенток в группе сравнения (p<0,05).

Радикальные операции- у 12(24%) пациенток основной и 37(56,9%) пациенток сравниваемой группы (p<0,05).

Почти у всех больных производилось разделение спаек. Сальпингоовариолизис проводился 44(88%) и 24(36,9%), сальпингостомия- у 21(42%) и 15(23,1%), резекция яичника- у 2(4%) и 8(12,3%) больных основной и сравнительной групп, соответственно (p<0,05).

Овариоэктомия была произведена у 3(6%) и 7(10,8%), сальпингэктомия- у 6(12%) и 22(33,8%), аднексэктомия- у 3(6%) и 8(12,3%) больных в основной и сравнительной групп, соответственно (р<0,05).

Послеоперационное дренирование полости малого таза проводилось у 15(30%) больных в основной и у 59(90,7%) больных в группе сравнения (p<0,05).

Санационная лапароскопия проведена у 7(14%) пациенток основной и у 39(60 %) пациенток сравнительной группы (p<0,05).

При бактериологическом исследовании материала из цервикального канала и пунктата гнойно-воспалительных образований выявлено, что ведущая формировании осложненных ОВЗПМ принадлежит гноеродной стафилококковой (34(68%) в основной и 47(72,3%) больных 15(23,1%) стрептококковой (11(22%))И В основной сравнительной группах) и колиэнтеральной (23(46%) в основной и 31(47,7%) в сравнительной группах) флоре, развивающейся на фоне цервицитов, вызванных полимикробными дисбиотическими ассоциациями, что согласуется

результатами ранее проведенных исследований (р>0,05). (Дзуцева В. В., 2000; Линева О.И., 2006).

Проведение сеансов ПА с НТА всем больным основной группы начинали с первых послеоперационных суток. Оценка динамики клинических симптомов в ходе лечения выявила существенные преимущества использования ПА с НТА перед стандартной антибиотикотерапией. Улучшение общего состояния больные отмечали после первого же сеанса ПА с НТА: уменьшались слабость, недомогание, практически до нормы снижалась температура тела. В группе сравнения в первые послеоперационные сутки больные не отмечали какоголибо значительного улучшения общего состояния, а ослабление симптомов эндогенной интоксикации и нормализация температуры тела у большинства женщин отмечались лишь на пятые сутки пребывания в стационаре.

При оценке болевого синдрома выявлено, что в основной группе уже через три часа после окончания сеанса ПА с НТА происходило уменьшение болей практически у всех женщин. Средняя длительность болевого синдрома составило  $30,2\pm10,1$  часов в основной группе, что достоверно меньше, чем в группе сравнения —  $84,5\pm12,2$  часов (p<0,05).

Исходные показатели периферической крови при поступлении в стационар у больных исследуемых групп достоверно не различались. Обращала на себя внимание общая тенденция к снижению гемоконцентрационных показателей: уровень гемоглобина составлял в основной группе 101,4±14,7 г/л, эритроцитов -  $3,54\pm0,4\times10^{12}$ /л, гематокрита -  $36,5\pm1,9\%$ , что соответствовало анемии легкой степени. Анализ полученных данных показал, что использование методики ПА с НТА с первых же послеоперационных суток не только не приводит к усугублению анемизации больных, но способствует нормализации гемоконцентрационных показателей: рост числа эритроцитов до  $3,86\pm0,4\times10^{12}$ /л, уровень гемоглобина - до  $119,4\pm11,2$ г/л, гематокрита до 37,5±2,9% уже на 5-6-е сутки проводимого лечения. Такой эффект обусловлен улучшением параметров микро- и макроциркуляции, что способствует выходу дальнейшем форменных элементов ИЗ депо. В проявляется также гемопоэтическое действие плазмафереза, доказанное многими авторами (Федорова Т.А.и соавт., 2005; Калинин Н.Н. и соавт., 2006).

В группе сравнения на 5-6-е сутки имел место лишь некоторый рост числа эритроцитов –  $3,67\pm0,4\times10^{12}$ \л (p>0,05).

Среднее содержание лейкоцитов до начала лечения было также существенно выше нормы и составило  $16,1\pm1,7\times10^9$ /л в основной группе и  $15,4\pm1,9\times10^9$ \л в группе сравнения (p>0,05).

Отмечена быстрая нормализация лейкоцитарной формулы в процессе проведения ПА с HTA: уровень лейкоцитов до  $9.7\pm0.5\times10^9$ /л уже на вторые сутки, что указывает об эффективном купировании воспалительной реакции организма больных, что совпадает с данными Стрельниковой Е.В. (2007).

В группе сравнения в послеоперационном периоде наблюдается лишь несущественное снижение числа лейкоцитов до  $13,1\pm0,3\times10^9$ /л на вторые сутки после лечения.

При исследовании уровня интоксикации в динамике лечения у больных основной группы отмечено уменьшение токсичности плазмы, о чем свидетельствовало достоверное увеличение парамецийного времени у 86,6% пациенток уже на вторые сутки и его нормализация у 100% больных к седьмым суткам (рис. 1). У больных группы сравнения данный показатель имел лишь тенденцию к росту на вторые сутки, а к седьмым достигал величин, характерных для умеренной интоксикации. Динамика снижения уровня МСМ у больных основной группы и их нормализация уже на седьмые сутки лечения ( у сравнительной больных группы имелось незначительное снижение) свидетельствует о быстрой детоксикации организма методом плазмафереза, что ведет к восстановлению макро- и микроциркуляции, обменных процессов, обеспечивая доставку антибиотика на клеточной массе в очаг воспаления.

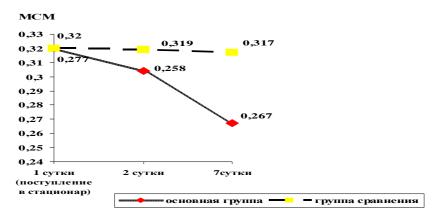


Рис.1. Показатели МСМ при длине волны 280 нм.

При иммунологических исследований проведении выявлено. содержание иммуноглобулинов до лечения оказалось достаточно высоким составило: класса G - 1625,5±24,5 мг% и 1628,3±22,4 мг% (норма 1400 мг%), Е - 54,8±3,5 ед. в и 55,7±3,3 ед. (норма 10 ед.), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК)- 205,7±10,5 усл.ед. и 206,2±10,3 усл.ед. (норма 120,4±2.5 усл.ед.). На фоне проводимой терапии у больных основной группы происходит достоверное снижение (7-8 сутки) повышенного содержания иммуноглобулинов класса Е - 16,1±2,1 ед., G - 1165,8 ±24,1 мг%, ЦИК- 104,5 ±3,6усл. ед. основной группе (p<0,05). В группе сравнения эти показатели остаются повышенными: Е- 18,4±2,3 ед., G- 1176,9±23,4 мг%, ЦИК - 154,3±2,8 усл. ед. (р>0,05). При использовании ПА с НТА происходит удаление из кровеносного русла антител и иммунных комплексов, что разгружает специфические иммунные механизмы.

Биохимическое исследование сыворотки крови выявило, что уровень общего белка колебался в пределах нормативных значений, не различаясь

достоверно в зависимости от метода лечения, несмотря на потери белка при плазмафереза. Уровень общего билирубина нормальным в обеих группах и в процессе лечения достоверно не менялся в основной группе, тогда как в группе сравнения отмечался его рост к седьмым суткам до 18,7±2,1 ммоль/л, что достоверно больше как по сравнению с исходным уровнем, так и с уровнем в группе сравнения (р<0,05). Уровень АЛТ исходно составлял 32,3±2,2МЕ в основной группе и 31,9±1,9МЕ в группе сравнения, достоверно снижаясь у больных основной группы на вторые сутки до  $18,6\pm1,7$ МЕ, а к седьмым – до  $15,2\pm1,3$ МЕ (p<0,05), тогда как у больных группы сравнения на вторые сутки отмечается его рост до 36,5±2,7ME, а к седьмым - незначительное уменьшение до 32,6±1,7МЕ (p>0,05). Аналогична динамика уровня АСТ, что отражает высокую степень напряжения функции печени в ответ на операционный стресс и дальнейшее медикаментозное лечение, которое успешно нивелируется за счет проведения ПА с НТА.

При исследовании белков острой фазы выявлено, что при поступлении качественный тест на наличие в крови С-реактивного белка (СРБ) был положителен у 98% больных в основной и 98,5% в сравнительной группах, оставаясь положительным на 9е сутки после лечения лишь у 6% больных, получавших ПА с НТА и в 5 раз чаще (33,9%) в группе сравнения. Существенно различалась и динамика концентрации С-реактивного белка в сыворотке СРБ-положительных больных. Уже на вторые сутки в основной группе он снижается до 21,3±2,7 мг/л, оставаясь в группе сравнения практически неизменным – 28,2±2,2 мг/л (р>0,05). На седьмые сутки в основной группе концентрация СРБ достоверно снижается до 11,2±1,5 мг/л, а в группе сравнения – лишь до 21,3±1,7 мг/л (рис. 2). Эти данные также подтверждают преимущества методики ПА с НТА перед общепринятыми методами терапии в плане купирования как локального процесса, так и системного воспалительного ответа.

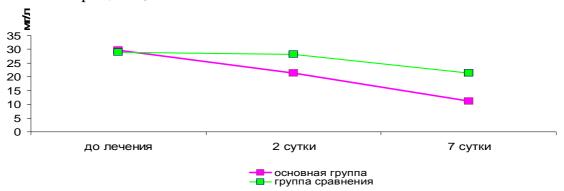


Рис. 2. Динамика концентрации С-реактивного белка в сыворотке больных с осложненными формами ОВЗПМ в зависимости от проведенной терапии (мг/л).

**Параметры гемостазиограммы** исходно соответствовали умеренной гиперкоагуляции без достоверных различий между группами.

В группе больных получавших сеансы ПА и НТА выявлено достоверное снижение протромбинового индекса до 97,6±4,1%, числа тромбоцитов до  $242.7\pm13.5\times10^9/\pi$ удлинение АЧТВ ДΟ  $34,3\pm1,6$ сек., индекса тромбодинамического  $10,1\pm2,8$ потенциала усл.ед. (p<0,05),снижение активности внутрисосудистого свертывания, чему способствует сама методика ПА с НТА, при котором происходит удаление части плазменных факторов свертывания, гемодилюция, проведение гепаринизации. При этом снижается риск тромботических осложнений в послеоперационном периоде у этой категории больных. В сравнительной группе больных, напротив, выявлено вышеуказанных параметров: протромбиновый повышение  $104,5\pm4,2\%$ , числа тромбоцитов до  $337,6\pm12,55\times10^9/\pi$ , АЧТВ до  $32,8\pm2,2$  сек., индекса тромбодинамического потенциала 12,3±4,1 усл.ед. (p<0,05), что требует необходимости проведения профилактики тромботических осложнений с использованием препаратов гепарина.

Одним из наиболее стабильных показателей гомеостаза организма является **кислотно-основное состояние** (**КОС**). При исследовании основных параметров газового состава крови не выявлено достоверного снижения показателей сатурации кислорода ( $O_2$  sat) у больных обеих групп. Другие параметры КОС исходно соответствовали компенсированному метаболическому ацидозу в обеих группах. В ходе лечения (таблица 1), у больных, получавших сеансы ПА с НТА, уже на вторые сутки после начала лечения происходит снижение рСО $_2$  до  $38,9\pm3,2$  мм.рт.ст., рО $_2$  возрастает до  $93,4\pm2,7$  мм.рт.ст., купируется дефицит оснований – ВЕ возрастает до  $0,02\pm0,03$  ммоль/л (р>0,05). У больных группы сравнения рСО $_2$  снижается на вторые сутки лечения лишь до  $41,3\pm2,1$  мм.рт.ст., рО $_2$  возрастает только до  $87,2\pm2,8$  мм.рт.ст. и сохраняется относительный дефицит оснований – ВЕ составляет -0,6 $\pm0,2$  ммоль/л (р>0,05). К седьмым суткам у больных сравнительной группы параметры КОС и газов крови достигают уровней, аналогичных основной группе женщин.

При исследовании состояния центральной и периферической гемодинамики выявлено, что исходно параметры обследованных больных соответствовали гипердинамическому типу кровообращения со спастическим компонентом, о чем свидетельствовало повышение среднего артериального давления (Ср. АД) до 98,5±7,8 мм.рт.ст. в основной и до 103,2±10,1 мм.рт.ст. в сравнительной группах, тенденция к тахикардии и некоторое повышение ОПСС - до 1531,2 $\pm$ 124,5 дин\*с\*см $^{-5}$ /м $^2$  и до 1498,7 $\pm$ 101,8дин\*с\*см $^{-5}$ /м $^2$  в основной и нормальных значениях систолического сравнительной группах при диастолического АД (р>0,05). На вторые сутки после операции у больных основной группы происходит нормализация гемодинамических параметров: среднее АД снижается до 85,3±5,4 мм.рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) урежается до 72,3±5,2 уд/мин, а ОПСС уменьшается до 1496,3±144,9 дин $*c*cm^{-5}/m^2$ , что соответствует верхней границе нормы (p<0,05). К седьмым

больных этой группы развивается нормодинамический кровообращения - среднее АД и ЧСС стабилизируются на нормальных цифрах, снижается до нормы ОПСС (p<0,05). У больных, получавших общепринятую терапию, на вторые сутки имел место спастический вариант гиперкинетического типа кровообращения: на фоне стабильных цифр АД и ЧСС достоверно увеличивается ОПСС до  $1780.8\pm143.2$  дин\*с\*см<sup>-5</sup>/м<sup>2</sup>, оставаясь повышенным и на седьмые сутки  $(1532,7\pm132,4$  дин\*с\*см<sup>-5</sup>/м<sup>2</sup>). Наши данные подтверждают отмечаемое многими авторами наличие исходных нарушений гемодинамики в виде гипердинамического типа кровообращения со спазмом периферических сосудов у больных с осложненным течением ОВЗПМ. Поэтому нормализация гемодинамики и купирование спастического компонента уже на вторые сутки после начала проведения ПА с НТА является важнейшим компонентом эффективности метода, обеспечивая нормализацию макро- и микроциркуляции, а, следовательно, и улучшение доставки антибактериальных препаратов в очаг воспаления (Кулаков В.И. и соавт., 2007; Bender T., 2006).

При анализе структуры послеоперационных осложнений выявлено, что в основной группе общая их частота была более значительно меньше, чем в группе сравнения (р<0,05). Типичные гнойно-воспалительные осложнения со стороны органов малого таза в основной группе были параметритом, возникшим V 1(2%) больных представлены ЛИШЬ купировавшимся в течение 1-2х суток на фоне продолжения комбинированной терапии ПА с НТА без смены антибиотика, тогда как у больных группы сравнения данное осложнение отмечалось у 4(6,1%) больных (p<0,05). Кроме того, в группе сравнения у 2(3%) больных послеоперационный период осложнился эндометритом. Эти случаи потребовали интенсификации терапии, смены антибактериальных препаратов и проведения повторной санационной лапароскопии. Из осложнений со стороны кишечника в основной группе имел место только парез, частота которого была 1(2%). В группе сравнения частота этой патологии была более чем вдвое выше -3(4.6%).

Несмотря на идентичную структуру экстрагенитальных заболеваний в группах, только у 2(4%) больных основной группы возникло обострение хронического пиелонефрита, а в группе сравнения у 4(6,1%) больных у 1(1,5%) больных обострился пиелонефрит и хронический бронхит Тромбофлебит развился лишь у 2(4%) больных осложнился пневмонией. основной группы. В группе сравнения это осложнение развивалось почти вдвое чаще – у 4(6,1%) больных (p<0,05), а у 4(6,2%) больных возникли постинъекционные абсцессы. Также важно отметить, что при практически одинаковой исходной аллергизации больных обеих групп, аллергические реакции в послеоперационном периоде у больных основной группы возникали более чем втрое реже -3(6%) против 10(15,4%) (p<0,05). Таким образом, в основной группе на одну больную пришлось 1,6 осложнений, а в группе сравнения – 2,3 осложнений. Соответственно этому койко-день (рис. 3) у

больных, получавших ПА с HTA составил  $8,1\pm0,4$  дня против  $13,2\pm0,6$  дней в группе сравнения (p<0,05).

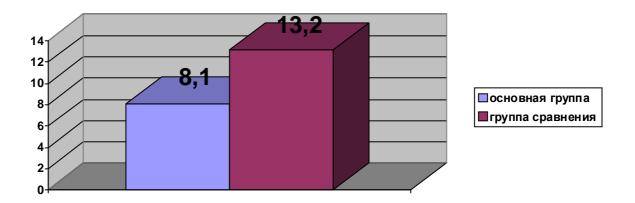


Рис. 3. Послеоперационный койко-день в зависимости от метода терапии.

Приведенные выше данные динамического клинико-лабораторного обследования больных исследуемых групп позволяют сделать заключение о высокой эффективности и безопасности метода сочетанного применения плазмафереза и направленного транспорта антибиотиков в послеоперационной реабилитации больных с осложненными формами острых воспалительных заболеваний матки. 3a счет воздействия придатков на патогенетические звенья воспалительного процесса, сочетание плазмафереза и направленного транспорта антибиотиков позволяет добиться значительного улучшения лабораторных показателей, способствует быстрому исчезновению основных симптомов заболевания, гладкому течению послеоперационного периода. Особенно важным является также и то, что применение данного метода способствует успешной реализации органосохраняющей тактики при лапароскопических вмешательствах у все более «омолаживающейся» категории больных. Сочетание высокой клинической эффективности с относительной технической простотой выполнения создает условия для широкого ее внедрения в практическое здравоохранение.

#### выводы.

1. Особенностями пациенток с осложненными ОВЗПМ явились: раннее начало половой жизни (до 18 лет)- в 58% случаев, 7 и более половых партнеров в 30% случаев, 2 и более абортов- в 60% случаев, наличие в анамнезе хронических экстрагенитальных заболеваний- в 68% случаев, хронических воспалительных заболеваний матки и придатков- в 83,5% случаев, ВМК более 5-и лет- в 30% случаев. Ведущая роль в формировании осложненных ОВЗПМ принадлежала гноеродной стафилококковой (в 60% случаев) и стрептококковой (в 26,1% случаев) флоре.

- 2. Показаниями для проведения ПА с HTA у больных с осложненными формами ОВЗПМ являются: наличие гнойного очага воспаления, неоднократная антибиотикотерапия в анамнезе. Плазмаферез с направленным транспортом антибиотика в послеоперационном периоде проводится при стабильных гемодинамических показателях, отсутствии выраженных признаков полиорганной недостаточности и разлитого перитонита.
- Проведение ПА с НТА у 99% больных с осложненными ОВЗПМ позволило нормализовать параметры КОС и газов крови на 2-е сутки, что в 1,5 раза быстрее, чем в группе сравнения, купировать спастический компонент к 7в 2,5 раза быстрее добиться нормодинамического типа кровообращения, обеспечив тем самым нормализацию макромикроциркуляции. Значимость детоксикационного эффекта при проведении ПА увеличением «парамецийного» времени сыворотки с НТА подтверждается крови от  $12,1\pm0,1$  мин. до  $20,0\pm0,3$  мин, снижением концентрации молекул средней массы до нормативных значений на седьмые сутки, что в 1,5 раза быстрее, чем в группе сравнения.
- 4. Включение метода ПА с НТА в послеоперационное лечение больных с осложненными ОВЗПМ в 2 раза быстрее купирует болевой синдром и нормализует температуру тела к третьим суткам, повышает гемоконцентрационные показатели, снижает уровень белков острой фазы и концентрацию продуктов обмена веществ (билирубина, креатинина, мочевины; содержания ЩФ, АЛАТ, АСАТ) до 30% от исходного уровня, активируя белковосинтетическую функцию печени к седьмым суткам.
- 5. Применение плазмафереза с направленным транспортом антибиотика способствует нормализации показателей плазменного и тромбоцитарного звена гемостаза, параметров тромбоэластограммы, приводя к изокоагуляции на седьмые сутки в отличие от группы сравнения, в которой сохраняется гиперкоагуляция.
- 6. Проведение комплексной терапии, также использование транспортом антибиотика плазмафереза направленным раннем послеоперационном периоде у женщин с осложненными ОВЗПМ позволяет в 2 раза снизить частоту радикальных операций и послеоперационных осложнений, почти в 5 раз снизить частоту повторных санационных лапароскопий, в 1,6 раза аллергических реакций и сократить послеоперационное стационаре с 13,2+0,6 до 8,1+0,4 койко-дней.

#### Практические рекомендации.

1. Оптимальным подходом к лечению осложненных ОВЗПМ является программа, включающая своевременную госпитализацию, санационную лапароскопию на первом этапе, сеансы плазмафереза с направленным транспортом современных антибактериальных препаратов широкого спектра действия на втором этапе. Комплексный подход позволяет наиболее точно

диагностировать поражения органов репродуктивной характер системы, полном выполнить хирургическое лечение В объеме, придерживаясь органосохраняющей тактики, устранить эффективно очаг воспаления купировать системную воспалительную реакцию.

- 2. Лечебный плазмаферез в сочетании с направленным транспортом антибиотика показан больным с осложненными ОВЗПМ как основной метод ведения послеоперационного периода и реабилитации, начиная с первых послеоперационных суток. Сеансы следует проводить ежедневно под динамическим контролем общего состояния больной, локального статуса, данных лабораторных и функциональных исследований. Курс терапии должен включать не менее 4 сеансов ПА с НТА
- В ходе проведения сеанса ПА с НТА следует удалять 20% -25% от 3. объема циркулирующей плазмы, проводя плазмовозмещение коллоидными кристаллоидными (препараты ГЭК) И растворами В соотношении плазмоэксфузии 1,5:1. При наличии гипопротеинемии (уровень общего белка сыворотки менее 64 г/л) необходимо восполнение препаратами 10% и 20% альбумина. Раствор суточной дозы выбранного антибактериального препарата, приготовленный в соответствии с рекомендациями производителя, и 1 мл АТФ добавляется в контейнер типа «Гемакон» с полученной в ходе плазмафереза ресуспензированной клеточной массой, затем помещается на весы-мешалку и инкубируется при комнатной температуре в течение 15 -20 мин., после чего реинфузируется больной.
- 4. Показаниями для проведения сочетанной терапии ПА и НТА в послеоперационном периоде у больных с осложненными формами ОВЗПМ являются: наличие гнойного очага воспаления, неоднократная антибиотикотерапия в анамнезе.
- 5. Сочетание высокой клинической эффективности с относительной технической простотой выполнения данной методики создает условия для более широкого ее внедрения в практическое здравоохранение. При правильной подготовке больной, оценке показаний и противопоказаний, метод не дает каких-либо реакций и осложнений.

#### Список работ, опубликованных по теме диссертации.

- 1. Гаспаров А.С., Федорова Т.А., Товмасян В.М. Анализ параметров гемостаза у больных с осложненными формами острых воспалительных заболеваний придатков матки с использованием плазмафереза с направленным транспортом антибиотиков. // Естественные и технические науки. М.-2008.-№2.-с.210-215
- 2. Федорова Т.А., Гаспаров А.С., Товмасян В.М., Аппалуп М.В., Ререкин И.А. Анализ параметров центральной и периферической гемодинамики у больных с осложненными формами острых воспалительных заболеваний придатков матки с использованием плазмафереза с направленным транспортом антибиотика. // Естественные и технические науки.- М.-2008.-№4.-с.107-109.

- 3. Федорова Т.А., Гаспаров А.С., Товмасян В.М. Возможности использования плазмафереза с направленным транспортом антибиотиков в лечении больных с осложненными формами воспалительных заболеваний придатков матки // Репродуктивное здоровье детей и подростков.-М.- 2009.-№2.-с.26-35
- 4. Гаспаров А.С., Тер-Овакимян А.Э., Бабичева И.А., Барабанова О.Э., Ререкин И.А., Каушанская Л.В., Стрекалова Е.Л., Элибекова О.С., Товмасян В.М. Новая концепция оказания помощи при ОГЗ.// Ремедиум.- М.- 2006.-№5.-с.46
- 5. Гаспаров А.С., Товмасян В.М., Барабанова О.Э. Оптимизация тактики ведения больных с осложненными формами острых воспалительных заболеваний использованием экстракорпоральной придатков матки c фармакотерапии. //**IV** Международный конгресс «Актуальные вспомогательных репродуктивных технологий» (проблемы и решения) (17-19 мая).- М.-2007.-с.16
- 6. Барабанова О.Э., Товмасян В.М., Каракозова Я.И., Дегтярева Е.В., Стрекалова Е.Л. Цитокин-опосредованный иммунодефицит при острых воспалительных заболеваниях гениталий. // Международный конгресс «Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний», М.-2007.-с.413
- 7. Федорова Т.А., Гаспаров А.С., Товмасян В.М., Дубинская Е.Д., Стрельникова Е.В., Стрекалова Е.Л. Эффективность применения плазмафереза и экстракорпоральной фармакотерапии у больных с осложненными формами острых воспалительных заболеваний придатков матки. // Международный конгресс «Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний», М.-2007.-с.437
- 8. Хачатрян А.К., Дубинская Е.Д., Векилян О.Г., Товмасян В.М. Новые методики интраоперационной эхографии при эндоскопических операциях в гинекологии. //Конгресс «Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний», М.-2006.-с.98-101
- 9. Бурлев В.А., Барабанова О.Э., Торгомян А.А., Коракозова Я.И., Товмасян В.М. Клинико-лабораторная оценка степени травматичности хирургических вмешательств в гинекологии. //Конгресс «Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний», М.-2006.-с.62
- 10. Гаспаров А.С., Товмасян В.М., Колесников Д.И., Каракозова Я.И., Векилян О.М. Оптимизация лечения острых воспалительных заболеваний придатков матки с использованием плазмафереза с направленным транспортом антибиотиков. // XVI международная конференция РАРЧ «Вспомогательные репродуктивные технологии сегодня и завтра», -2006.-с.27
- 11. Стрекалова Е.Л., Дубинская Е.Д., Каушанская Л.В., Товмасян В.М. Влияние оперативного лечения на качество жизни пациенток с острыми

воспалительными заболеваниями придатков матки. // Материалы 8 всероссийского форума «Мать и дитя», М.-2006.-с.56

- 12. Гаспаров А.С., Федорова Т.А., Товмасян В.М. Методы экстракорпоральной фармакотерапии в лечении осложненных форм острых воспалительных заболеваний придатков матки. // Здравоохранение и Медицинские Технологии.-М.-2007.-с.58-63.
- 13. Хилькевич Е.Г., Тер-Овакимян А.Э., Стрекалова Е.Л., Хачатрян А.К., Товмасян В.М. Принципы лечения бесплодия у женщин с воспалительными заболеваниями гениталий. // XVI международная конференция РАРЧ «Вспомогательные репродуктивные технологии сегодня и завтра», М.-2006.- с.41
- 14. Товмасян В.М., Торгомян А.А., Стрекалова Е.Л. Экстракорпоральные методы в лечении тяжелых форм острых воспалительных заболеваний придатков матки. // «Медицинский озон и квантовая гемотерапия в акушерско-гинекологической практике» Материалы научно-практической конференции. (22-23 ноября).- М.- 2007.-с.103
- 15. Гаспаров А.С., Товмасян В.М., Барабанова О.Э. Эффективность использования экстракорпоральной фармакотерапии в лечении больных с осложненными формами острых воспалительных заболеваний придатков матки. //«Современная медицинская техника и новейшие технологии в здравоохранении» Сборник трудов международной научной конференции, посвященной 15-летию Академии.-М.-2008.-с.93.

# Товмасян Ваге Манвелович «Оптимизация лечения больных с осложненными острыми воспалительными заболеваниями придатков матки » (Россия)

Работа посвящена оптимизации лечения осложненных острых воспалительных заболеваний придатков матки с использованием плазмафереза с направленным транспортом антибиотика.

Предложены условия и показания к проведению сеансов плазмафереза с направленным траснпортом антибиотика.

Проведено комплексное изучение функционального состояния центральной и периферической гемодинамики, КОС и газов крови, морфологии крови, системы гемостаза и их изменений под влиянием плазмафереза с НТА у больных с осложненными ОВЗПМ в раннем послеоперационном периоде. Создана индивидуализированная программа проведения сочетанной методики ПА с НТА в зависимости от состояния больной, массо-ростовых показателей, показателей периферической крови, позволяющая добиться высокой

эффективности и безопасности предложенной терапии и получить сравнимые между собой результаты.

Результаты исследования показали, что плазмаферез с направленным транспортом антибиотика является патогенетически обоснованным методом лечения осложненных ОВЗПМ и позволяет повысить эффективность

комплексного лечения.

#### **Tovmasyan Vage Manvelovich**

## "Advanced treatment strategy in patients with severe forms of pelvic inflammatory diseases" (Russia)

The research helps to advance treatment strategy in patients with severe forms of pelvic inflammatory diseases using plasmapheresis combined with extracorporal pharmacotherapy.

The schemes, conditions, indications and contraindications for plasmapheresis combined with extracorporal pharmacotherapy were studied.

It was demonstrated, that plasmapheresis combined with extracorporal pharmacotherapy (antibiotic tienam) just quickly improves clinical symptoms of inflammatory disease in the postoperative period in these patients, decreases the value of endotoxicosis, normalizes parameters of the central and peripheral haemodynamics, hemogramma, diminished the frequency of postoperative complications, duration of hospital treatment. We revealed, that using of plasmapheresis combined with extracorporal pharmacotherapy helps to improve the efficacy and quality of treatment in patients with severe forms of pelvic inflammatory diseases.