

© М.М. Падруль, Е.Г. Кобаидзе, В.П. Черемискин

ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет им. академика
Е. А. Вагнера Минздрава России

г. Пермь, Россия

РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

Аннотация. Целью исследования был анализ признаков инфекции и эффективности антибактериальной терапии женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. Обследованы 232 женщины с хроническим эндометритом, из них 146 с первичным и вторичным бесплодием, 86 – с нарушением менструальной функции, не планирующих беременность. Основные клинические признаки хронического воспаления эндометрия в нашем исследовании таковы: преобладание ассоциаций микроорганизмов с постепенной главной ролью условно-патогенной микрофлоры, латентное, волнообразное течение заболевания, широкое использование антибиотиков и длительные сроки лечения ими, приводящие к росту резистентности микроорганизмов при традиционных методах терапии. Определена роль инфекционного фактора в развитии хронического воспаления и эффективности терапии. Обсуждены вопросы рационального использования антибактериальных препаратов, возможности использования бактериофагов.

Ключевые слова: антибиотики, рациональная антибиотикотерапия, бактериофаг, хроническое воспаление эндометрия.

© М.М. Padrul, E.G. Kobaidze, V.P. Cheremiskin

Perm State Medical University named after E.A. Wagner

Perm, Russia

RATIONAL ANTIBIOTIC THERAPY IN CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF PELVIC ORGANS

Abstract. The purpose of the research was to analyze the signs of infection and the effectiveness of antibiotic therapy in women with chronic inflammatory diseases of pelvic organs. We examined 232 women with chronic endometritis: 146 with a primary and secondary sterile marriage, 86 – with menstrual dysfunction not planning pregnancy. The main clinical signs of chronic inflammation of the endometrium in our research are the following: predominance of associations of microorganisms with a gradual main role of opportunistic pathogenic microflora, latent, undulating course of the disease, wide use of antibiotics for a prolonged time that leads to the increase of the resistance of microorganisms against the background of traditional therapy. The role of the infectious factor in the development of chronic inflammation and the effectiveness of the therapy are estimated. The questions of the rational use of antibacterial medicines and the possibility of the use of bacteriophages are being discussed in the article.

Keywords: antibiotics, rational antibiotic therapy, bacteriophage, chronic inflammation of the endometrium.

Введение. Несмотря на увеличение рождаемости все еще актуальным остается рост числа молодых женщин с бесплодным браком, в частности,

увеличивается количество случаев хронических воспалительных заболеваний органов малого таза как причины разных форм бесплодия.

Диагностика хронического эндометрита (ХЭ) сегодня не вызывает затруднений. С 1975 г. хронический эндометрит представлен отдельным заболеванием в международной классификации болезней 10-го пересмотра. Непланированная беременность, высокий уровень экстрагенитальной патологии, гинекологическая заболеваемость, повлияли на увеличение количества женщин с неразвивающейся беременностью. С 2007 г. было предложено ставить диагноз ХЭ женщинам, имеющим в анамнезе хотя бы одну неразвивающуюся беременность.

На сегодняшний день морфологическое исследование эндометрия является золотым стандартом для верификации диагноза. Однако во многих российских и зарубежных публикациях обсуждается наличие «ложноотрицательных» результатов морфологического исследования. Иногда расхождение результатов объясняется использованием различных методов диагностики заболевания в разные фазы течения хронического эндометрита [4, 7].

Вопрос использования антибактериальной терапии при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза в медицине стоит остро. Какие антибиотики рекомендовать женщинам с ХЭ, какова продолжительность лечения – проблема нерешенная. Потенциальный спектр микроорганизмов очень широк, и даже антибиотики широкого спектра не могут устранить возможные инфекционные причины ХЭ, поэтому лечение антибиотиками этой категории больных направлено только на ослабление симптомов, а не на эридикацию возбудителя. В практической деятельности эридикация микроорганизма возможна при его обнаружении.

В настоящее время нет единых стандартов и методов подтверждения инфекционного агента как причины заболевания. Кроме того, в 38–40 % случаев наблюдается бессимптомное или атипичное течение болезни, что

затрудняет своевременную диагностику и лечение [5, 6], и, как результат, доля больных с хроническим воспалением эндометрия увеличивается.

Другая проблема для медицинского сообщества – это катастрофический рост числа бактерий, резистентных к антибиотикам. В результате исследований было установлено, что во многих странах растет число летальных исходов от суперинфекции. Помимо этого, за несколько лет у микробиологов накопились изоляты нуклеиновых кислот, принадлежащих к известным патогенам, вызывающим заболевания или ассоциированным с инфекциями человека [3]. Тактика лечения заболеваний, вызванных этими патогенами, – неизученная проблема. Еще в 1928 г. И.В. Давыдовский писал, что «проблемы воспаления и иммунитета очень тесно соприкасаются между собой» [1]. Воспалительную и иммунную реакции все чаще рассматривают в неразрывном единстве. Описаны исследования, подтверждающие присутствие микроорганизмов, их контаминацию в слизистой оболочке матки у женщин с бесплодным браком, однако в других публикациях с применением рутинных методов исследования доказано их отсутствие [2,8].

Современной медициной организм человека рассматривается как единая экосистема, причем условно-патогенная микрофлора имеет огромное значение для оптимального её существования. Не у всех женщин присутствие инфекции в матке вызывает воспаление и хронизацию процесса. Данные по изучению генов микроорганизмов свидетельствуют о необходимости более внимательного отношения к экосистеме человека и назначению лекарств, особенно антибиотиков. Для профилактики роста хронической патологии необходимы идентификация возбудителя и адекватная терапия. Однако использование этиотропных антибактериальных препаратов часто не приводит к элиминации возбудителей. В то же время такая терапия сопровождается нарушением нормального микробиоценоза полостей организма женщины с активизацией эндогенной условно-патогенной микрофлоры, с появлением «порочного круга» в лечебном процессе у больных с хроническими воспалениями слизистых оболочек [9,

10]. Только часть врачей считают необходимым лечить больных с хроническим воспалением эндометрия антибактериальными препаратами. Все чаще появляются публикации, в которых пишут о восстановлении регенерирующей способности функционального слоя с помощью альтернативных методов лечения. Таким методом является фаготерапия.

Цель исследования – выявление инфекционного фактора и определение эффективности антибактериальной терапии в лечении женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза.

Материалы и методы. Обследовано 232 женщины с гистологически верифицированным хроническим эндометритом. Проведен клинический аналитический ретро- и проспективный анализ, базирующийся на интегральном подходе и использовании медико-социологических данных. Выделены 2 группы: первую составили женщины с бесплодным браком (146 женщин с первичным и вторичным бесплодием), вторую – пациентки с нарушением менструальной функции (НМФ), но не планирующие беременность (86 женщин с НМФ). Использовали следующие методы обследования: жалобы, анамнез заболевания, анамнез жизни, общее клиническое и гинекологическое исследование, методы диагностики инфекции генитального тракта. Проводилось комплексное морфологическое исследование эндометрия, изучалось его структурное состояние и степень соответствия фазам менструального цикла. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием компьютерных программ «Microsoft Excel», «Statistika 6.0»., применены критерии Стьюдента, Фишера, доверительный интервал с поправкой Йетиса,

Результаты исследования и их обсуждение. Возраст женщин в обеих группах был в пределах от 19 до 44 лет (в среднем $33,6 \pm 1,23$). Соматический анамнез: хронический пиелонефрит выявлен у 10 (6,8 %) женщин с бесплодием и у 13 (15,1 %) с НМФ, хронический гастрит и панкреатит, в первой группе обнаружены в 19 (13 %) случаях, во второй – в 15 (17,4 %), хронические заболевания органов дыхания – у 12 (13,9%) человек в первой и

у 13 во второй группе, т.е. по соматическому статусу группы были одинаковы.

Роды были в анамнезе у 61,6 % женщин из первой группы, неразвивающаяся беременность – 4,1 %, самопроизвольные выкидыши – 15 %. Во второй группе установлены следующие данные: роды – у 63,9 %, аборт – у 33,7 %, самопроизвольные выкидыши – у 5,8 %. У всех обследуемых пациенток в анамнезе встречались различные гинекологические заболевания. Особо стоит отметить высокую частоту бактериального вагиноза среди женщин обеих групп (53,4% в I группе, 77,9% – во II группе), а также высокую частоту сочетания хронических воспалительных заболеваний придатков и ХЭ ($p < 0,001$, ДИ – 95 % $-34,7 \pm 12,5$ с поправкой Йетиса). Клиническая характеристика пациенток приведена в таблице.

Таблица

Гинекологический анамнез пациенток обследуемых групп

Показатель	I группа (n = 146)	II группа (n = 86)
Возраст наступления менархе, лет	12,9±0,1	12,3±0,4
Длительность менструального цикла, дней	28,6±1,3	26±1,7
Длительность менстр. выделений, дней	5,5±0,8	4,8±0,5
Дисменорея, % (абс.)	65 (95)	79 (68)
Миома матки, % (абс.)	14,7 (23)	10,5 (9)
Внутренний эндометриоз, % (абс.)	4,8 (7)	6,9 (6)
Наружный эндометриоз, % (абс.)	11 (16)	8,1 (7)
Хронический сальпингит, оофорит, % (абс.)	31,5 (46)	66,3 (57)***
Бактериальный вагиноз, % (абс.)	53,4 (78)	77,9 (67)**
Лечение шейки матки в анамнезе, % (абс.)	20,5 (30)	48,8 (42)
Частота бесплодия в анамнезе, % (абс.)	100 (146)	56,9 (49)*
Длительность бесплодия, лет	7±4	3±2
Операции по поводу бесплодия в, % (абс.)	81,5 (119)	56,9 (49)

Примечание: * – $p < 0,001$; ДИ – 95 %, $43,02 \pm 10,5$ с поправкой Йетиса; ** – $p < 0,001$, ДИ – 95 % - $24,48 \pm 11,9$ с поправкой Йетиса; *** – $p < 0,001$; ДИ – 95 % - $34,7 \pm 12,5$ с поправкой Йетиса.

Анализ качественного и количественного состава микрофлоры влагалища в обеих группах имел следующие особенности. В группе женщин с бесплодием не было достоверной лейкоцитарной реакции во влагалище:

33,6 % женщин первой группы имели вторую и 13 % третью степень чистоты влагалища. Во второй группе у 17,4% пациенток установлена вторая и у 4,7% женщин третья степень соответственно. Выявлена высокая частота кандидозного вагинита в анамнезе – от 2 эпизодов и более в течение года в первой группе, что вызвано использованием антибиотиков у данной категории женщин с учетом их репродуктивных проблем.

Микробиологическое исследование посевов влагалищных выделений проводили в процессе лечения. По последним результатам в первой группе в 43,8% случаев преобладали представители условно-патогенной микрофлоры, а именно: *E. coli* – 39,7%, *Enterococcus spp.* – 18,5%, *Enterococcus faecalis* – 14,4% случаев, в 20,5% роста не обнаружено, а в 6,9% случаев представители условно-патогенной микрофлоры встречались в разных сочетаниях. После проведения антибактериальной терапии у 27,4% больных отмечена замена одного условного патогена на другой сразу по окончании курса лечения. В группе женщин с НМФ преобладали *E. coli* (16,3%) и *S. epidermidis* (15,1%). В большинстве случаев в обеих группах антибиотики назначались после определения чувствительности выделенного микроорганизма, однако смена патогена диктовала повторение противовоспалительной терапии с использованием системного и местного антибактериального препарата. В итоге на одну пациентку приходилось от 2 до 4±1 препаратов широкого спектра действия только за последние 2 года терапии. Также важно отметить, что сроки лечения в обеих группах составили в среднем 5,4±4,2 года, при этом максимальный срок лечения в группе пациенток с бесплодием составил 13 лет.

В заключение необходимо отметить, что основные клинические признаки хронического воспаления эндометрия в нашем исследовании таковы: преобладание ассоциаций микроорганизмов с главной ролью условно-патогенной микрофлоры; латентное, волнообразное течение заболевания; широкое использование антибиотиков и длительные сроки лечения ими, приводящие к росту резистентности микроорганизмов при

традиционных методах терапии. Считаем, что измененная иммунологическая реактивность пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями обуславливает более частую смену одного условного патогена на другой. При этом возникает «порочный круг» в отношении макро- и микроорганизмов, который приводит к более глубоким нарушениям биоценоза и росту резистентности микроорганизмов к традиционным антибиотикам. Полагаем, что лечение женщин с хроническим воспалением также влияет на рост резистентных возбудителей. Специфические и неспецифические возбудители могут создать в организме человека полимикробные ассоциации, что может привести к изменению этиологии генитальной инфекции, увеличению негативного влияния условно-патогенных микроорганизмов, неспорообразующих анаэробов, простейших, грибов и вирусов. В результате ассоциация микроорганизмов может длительно оказывать супрессивное действие на иммунокомпетентные клетки макроорганизма, снижать эффективность иммунного ответа и нарушать процессы имплантации. Эти явления более ярко выражены у женщин репродуктивного возраста с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. Несмотря на наличие большого резерва антибактериальных препаратов, эффективность терапии хронических заболеваний в гинекологии и репродуктологии остается невысокой. Отсутствие единых стандартов лечения приводит к увеличению стоимости и продолжительности терапии. Лечение антибиотиками, предписываемое пациенткам с ХЭ, должно носить строго рациональный характер, должны учитываться тенденции «агрессивного» роста резистентной микрофлоры. В связи с этим оправдан интерес к альтернативным методам лечения, в частности, к использованию бактериофагов для комплексного антибактериального и иммунологического воздействия при хронических воспалениях органов репродуктивной системы. На наш взгляд, включение в комплексную терапию бактериофагов поможет повысить эффективность

лечения, добиться иммуномодулирующего эффекта у больных с нарушениями общего биоценоза.

Выводы:

1. Измененная иммунологическая реактивность пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями обуславливает частую смену одного условного патогена на другой. Возбудители создают в организме человека полимикробные ассоциации, что приводит к изменению этиологии генитальной инфекции, увеличению негативного влияния условно-патогенных микроорганизмов, неспорообразующих анаэробов, простейших, грибов и вирусов.
2. Лечение антибиотиками у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза должно носить строго рациональный характер с учетом тенденций «агрессивного» роста резистентной микрофлоры.
3. У женщин с хроническим эндометритом, как с бесплодным браком, так и с нарушением менструального цикла, сопутствующими гинекологическими заболеваниями были хронический сальпингит и бактериальный вагиноз.

Список литературы:

1. *Давыдовский И.В.* Проблема причинности в медицине (этиология) / И.В. Давыдовский. – М.: Гос. Изд-во мед. лит-ры, 1962.
2. *Ковальчук Л.В.* Врожденные компоненты иммунитета: Toll-подобные рецепторы в норме и при патологии / Л.В. Ковальчук, М.В. Хорева, А.С. Варивода // ЖМЭИ. – 2005. – № 4. – С. 96–104.
3. *Радзинский В.Е.* Репродуктивная инфектология XXI века / В.Е. Радзинский // StatusPraesens. – 2013. – № 16 (5). – С. 33–36.
4. *Сухих Г.Т.* Хронический эндометрит / Г.Т. Сухих, А.В. Шуршалина. – М.: ГЭОТАР-Медия, 2010.
5. *Andrews W.W.* Endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis after spontaneous or indicated preterm versus term delivery / W.W. Andrews et al. // Am. Obstet. Gynecol. – 2005. – № 19. – С. 739–745.
6. *Andrews W.W.* Association of asymptomatic bacterial vaginosis with endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis in nonpregnant women / W.W. Andrews et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – № 195. – С. 1611–1616.

7. *Cicinelli E.* Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies / E. Cicinelli et al. // *Fertil. Steril.* – 2008. – № 89. – C. 677–684.
8. *Greenwood S.M.* Chronic endometritis: morphologic and clinical observations / S.M. Greenwood, J.J. Moran // *Obstet. Gynecol.* – 1998. – № 58. – C. 176–184.
9. *Haggerty C.L.* Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis / C.L. Haggerty et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – № 39. – C. 990–995.
10. *Korn A.P.* Commonly used diagnostic criteria for pelvic inflammatory disease have poor sensitivity for plasma cell endometritis / A.P. Korn, N. Nessol, N. Padian // *Sex Transm. Dis.* – 1995. – № 22 (6). – C. 335–341.

References

1. Davydovskiy I.V. Problema prichinnosti v meditsine (etiologiya) [The problem of causation in medicine]. Moscow: Gos. Izd-vo med. lit-ry; 1962. (in Russian).
2. Koval'chuk L.V. Vrozhdennyye komponenty immuniteta: Toll-podobnyye retseptory v norme i pri patologii / L.V. Koval'chuk, M.V. Khoreva, A.S. Varivoda [Natural immunity components: Toll-like receptors in norm and pathology]. *ZhMEI*, 2005, no. 4, pp. 96–104 (in Russian).
3. Radzinskiy V.E. Reproduktivnaya infektologiya XXI veka [Reproductive infectology of the XXI century]. *StatusPraesens*, 2013, no. 16 (5), pp. 33–36 (in Russian).
4. Sukhikh G.T. Khronicheskiy endometrit / G.T. Sukhikh, A.V. Shurshalina [Chronic endometritis]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. (in Russian).
5. Andrews W.W., Goldenberg R.L., Hauth J.C., Cliver S.P. et al. Endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis after spontaneous or indicated preterm versus term delivery. *Am. Obstet. Gynecol*, 2005, no. 19, pp. 739–745.
Andrews W.W., Hauth J.C., Cliver S.P., Conner M.G. et al. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis in nonpregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 2006, no. 195, pp. 1611–1616.
6. Cicinelli E., DeZiegler D., Nicoletti R. et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil. Steril*, 2008, no. 89, pp. 677–684.
7. Greenwood S.M., Moran J.J. Chronic endometritis: morphologic and clinical observations. *Obstet. Gynecol*, 1998, no. 58, pp. 176–184.
8. Haggerty C.L., Hillie S.L., Bass D.C., Ness R.B. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. *Clin. Infect. Dis*, 2004, no. 39, pp. 990–995.

9. Korn A.P., Nessel N., Padian N. Commonly used diagnostic criteria for pelvic inflammatory disease have poor sensitivity for plasma cell endometritis. *Sex Transm. Dis*, 1995, no. 22 (6), pp. 335–341.

Падруль Михаил Михайлович, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России, тел. (342)212-73-72, e-mail: rector@psma.ru

Кобаидзе Екатерина Глахоевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России, г. Пермь, тел. (342)236-40-64, e-mail: eka7i@yahoo.com.

Черемискин Владимир Павлович, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России Пермского государственного медицинского университета им. академика Е. А. Вагнера МЗ РФ, г.Пермь, тел. (342)236-40-64, e-mail: rector@psma.ru

ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера МЗ РФ, 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26

Padrul Mikhail Mikhaylovich – Doctor of Medical Science, professor, head of the department of obstetrics and gynecology, Perm State Medical University named after E.A. Wagner, phone: (342)212-73-72, e-mail: rector@psma.ru

Kobaidze Ekaterina Glakhoevna – Candidate of Medical Science, associate professor of the department of obstetrics and gynecology, Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm; phone: (342)236-40-64, e-mail: eka7i@yahoo.com

Cheremiskin Vladimir Pavlovich – Doctor of Medical Science, associate professor of the department of obstetrics and gynecology, Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm, phone: (342)236-40-64, e-mail: rector@psma.ru

State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training “Perm State Medical University named after E.A. Wagner” of the Ministry of Health of the RF, 614990, Russia, Perm, Petropavlovskaya Str., 26