

Микробиологическая эффективность препарата на основе гиалуронидазы у пациенток с хроническим эндометритом и миомой матки

Н.А.Трошина^{✉1}, И.И.Долгушин¹, В.Ф.Долгушина¹, Л.И.Бахарева², И.В.Курносенко¹, Т.В.Надвикова¹

¹ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России. 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64;

²МБУЗ Городская клиническая больница №6. 454047, Челябинск, ул. Румянцева, д. 28, к. 5

Целью нашего исследования было оценить микробиологическую эффективность использования препарата Лонгидаза в лечении активного неспецифического эндометрита у женщин с миомой матки. Методом произвольной выборки были сформированы 2 группы женщин: 1-ю составили пациентки с активным хроническим эндометритом, получавшие стандартную этиотропную антибактериальную терапию; во 2-ю группу включены больные, которым к стандартной терапии дополнительно назначали Лонгидазу. Установлено, что у обследованных женщин как 1-й, так и 2-й группы преимущественно встречаются неплазмозоогулирующие стафилококки, энтерококки и анаэробы. Применение Лонгидазы в сочетании с антибактериальной терапией приводит к наиболее значительному улучшению микробного пейзажа цервикального канала и полости матки, что подтверждается микробиологическими методами исследования.

Ключевые слова: хронический эндометрит, миома матки, микробиологическая эффективность, Лонгидаза.

[✉]N.A.Troshina@mail.ru

Для цитирования: Трошина Н.А., Долгушин И.И., Долгушина В.Ф. и др. Микробиологическая эффективность препарата на основе гиалуронидазы у пациенток с хроническим эндометритом и миомой матки. Гинекология. 2015; 17 (6): 42–44.

The microbiological efficacy on the basis of hyaluronidase in patients with chronic endometritis and uterine myoma

N.A.Troshina^{✉1}, I.I.Dolgushin¹, V.F.Dolgushina¹, L.I.Bakhareva², I.V.Kurnosenko¹, T.V.Nadvikova¹

¹South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 454092, Russian Federation, Chelyabinsk, ul. Vorovskogo, d. 64;

²City Clinical Hospital. 454047, Russian Federation, Chelyabinsk, ul. Rumiantseva, d. 28, k. 5

The goal of our study was to evaluate the effectiveness of microbiological use of Longidaza in the treatment of active nonspecific endometritis in women with uterine myoma. By a random sample they were divided into two groups of women. The first comprised patients with active chronic endometritis were treated with standard causal antibiotic therapy. The second group included patients, who had an additional Longidaza to standard therapy. It was found that the women surveyed both in the first and second groups predominantly found non plasmacoagulating staphylococci, enterococci and anaerobes. Application of Longidaza in combination with antibiotic therapy leads to a significant improvement in most of the microbial landscape of the cervical canal and uterine cavity, which is confirmed by microbiological methods of investigation.

Key words: chronic endometritis, uterine myoma, microbiological efficacy, Longidaza.

[✉]N.A.Troshina@mail.ru

For citation: Troshina N.A., Dolgushin I.I., Dolgushina V.F. et al. The microbiological efficacy on the basis of hyaluronidase in patients with chronic endometritis and uterine myoma. Gynecology. 2015; 17 (6): 42–44.

Введение

Хронический эндометрит (ХЭ) в рутинной практике врача акушера-гинеколога продолжает оставаться одним из самых частых заболеваний. Обзор научных исследований, посвященных ХЭ, позволяет сделать вывод, что многие вопросы остаются нерешенными, требуется дальнейший внимательный подход к диагностике, лечению и профилактике этого заболевания. Частота ХЭ остается стабильно высокой [1–4]. На сегодняшний день ХЭ рассматривают как клинико-морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую биотрансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки [4].

Вопрос об этиологической значимости и спектре возбудителей при данном заболевании остается дискуссионным. По современным представлениям, практически все микробы, присутствующие во влагалище, за исключением лакто- и бифидобактерий, могут принимать участие в воспалительном процессе [1]. Характерным является полимикробный характер воспалительного процесса с вовлечением облигатных патогенов инфекций, передаваемых половым путем, и выделением условно-патогенной флоры. В настоящее время в развитии воспалительного процесса эндометрия ведущее место в этиологической структуре принадлежит микроорганизмам условно-патогенной группы, проникающим в полость матки восходящим путем при снижении факторов естественной резистентности репродуктивного тракта женщин. При этом роль моноинфек-

ций заметно уменьшается, преобладающее значение приобретают ассоциации аэробных и анаэробных микроорганизмов: кишечная палочка, энтерококк, эпидермальный стафилококк, анаэробы – бактероиды [5].

Крайне важным этапом в лечении активного эндометрита является элиминация инфекционного фактора, что достигается назначением антибактериальных препаратов. Исходя из спектра часто встречающихся микробных возбудителей, у больных неспецифическим ХЭ в настоящее время широко используются фиксированные комбинации пенициллинов с ингибиторами β-лактамаз, в частности амоксициллин/клавулановая кислота (Амоксиклав). Преимущество данного препарата заключается в его высокой активности в отношении аэробных и анаэробных бактерий, в том числе продуцирующих β-лактамазы.

В последнее время стало уделяться большое внимание вопросам комплексной терапии, предполагающей не только элиминацию возбудителей, но и коррекцию иммунологических и метаболических расстройств, сопровождающих хронический воспалительный процесс эндометрия. Для облегчения проникновения лекарственных препаратов в слизистую оболочку матки при наличии гемодинамических нарушений, морфологических изменений стромы используется в комплексе терапии препарат Лонгидаза [3, 6]. Он является конъюгатом гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем азосимера бромидом, при этом гиалуронидаза приобретает пролонгированную термостабильную форму, устойчивую к действию ингибиторов. Способность стабилизировать и корригировать иммунные нарушения, проявлять ферментативную протеоли-

Таблица 1. Динамика микробного пейзажа цервикального канала и полости матки у обследованных женщин

Род, вид возбудителей		1-я группа (n=20), антибактериальная терапия		2-я группа (n=18), антибактериальная терапия + Лонгидаза	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Число женщин, у которых выделялись микроорганизмы	ЦК	16 (80%)	9 (45%)	14 (77,8%)	6 (33,33%)
	p_1	0,048		0,018	
	ПМ	8 (40%)	5 (25%)	7 (38,9%)	3 (16,67%)
<i>Enterococcus</i> spp., >10 ⁴ КОЕ/мл	ЦК	10 (62,5%)	7 (77,78%)*	9 (64,29%)	1 (16,67%)*
	p_2	0,045			
	ПМ	4 (50%)	1 (20%)	3 (42,86%)	–
<i>Staphylococcus</i> (другие неплазмокоагулирующие виды), >10 ⁴ КОЕ/мл	ЦК	11 (68,75%)	7 (77,78%)*	10 (71,43%)	1 (16,67%)*
	p_2	0,045			
	ПМ	4 (50%)	1 (20%)	2 (28,57%)	1 (33,33%)
<i>Staphylococcus aureus</i> , >10 ⁴ КОЕ/мл	ЦК	1 (6,25%)	1 (11,1%)	1 (7,14%)	1 (16,67%)
	ПМ	1 (12,5%)	1 (20%)	1 (14,29%)	1 (33,3%)
<i>Gardnerella vaginalis</i> , >10 ⁴ КОЕ/мл	ЦК	3 (18,75%)	1 (11,1%)	3 (21,43%)	1 (16,67%)
	ПМ	2 (25%)	1 (20%)	2 (28,57%)	–
<i>Mobiluncus</i> , >10 ⁴ КОЕ/мл	ЦК	1 (6,25%)	–	–	–
	ПМ	–	–	–	–
<i>Streptococcus</i> spp.	ЦК	1 (6,25%)	–	1 (7,14%)	–
	ПМ	–	–	–	–
<i>Candida</i> spp., >10 ² КОЕ/мл	ЦК	2 (12,5%)	1 (11,1%)	2 (14,29%)	1 (16,67%)
	ПМ	1 (12,5%)	–	1 (14,29%)	–
<i>Escherichia coli</i>	ЦК	1 (6,25%)	1 (11,1%)	1 (7,14%)	1 (16,67%)
	ПМ	1 (12,5%)	1 (20%)	1 (14,29%)	1 (33,3%)
<i>Corynebacterium</i> spp., >10 ⁴ КОЕ/мл	ЦК	1 (6,25%)	–	–	–
	ПМ	–	–	–	–

Примечание. Здесь и далее в табл. 1–3: расчеты проводились исходя из числа пациенток, у которых были выделены микроорганизмы.
*Различия статистически значимы при сравнении показателей групп ($p < 0,05$); n – число наблюдений; p_1 – достоверные различия при сравнении показателей до и после лечения внутри групп; p_2 – достоверные различия при сравнении показателей группы, получавшей стандартную антибактериальную терапию, и группы, дополнительно получавшей Лонгидазу; ЦК – цервикальный канал, ПМ – полость матки.

тическую активность, вызывать обратное развитие фиброза и является обоснованием для включения Лонгидазы в комплексную терапию ХЭ.

Материалы и методы

После проведения комплексного клинико-лабораторного, инструментального, морфологического методов обследования были выбраны пациентки для лечения.

Критерии включения: женщины с наличием активного ХЭ, подтвержденного данными морфологического исследования; больные с наличием неспецифического воспалительного процесса; лица, указавшие на переносимость используемых в исследовании фармакологических препаратов; пациентки, давшие письменное согласие на участие в проводимом исследовании.

Критерии исключения: женщины, имевшие неактивный ХЭ по данным морфологического исследования; больные с наличием сопутствующей патологии эндометрия; женщины с наличием патогенных микроорганизмов в цервикальном канале и полости матки; лица, отмечавшие аллергическую реакцию на использованные препараты; пациентки, отказавшиеся от проводимого исследования.

Методом произвольной выборки были сформированы 2 группы женщин: 1-ю составили 20 пациенток с активным ХЭ, получавшие стандартную этиотропную антибактериальную терапию (Амоксиклав 1000 мг 2 раза в день 14 дней перорально); во 2-ю группу включены больные (18 человек), которым к стандартной терапии дополнительно назначали Лонгидазу (по 1 свече 3000 МЕ ректально через день №10). Больные 1 и 2-й групп были сопоставимы по выраженности клинической симптоматики и данным инструментальных методов диагностики. Все препараты вводили согласно инструкциям по применению. Оценку эффективности проводили на основе анализа микробного пейзажа цервикального канала и полости матки через 2 мес после лечения в первую фазу менструального цикла. Статистическая обработка полученных результатов исследования осуществлялась с использованием программного статистического пакета Statistica 8.0 (StatSoft, США). При анализе количественных признаков оценка достоверности различий между группами производилась с использованием непара-

метрического критерия Манна–Уитни. Оценка качественных показателей осуществлялась с помощью точного критерия Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При микробиологическом исследовании цервикальной слизи и маточного секрета до лечения у женщин обеих групп количество выделенных микроорганизмов достоверно не отличалось между собой. При микробиологическом исследовании цервикальной слизи и маточного секрета до лечения у женщин обеих групп количество выделенных микроорганизмов достоверно не отличалось между собой.

В 1-й группе (n=20), у 16 пациенток (80% – расчет от n=20), в цервикальном канале обнаружены условно-патогенные штаммы бактерий в диагностическом (более 10⁴ КОЕ/мл) титре (табл. 1). Из полости матки микроорганизмы выделялись в 2 раза реже: у 8 (40% – расчет от n=20) пациенток, получавших стандартную антибактериальную терапию, и у 7 (38,9% – расчет от n=18) женщин, применявших дополнительно к стандартной терапии Лонгидазу. Во 2-й группе (n=18) в цервикальном канале обнаружены микроорганизмы у 14 (77,8%), а в полости матки – у 7 (38,9%) пациенток. Преимущественно были выделены стафилококки, энтерококки и анаэробная флора. При анализе видового состава микрофлоры было обнаружено, что наличие двух и более штаммов бактерий характерно более чем для 1/2 обследованных женщин (табл. 2). Расчет проводился исходя из количества женщин, у которых были выявлены бактерии (n=16 – 1-я группа; n=14 – 2-я группа). В частности, ассоциации микроорганизмов в цервикальном канале выделялись среди 10 (62,5%) больных 1-й группы и 7 (50%) – 2-й.

В полости матки ассоциации обнаруживались несколько реже: у 4 (50% от n=8) женщин, получавших стандартную антибактериальную терапию, и у 3 (42,9% от n=7) пациенток с выделенными микроорганизмами, использовавших в лечении Лонгидазу.

При этом выделение микроорганизмов и в цервикальном канале, и в полости матки зафиксировано у 9 (56,25%) больных 1-й группы и у 7 (50%) – 2-й. Преимущественно это были ассоциации бактерий в цервикальном канале с наличием одного или двух идентичных штаммов в полости

Таблица 2. Сочетания выделения микробов в цервикальном канале и полости матки у обследованных женщин

Сочетания выделения микробов		1-я группа (n=20), антибактериальная терапия		2-я группа (n=18), антибактериальная терапия + Лонгидаза	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Выделены микроорганизмы, всего	ЦК	16 (80%)	9 (45%)	14 (77,8%)	6 (33,33%)
	ПМ	8 (40%)	5 (25%)	7 (38,9%)	3 (16,67%)
Выделена монокультура	ЦК	6 (37,5%)	2 (22,22%)	7 (50%)	6 (100%)
	ПМ	4 (50%)	5 (100%)	4 (57,14%)	3 (100%)
Ассоциация 2 микроорганизмов	ЦК	5 (31,25%)	7 (77,78%)	1 (7,14%)	-
	ПМ	3 (37,5%)	-	2 (28,57%)	-
Ассоциация 3 микроорганизмов	ЦК	5 (31,25%)	-	6 (42,86%)	-
	ПМ	1 (12,5%)	-	1 (14,29%)	-

Таблица 3. Варианты ассоциаций микробов в цервикальном канале и полости матки у обследованных женщин

Виды возбудителей		1-я группа (n=20), антибактериальная терапия		2-я группа (n=18), антибактериальная терапия + Лонгидаза	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Выделено всего ассоциаций микроорганизмов	ЦК	10 (62,5%)	7 (77,78%)	7 (50%)	-
	ПМ	4 (50%)	-	3 (42,9%)	-
<i>Staphylococcus + Candida, E. coli, Corynebacterium</i>	ЦК	4 (40%)	2 (28,57%)	2 (28,57%)	-
	ПМ	2 (50%)	-	1 (33,33%)	-
<i>Enterococcus + Staphylococcus, Candida</i>	ЦК	4 (40%)	2 (28,57%)	3 (42,86%)	-
	ПМ	1 (25%)	-	1 (33,33%)	-
<i>Enterococcus + Candida, E. coli</i>	ЦК	-	1 (14,29%)	-	-
	ПМ	-	-	-	-
<i>Gardnerella vaginalis, Staphylococcus, Candida</i>	ЦК	2 (20%)	2 (28,57%)	2 (28,57%)	-
	ПМ	1 (25%)	-	1 (33,33%)	-

матки. Выделение условно-патогенной флоры только в цервикальном канале при отсутствии ее в эндометриальном секрете обнаружено практически в одинаковом проценте случаев в 1 и 2-й группах (37,5 и 35,71% соответственно). Наличие микробов только в полости матки зафиксировано у 1 (6,25%) женщины 1-й группы и 2 (14,29%) – 2-й.

После проведенного лечения в обеих группах количество выделенных микроорганизмов в цервикальном канале достоверно уменьшилось в сравнении с данными до лечения. Причем во 2-й группе на фоне применения Лонгидазы снижение было более значимым ($p=0,018$) по сравнению с 1-й группой ($p=0,048$). В полости матки имелась также четкая тенденция к уменьшению количества выделенных микроорганизмов, более выраженная во 2-й группе. Проведя сравнительный видовой анализ выделенных микробов, можно сказать, что после лечения у женщин с одновременным назначением антибактериальной терапии и Лонгидазы количество стафилококков (16,67%) и энтерококков (16,67%) в цервикальном канале стало достоверно меньше ($p<0,05$) по сравнению с пациентками без использования Лонгидазы (77,78%). В полости матки также наблюдалась положительная динамика, более выраженная во 2-й группе (табл. 3). Эффект назначенной терапии с применением Лонгидазы оказал большее влияние на ассоциации бактерий, чем при наличии монокультур. После проведенной терапии ассоциации микроорганизмов во 2-й группе отсутствовали полностью, наблюдались монокультуры в цервикальном канале у 6 (33,33%) пациенток и в полости матки – у 3 (16,67%). В 1-й группе женщин после лечения ассоциации бактерий отсутствовали в эндометриальном секрете и были обнаружены у 7 (77,78%) пациенток в цервикальном канале.

Таким образом, у обследованных женщин как 1-й, так и 2-й группы преимущественно встречаются неплазмокоагулирующие стафилококки, энтерококки и анаэробы. Применение Лонгидазы в сочетании с антибактериальной терапией значительно улучшает микробный пейзаж цервикального канала и полости матки, что проявляется более выраженным снижением количества микроорганизмов. Это, по видимому, связано с тем, что Лонгидаза благодаря своей

ферментативной активности повышает проницаемость антибиотика в ткани и повышает эффективность его действия.

Литература/References

1. Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Аникина Т.А. Альтернативный подход к лечению больных с хроническим неспецифическим эндометритом. РМЖ. Мать и дитя. 2013; 14: 751–6. / Motovilova T.M., Kachalina T.S., Anikina T.A. Alternativnyi podkhod k lecheniiu bol'nykh s khronicheskim nespetsificheskim endometritom. RMZh. Mat' i ditiia. 2013; 14: 751–6. [in Russian]
2. Сидорова И.С., Макаров И.О., Унаниян А.Л. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита (клиническая лекция). Акушерство, гинекология и репродукция. 2010; 4 (3): 21–4. / Sidorova I.S., Makarov I.O., Unanian A.L. Patogenez i patogeneticheski obosnovannaia terapiia khronicheskogo endometrita (klinicheskaiia lektiia). Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnaya meditsina. 2010; 4 (3): 21–4. [in Russian]
3. Унаниян А.Л., Коссович Ю.М. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии. Лечащий врач. 2012; 11. / Unanian A.L., Kossovich Yu.M. Khronicheskii endometrit: etiopatogenez, diagnostika, klinika i lechenie. Rol' antifibroziruiushchei terapii. Lechasbcbii vrach. 2012; 11. [in Russian]
4. Шуришалина А.В. Оптимизация тактики ведения пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Гинекология. 2012; 14 (2). / Shursbalina A.V. Optimizatsiia taktiki vedeniia patsientok s vospalitel'nymi zabolevaniiami organov malogo taza. Ginekologiya. 2012; 14 (2). [in Russian]
5. Глухова Е.В., Шаховская И.Н. Микробиологическая характеристика биотопов репродуктивного тракта при эндометрите. Тольяттинский мед. консилиум. 2011; 1–2: 38–44. / Glukhova E.V., Shakhovskaya I.N. Mikrobiologicheskaiia kharakteristika biotopov reproduktivnogo trakta pri endometrite. Tol'iatinskii med. konsilium. 2011; 1–2: 38–44. [in Russian]
6. Назаренко Т.А., Дубницкая Л.В. Возможности применения препарата Лонгидаза в комплексной терапии патологических изменений эндометрия. Рус. мед. журн. 2008; 9: 24–9. / Nazarenko T.A., Dubnitskaia L.V. Vozmozhnosti primeneniia preparata Longidaza v kompleksnoi terapii patologicheskikh izmenenii endometriia. Rus. med. zhurn. 2008; 9: 24–9. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Трошина Надежда Анатольевна – заочный аспирант каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ. E-mail: N.A.Troshina@mail.ru
 Долгушин Илья Ильич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор ГБОУ ВПО ЮУГМУ
 Долгушина Валентина Федоровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ
 Бахарева Лариса Израильевна – канд. мед. наук, зав. бактериологической лаб. МБУЗ ГКБ №6
 Курносенко Илона Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ
 Надвикова Татьяна Владимировна – ассистент каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ