

# Профилактика дисбиотических нарушений на фоне антибактериальной терапии ВЗОМТ

О.Г. Пекарев, Т.В. Киселева

Новосибирский государственный медицинский университет

Несмотря на большое количество исследований в последние годы, воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) остаются наиболее актуальной проблемой в гинекологии, поскольку являются наиболее частой причиной нарушений менструальной и репродуктивной функций женщин.

Острый воспалительный процесс органов малого таза у женщин может быть обусловлен бактериальной, вирусной, паразитарной, грибковой, микоплазменной, а также протозойной и спирохетозной инфекцией. Нередко наблюдаются ассоциации из 3–4 анаэробов с 1–2 аэробами.

Развитие заболевания во всех этих случаях зависит от состояния макроорганизма и вирулентности инфекции. У больных, ослабленных вследствие стресса, психической травмы и проч., вероятность возникновения инфекционного процесса в ответ на внедрение возбудителя инфекции значительно увеличивается [1, 5, 16].

Клиническая картина ВЗОМТ характеризуется повышением температуры тела, ухудшением общего состояния, появлением боли внизу живота, озноба – при формировании трубно-яичникового абсцесса, дизурических явлений и других симптомов. В первые дни заболевания живот напряжен, болезнен при пальпации. При бимануальном исследовании контуры матки и придатков определяются недостаточно отчетливо (отечность, перифокальные процессы), они увеличены, пастозны, подвижность их ограничена. В картине крови – лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ и фибриногена. При ультразвуковом исследовании определяются нечеткие контуры яичников, увеличение их размеров и снижение эхогенности, выраженная болезненность при осмотре трансвагинальным датчиком, усиливающаяся при смещении придатков [2, 6, 13].

В настоящее время для полного выздоровления пациентки терапия ВЗОМТ требует соблюдения стандарта и базируется на следующих принципах:

1. Антибактериальная терапия;
2. Противовоспалительная терапия;
3. Гипосенсибилизирующая терапия;
4. Инфузионная терапия;
5. Утеротоническая терапия;
6. Общее и местное воздействие на очаг воспаления.

Если проведен весь комплекс реабилитационных мероприятий, то пациентка может считаться практически здоровой. Однако данный комплекс достаточно трудоемкий и требует от врача и пациентки аккуратного исполнения рекомендаций. Вот почему на современном этапе, учитывая особенности бактериальных микроорганизмов, а также данные о сложности диагностики и лечения указанных патологических процессов, представляются необходимыми дальнейшее углубленное изучение патогенетических механизмов развития заболевания и разработка новых обоснованных методов лечения с применением антибактериальной терапии, направленной на надежную санацию очага воспаления и эрадикацию возбудителя.

В то же время для практического врача акушера-гинеколога в первую очередь важно знать не только патогенетические звенья развития заболевания (хотя это тоже очень важно), а эффективные схемы терапии, которые прошли широкую кли-

ническую апробацию в ведущих мировых клиниках. И в связи с этим антибактериальная терапия по-прежнему остается основополагающей и базисной [1, 13, 16]. При этом эффективно сочетание линкозамидов и аминогликозидов, эффективны цефалоспорины III и IV поколения, защищенные цефалоспорины, ингибитор-защищенный аминопенициллин, гликопептиды, фторхинолоны и др. Вместе с тем, антибактериальная терапия вызывает дисбиотические нарушения различной степени, в том числе и значительно ухудшающие качество жизни. В частности, ампициллин в значительной степени подавляет рост как аэробной, так и анаэробной микрофлоры, тогда как амоксициллин, лишь минимально подавляя активность большинства нормальных кишечных микроорганизмов, способствует некоторому увеличению популяции представителей рода *Enterobacteriaceae*. [14, 17, 21]. Аналогично на микробиоценоз кишечника влияет комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты. При этом большинство современных пенициллинов не способствуют размножению грибов и *C. difficile*. Пероральные цефалоспорины определенно способствуют росту численности представителей рода *Enterobacteriaceae* в кишечнике, тогда как цефаклор и цефрадин практически не оказывают влияния на кишечную микрофлору, а применение цефиксима ведет к значительному снижению анаэробных микроорганизмов. Важно, что большинство цефалоспоринов способствует росту численности энтерококков и *C. difficile*. Фторхинолоны в значительной степени угнетают рост микробов рода *Enterobacteriaceae* и в меньшей степени – энтерококков и анаэробных микроорганизмов, не способствуя при этом росту грибов и *C. difficile* [7, 8, 10, 11, 12]. Наиболее тяжелым и даже угрожающим жизни состоянием, связанным с антибиотик-ассоциированным дисбактериозом кишечника, является т.н. *C. difficile*-ассоциированный колит, вызванный избыточным размножением в кишечнике *C. difficile*. Последний в норме выявляют при бактериологическом исследовании у 1–3% здоровых лиц, но более чем у 20% пациентов, получающих антибактериальную терапию. У некоторых больных на фоне угнетения нормальной флоры приемом антибиотиков происходит лавинообразный рост популяции *C. difficile* с изменением его токсигенных свойств, в т.ч. повышением синтеза энтеротоксина А и цитотоксина В. Результатом этого становится тяжелое поражение слизистой оболочки толстой кишки. Чаще всего *C. difficile*-ассоциированный колит развивается при применении клиндамицина или линкомицина, полусинтетических пенициллинов, реже – цефалоспоринов с широким спектром антибактериального действия. Наиболее тяжелой формой *C. difficile*-ассоциированного колита является псевдомембранозный колит, летальность при развитии которого достигает 30%. Вот почему для профилактики ассоциированного с антибиотиками дисбактериоза кишечника в настоящее время ключевое положение занимают пробиотики – препараты, содержащие микроорганизмы, которые оказывают положительное влияние на кишечный микробиоценоз. Основоположником концепции пробиотиков стал И.И. Мечников, удостоенный за серию работ в этом направлении Нобелевской премии в области медицины в 1908 г. В частности, он показал, что от-

дельные микроорганизмы способны угнетать рост холерного вибриона, а другие – наоборот, стимулировать. С тех пор было изучено большое количество микроорганизмов, которые могли бы найти применение в повседневной медицинской практике, будучи включенными в состав пробиотических препаратов и продуктов питания, однако лишь немногие из них сегодня официально признаются таковыми.

Основным критерием при этом является пробиотический эффект, доказанный в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Этот «экзамен» прошли *B. bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus fermentum*, *Streptococcus/Enterococcus faecium*, *S. termophilus*, *Saccharomyces boulardii* [17, 20, 21]. Перечисленные микроорганизмы входят в состав многочисленных как монобактериальных, так и комбинированных препаратов. С другой стороны, микроорганизм с минимальными потерями должен преодолеть верхние отделы пищеварительного тракта, в связи с чем пробиотические бактерии должны обладать устойчивостью к агрессивной среде желудка. Наконец, длительное сохранение микроорганизмов в процессе хранения обеспечивается их лиофилизацией. Препаратом, который соответствует перечисленным выше требованиям, является **Линекс**<sup>®</sup>, представляющий собой комплекс 3 живых лиофилизированных бактерий. Одна капсула Линекса<sup>®</sup> содержит *Lactobacillus acidophilus* (4,5·10<sup>6</sup>), *Bifidobacterium infantis* (3,0·10<sup>6</sup>) и *Enterococcus faecium* (4,5·10<sup>6</sup>) в лиофилизированном виде. Лактобактерии и молочнокислый энтерококк в количественном отношении больше встречаются в тонкой, а бифидобактерии – в толстой кишке. Именно поэтому входящие в состав Линекса<sup>®</sup> бактерии поддерживают и регулируют физиологическое равновесие кишечной микрофлоры во всех отделах кишечника – от тонкой кишки до прямой. При этом важной особенностью микроорганизмов, входящих в состав линекса, является их устойчивость к антибиотикам и химиотерапевтическим средствам, резистентность к пенициллинам, в т.ч. полусинтетическим, макролидам, цефалоспорином, фторхинолонам и тетрациклином. Это обстоятельство позволяет при необходимости применять линекс в комбинации с антибиотиками с целью профилактики дисбактериоза.

Учитывая вышесказанное, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета НГМУ провела клиническую апробацию различных схем пробиотической терапии линексом в комплексном лечении острых неспецифических послеабортных метроэндометритов для минимизации побочных действий антибактериального воздействия. Клиническое использование проводилось на клинических базах кафедры в 2007 году. Цель работы заключалась в изучении клинической эффективности препарата «Линекс» у пациенток с острыми ВЗОМТ на фоне применения антибактериальных препаратов. Для достижения указанной цели нами были поставлены следующие задачи:

1. Проведение клинической апробации режима приема препарата «Линекс» по 2 капсулы 3 раза в день в течение всего курса антибактериальной терапии по поводу ВЗОМТ.

2. Проведение клинической апробации режима приема препарата «Линекс» по 2 капсулы 3 раза в день в течение всего курса антибактериальной терапии по поводу ВЗОМТ и 2 недель после окончания антибактериальной терапии.

### Дизайн исследования

Для достижения цели исследования и решения поставленных задач были обследованы и пролечены 60 женщин с острыми неспецифическими послеабортными метроэндометритами, которых в зависимости от схем пробиотической поддержки мы разделили на группы:

1 группа (1 основная) – 20 женщин с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ), которым

Таблица 1. Возрастная характеристика наблюдаемых женщин

Клинические группы	Моложе 17 лет	18–24 года	25–29 лет	30–35 лет	Старше 36 лет	Средний возраст
1 группа (n = 20)	1	3	9	6	1	25,8 ± 0,8
2 группа (n = 20)	–	6	10	4	–	24,1 ± 1,9
3 группа (n = 20)	–	5	9	5	1	24,7 ± 1,6

Таблица 2. Заболеваемость в детском и юношеском возрасте больных с острыми неспецифическими послеабортными метроэндометритами

Перенесенные заболевания	1 группа (n = 20)		2 группа (n = 20)		3 группа (n = 20)	
	n	%	n	%	n	%
Корь	12	60	9	45	11	55
Ветряная оспа	11	55	13	65	12	60
Коклюш	3	15	1	5	2	10
Краснуха	1	5	2	10	2	10
Хронический тонзиллит	3	15	4	20	4	20
Хронический бронхит	1	5	1	5	1	5
Хронический гастрит	2	10	–	–	1	5
Хронический пиелонефрит	3	15	2	10	2	10
Ожирение	1	5	2	10	2	10

в течение всего курса антибактериальной терапии назначался линекс по 2 капсулы 3 раза в день.

2 группа (2 основная) – 20 женщин с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ), которым в течение всего курса антибактериальной терапии и 2 недель после ее отмены назначался линекс по 2 капсулы 3 раза в день.

3 группа (контрольная) – 20 женщин с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ), которые получали комплексную антибактериальную терапию без пробиотической поддержки.

Оценка эффективности была проведена на основании клинического осмотра, данных УЗИ и лабораторных анализов, а также исследования кала на дисбактериоз до и после лечения.

В ходе проведенного обследования было выявлено, что все пациентки с острыми неспецифическими послеабортными метроэндометритами находились в репродуктивном периоде (табл. 1).

По возрастным характеристикам клинические группы существенно друг от друга не отличались. Сведения о перенесенных в детском и половозрелом возрасте заболеваниях в анализируемых группах приведены в табл. 2.

Как видно из представленных данных, заболеваемость в исследуемых группах в большинстве случаев существенно не отличалась. Обращает на себя внимание высокий процент заболеваемости хроническим тонзиллитом, который является явным признаком неблагоприятного преморбидного фона. В то же время инфекционный индекс (отношение общего числа инфекционных заболеваний к числу обследованных) в 1–3-й группах составил 1,9, 1,84 и 1,81 соответственно.

В анализируемых группах преобладали лица рабочих специальностей и домохозяйки (табл. 3).

Таблица 3. Социальное положение наблюдаемых женщин

Социальное положение	1 группа (n=20)		2 группа (n = 20)		3 группа (n = 20)	
	n	%	n	%	n	%
Домохозяйки	8	40	7	35	9	45
Рабочие	6	30	6	30	5	25
Студенты	3	15	4	20	2	10
Служащие	3	15	3	15	4	20

Таблица 4. Характеристика менструальной функции у больных с острыми неспецифическими послеабортными метроэндометритами

Клинические группы (возраст менархе)	9–12 лет	13–14 лет	15–16 и более лет	средний возраст
1 группа (n = 20)	6	14	–	13,2 ± 0,2
2 группа (n = 20)	6	12	2	13,0 ± 0,4
3 группа (n = 20)	4	13	3	13,4 ± 0,5

Таблица 5. Структура гинекологической заболеваемости у наблюдаемых женщин

Перенесенные заболевания	1 группа (n = 20)		2 группа (n = 20)		3 группа (n = 20)	
	n	%	n	%	n	%
Эрозия шейки матки	6	30	7	35	8	40
Эндометрит	5	25	4	20	3	15
Миома матки	1	5	–	–	1	5
Бартолинит	3	15	2	10	–	–

Состояли в браке на момент лечения 13 (65%) женщин 1-й и 3-й групп и 14 (70%) пациенток 2-й группы.

Характеристика менструальной функции у больных представлена в табл. 4.

Средний возраст менархе у женщин исследуемых групп составил 13,2 ± 0,2, 13,0 ± 0,4 и 13,4 ± 0,5 года соответственно, что является нормальным для женщин сибирского региона. Таким образом, данный показатель существенно не отличался между собой в группах сравнения ( $p > 0,05$ ). Нарушений менструального цикла в анализируемых группах больных с острыми неспецифическими послеабортными метроэндометритами до поступления в стационар отмечено не было.

Все пациентки на момент поступления в клинику предъявляли жалобы на боли в нижних отделах живота и пояснице ноющего или тянущего характера, слабость, гнойные или кровянисто-гнойные выделения из половых путей. Повышение температуры тела до 38°C и выше отмечено у 14 (70%) женщин 1-й группы и у 13 (65%) пациенток 2–3-й групп. При пальпации живота отмечалась болезненность в нижних отделах, при осмотре в зеркалах отмечались гнойные или кровянисто-гнойные выделения из цервикального канала, при бимануальном исследовании больных определялась патозность, ограничение в подвижности и болезненность матки. В клиническом анализе крови у 8 (40%) женщин 1-й группы и 7 (35%) больных 2-й и 3-й групп соответственно наблюдалось повышение количества лейкоцитов свыше  $10 \cdot 10^9/\text{л}$  и сдвиг лейкоцитарной формулы влево.

Сведения о перенесенных гинекологических заболеваниях у обследованных женщин приведены в табл. 5. При их анализе видно, что наиболее частой патологией среди больных

Таблица 6. Структура микрофлоры цервикального канала женщин с острыми неспецифическими послеабортными метроэндометритами

Виды микроорганизмов	1 группа (n = 20)		2 группа (n = 20)		3 группа (n = 20)	
	n	%	n	%	n	%
<b>Чистые культуры</b>						
<i>E. coli</i>	6	30	4	20	5	25
<i>St. intermedius</i>	2	10	3	15	3	15
Анаэр. streptoc.	3	15	2	10	3	15
<i>St. hominis</i>	–	–	3	15	–	–
<i>Staphyloc. aureus</i> u Анаэр. strept.	1	5	–	–	1	5
<i>St. epidermidis</i> и <i>Clostridii</i>	–	–	1	5	–	–
<i>St. epidermidis</i> et Анаэр. strept.	1	5	1	5	–	–
<i>St. saprophiticus</i> et <i>E. coli</i>	1	5	–	–	1	5
<i>St. epidermidis</i> et <i>E. coli</i>	–	–	1	5	–	–
Роста микрофлоры нет	6	30	4	25	7	35

Таблица 7. Показатели температуры тела под влиянием лечения ( $M \pm m\%$ )

Группы больных	Количество наблюдений (n)	Нормализация температуры		
		2–3 сутки $M \pm m$	4–6-е сутки $M \pm m$	более поздние сроки $M \pm m$
1	20	65 ± 10,9%	25 ± 9,9%	10 ± 6,9%
2	20	60 ± 11,2%	15 ± 8,2%	25 ± 9,2%
3	20	70 ± 10,5%	15 ± 8,2%	15 ± 8,2%

были эрозия шейки матки (30–40%) и метроэндометриты после предыдущих медицинских абортов – 15–25%.

Данные бактериологических исследований отделяемого из цервикального канала представлены в табл. 6.

При анализе результатов исследований видно, что во всех исследуемых группах преобладала условно патогенная микрофлора. В 20–30% проб выделена кишечная палочка, у 25–40% больных высевались стрептококки нескольких разновидностей, причем у 8 (13,3%) – анаэробные. Следует отметить, что практически у каждой пятой больной – у 13 (21,6%) – именно анаэробная флора послужила непосредственной причиной возникновения острого воспалительного процесса в матке.

Таким образом, из представленных данных видно, что в этиологии острых неспецифических послеабортных метроэндометритов возрастает роль условно патогенной грамотрицательной аэробной микрофлоры, а также анаэробных микроорганизмов. При этом не следует забывать о том, что отсутствие микробного роста еще не свидетельствует о благополучном состоянии больной и не отрицает микробное заражение.

При проведении комплексной терапии острых неспецифических послеабортных метроэндометритов у пациенток исследуемых групп каких-либо осложнений или побочных действий мы не наблюдали. Уже к окончанию вторых суток женщины всех групп отмечали улучшение самочувствия, нормализацию сна, аппетита, уменьшение болей в нижних отделах живота.

В табл. 7 представлены в сравнительном аспекте данные об одном только показателе, который изменялся под влиянием лечения – температуры тела.

Как видно из приведенных данных, нормализация температуры наступала довольно быстро у пациенток всех анализируемых

Таблица 8. Сравнительные данные продолжительности купирования воспалительного процесса под влиянием проводимой терапии (M ± m%)

Группы больных, Р	Количество наблюдений (n)	Сроки купирования воспалительного процесса		
		2–3 сутки M ± m	4–6-е сутки (M ± m)	более поздние сроки (M ± m)
1	20	75 ± 9,9%	15 ± 8,2%	10 ± 6,9%
2	20	70 ± 10,5%	15 ± 8,2%	15 ± 8,2%
3	20	80 ± 9,2%	10 ± 6,9%	10 ± 6,9%
P <sub>1-2</sub>		> 0,05	> 0,05	> 0,05
P <sub>1-3</sub>		> 0,05	> 0,05	> 0,05
P <sub>2-3</sub>		> 0,05	> 0,05	> 0,05

групп при всех изучаемых нами режимах антимикробной терапии (как с пробиотической поддержкой, так и без таковой). Это свидетельствует о том, что антибактериальная парентеральная терапия цефалоспорины III генерации и ингибиторами β-лактомаз, которые были использованы нами в работе, на сегодняшний день остается базисной и эффективной. Не было получено достоверных отличий в сравниваемых группах и при изучении продолжительности “купирующей терапии” (табл. 8). Под “купирующей терапией” мы понимали исчезновение болевого синдрома, белей и признаков общей интоксикации организма.

Наши наблюдения показали, что у 70–80% пациенток 1–3-й групп уже на третьи сутки лечения наблюдалось улучшение общего состояния. Они становились более активными, меньше предъявляли жалоб. Кожа и видимые слизистые оболочки были обычной окраски, у некоторых больных отмечена повышенная влажность кожи. Язык был влажным, хотя и оставался обложенным. После 3 дней нормализация пульса отмечена у подавляющего большинства обследованных пациенток с острыми неспецифическими метроэндометритами.

На 5–6-е сутки лечения у 85–90% больных клиническая картина воспалительного заболевания матки практически отсутствовала. Жалоб больные не предъявляли, у всех было удовлетворительное состояние, пациентки чувствовали себя бодрыми, отмечали глубокий ночной сон с чувством отдыха после него, хорошее настроение.

При влагалищном исследовании в этот срок лечения у 54 (90%) больных обнаружено достоверно значимое уменьшение объема матки, подтвержденное данными УЗИ.

На 7-е сутки лечения состояние 51 (85%) пациентки было удовлетворительным, жалоб они не предъявляли и были практически здоровыми.

Не было получено достоверных различий между пациентками 1–3-й групп по окончании лечения и при анализе периферической крови (табл. 9). Единственное исключение касалось показателя СОЭ во всех трех группах по сравнению с нормативными показателями, в качестве которых был принят неосложненно протекающий послеабортный период на 3–5-е сутки. Этот период был нами выбран, поскольку именно на 3–5-е сутки в подавляющем большинстве случаев и развивается клиническая картина острого послеабортного метроэндометрита.

При влагалищном исследовании нами отмечено, что на 7-е сутки комплексного лечения у 19 (95%) больных 2-й группы размеры матки были нормальными, инфильтрации в органах малого таза не отмечалось. Подобная инволюция патологического процесса в органах малого таза наблюдалась и в группах сравнения (p > 0,05).

У больных всех трех групп распространения воспалительного процесса за пределы малого таза не отмечено.

В то же время средняя продолжительность лечения больных в сравниваемых группах была примерно одинаковой (11,23 ± 0,85, 11,75 ± 0,56 и 12,1 ± 0,61 дня соответственно), различия между ними оказались недостоверными (табл. 10). При этом антимикробная терапия острых неспецифических послеабортных метроэндометритов в целом переносилась больными хорошо. Побочные явления в виде диспепсии отмечены у 1 (5%) пациентки

Таблица 9. Динамика гематологических показателей у пациенток сравниваемых групп по окончании антибактериальной терапии

Показатели	Группы			Норма n = 20	P <sub>2-3</sub>	P <sub>2-4</sub>	P <sub>3-4</sub>	P <sub>3-6</sub>	P <sub>2-5</sub>	P <sub>2-5</sub>	P <sub>4-5</sub>
	1	2	3								
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
L × 10 <sup>9</sup> /л	6,27 ± 0,39	6,56 ± 0,11	6,56 ± 0,11	6,36 ± 0,27	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
СОЭ (мм/ч)	26,1 ± 3,59	27,8 ± 2,4	27,8 ± 2,4	9,75 ± 1,20	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
ЛИИ (ед.)	0,87 ± 0,13	1,63 ± 0,06	1,63 ± 0,06	0,92 ± 0,14	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ГПИ (ед.)	1,16 ± 0,17	1,77 ± 0,08	1,77 ± 0,08	0,95 ± 0,19	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Таблица 10. Продолжительность лечения (в днях) (M ± m%)

Группы больных	(n) %	Длительность пребывания в стационаре (в днях)				средний койко-день
		5–7	8–9	10–14	более 15	
1	20 %	4 20 ± 9,2	4 20 ± 9,2	6 30 ± 10,5	6 30 ± 10,5	11,2 ± 0,85
2	20 %	2 10 ± 6,9	–	14 70 ± 10,5	4 20 ± 9,2	11,75 ± 0,56
3	20 %	2 10 ± 6,9	1 5 ± 5,0	14 70 ± 10,5	3 15 ± 8,2	12,1 ± 0,61
P <sub>1-2</sub>		> 0,05	–	< 0,05	> 0,05	> 0,05
P <sub>1-3</sub>		> 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05
P <sub>2-3</sub>		> 0,05	–	> 0,05	> 0,05	> 0,05

1-й группы и у 2 (10%) женщин 3-й группы, а также в виде зуда и незначительной аллергической сыпи и отечности – у 2 (10%) больных 2-й группы. Указанные проявления не потребовали отмены препаратов, и все пациентки прошли полный курс.

Однако проведенная микробиологическая оценка кала после окончания лечения показала, что эффективность терапии была далеко не одинаковой. В связи с этим следует отметить, что согласно дизайну исследования все сравниваемые группы пациенток с острыми неспецифическими послеабортными метроэндометриитами были обследованы на дисбактериоз дважды (до и после лечения) в бактериологической лаборатории ОГУЗ НГОКБ с использованием “Методических рекомендаций по применению бактериологических препаратов...” [14].

При этом кал (около 2 г) из нескольких участков каловых масс, не соприкасавшихся со стенками унитаза или подкладно-

го судна, собирали в стерильный контейнер с помощью пластиковой ложечки, находящейся в крышке контейнера, и доставляли в лабораторию в течение 3 часов после сбора [15]. Кал собирали без применения клизм и слабительных с обязательным указанием типа стула (понос, запор, без особенностей). Бактериологический спектр представлен в табл. 11–13).

В ходе исследования нами было выяснено, что у пациенток 3-й группы количество кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью оказалось меньше, чем у женщин 1-й группы, но при этом у женщин без пробиотической поддержки уровень лактозонегативной кишечной палочки был выше, чем у пациенток, получавших линекс в ходе антибактериальной терапии.

В то же время у пациенток 3-й группы, т.е. тех, которые не получали линекс, в микробиологическом пейзаже кала оставалось до 8% гемолизирующей кишечной палочки, которой по окончании лечения не было у женщин 1-2-й групп ( $p < 0,05$ ). Та же тенденция четко прослеживалась и при анализе стафилококковой флоры. В 3-й группе количество золотистого стафилококка в 100 раз превышало аналогичный показатель у пациенток 1-й группы (во 2-й группе этот микроорганизм уже не высевался), и у женщин 3-й группы по-прежнему определялся устойчивый рост стафилококка гемолизирующего ( $10^4$ ), которого по окончании лечения не было у пациенток с пробиотической поддержкой. Важно отметить, что дрожжеподобные грибки в микрофлоре кишечника также выявлены только у пациенток 3-й группы, у которых и количество энтерококков было практически на порядок выше, чем у пациенток 1–2 групп ( $p < 0,05$ ).

В связи с этим считаем принципиально важным отметить достоверно значимое уменьшение у больных 3-й группы уровня бифидобактерий и лактобацилл по сравнению с содержанием кишечника пациенток с острыми неспецифическими метроэндометриитами на фоне пробиотической поддержки линексом. В то же время существенных отличий в составе микрофлоры кишечника у пациенток основных групп после лечения не отмечено. Вот почему, используя классификацию клинических форм дисбактериоза, предложенную А.Ф. Билибиным, можно констатировать, что у 9 (45%) женщин контрольной группы по окончании терапии сформировалась **2-я степень дисбактери-**

Т а б л и ц а 11. Бактериологическое исследование кала у пациенток 1-й группы

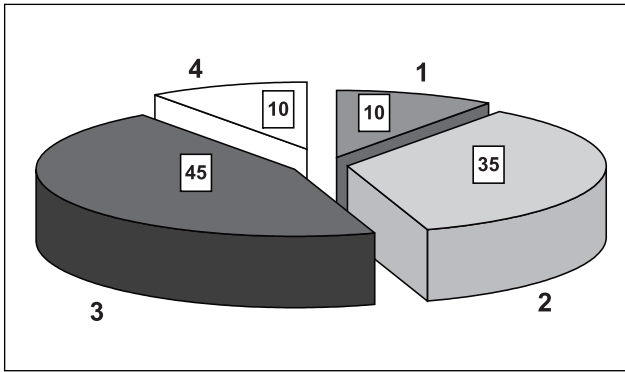
Микрофлора	Норма	До лечения	После лечения
<b>Патогенные микробы семейства кишечных</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Общее количество <i>E. coli</i> (млн/г)	300–400	200	300
<i>E. coli</i> лактозонегативная (%)	< 10	20–40	10
<i>E. coli</i> гемолизирующая (%)	< 5	5–10	нет
Другие условно-патогенные бактерии	$10^4$ – $10^6$	$10^7$ – $10^8$	$10^3$ – $10^4$
Протей	$0$ – $10^4$	$10^4$ – $10^6$	$0$ – $10^4$
Клебсиелла	< $10^6$	$10^7$	$0$ – $10^4$
Энтеробактер spp.	< $10^6$	$10^6$	$0$ – $10^3$
Стафилококк золотистый	$0$ – $10^4$	$10^5$ – $10^7$	$0$ – $10^3$
Стафилококк гемолизирующий	< $10^4$	$10^4$ – $10^6$	нет
Энтерококк spp.	$10^5$ – $10^6$	$10^7$ – $10^9$	$10^4$ – $10^6$
Лактобактерии	$10^7$ – $10^{10}$	$10^6$	$10^7$
Бифидобактерии	$10^9$ – $10^{10}$	< $10^6$	$10^7$ – $10^{10}$
Грибы рода <i>Candida</i>	$0$ – $10^4$	$10^3$ – $10^4$	$0$ – $10^2$

Т а б л и ц а 12. Бактериологическое исследование кала у пациенток 2-й группы

Микрофлора	Норма	До лечения	После лечения
<b>Патогенные микробы семейства кишечных</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Общее количество <i>E. coli</i> (млн/г)	300–400	200	300
<i>E. coli</i> лактозонегативная (%)	< 10	20–40	нет
<i>E. coli</i> гемолизирующая (%)	< 5	5–10	нет
Другие условно патогенные бактерии	$10^4$ – $10^6$	$10^7$ – $10^8$	$10^3$ – $10^4$
Протей	$0$ – $10^4$	$10^4$ – $10^6$	$0$ – $10^4$
Клебсиелла	< $10^6$	$10^7$	нет
Энтеробактер spp.	< $10^6$	$10^6$	$0$ – $10^3$
Стафилококк золотистый	$0$ – $10^4$	$10^5$ – $10^7$	нет
Стафилококк гемолизирующий	< $10^4$	$10^4$ – $10^6$	нет
Энтерококк spp.	$10^5$ – $10^6$	$10^7$ – $10^9$	$10^4$ – $10^6$
Лактобактерии	$10^7$ – $10^{10}$	$10^6$	$10^7$
Бифидобактерии	$10^9$ – $10^{10}$	< $10^6$	$10^7$ – $10^{10}$
Грибы рода <i>Candida</i>	$0$ – $10^4$	$10^3$ – $10^4$	нет

Т а б л и ц а 13. Бактериологическое исследование кала у пациенток 3-й группы

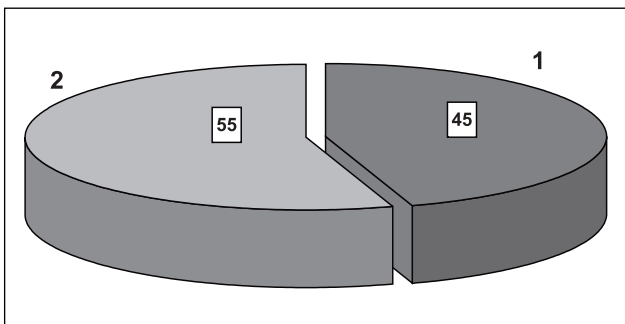
Микрофлора	Норма	До лечения	После лечения
Патогенные микробы семейства кишечных	0	0	0
Общее количество <i>E. coli</i> (млн/г)	300–400	< 100	300
<i>E. coli</i> лактозонегативная (%)	< 10	20–40	10
<i>E. coli</i> гемолизирующая (%)	< 5	5–10	6–8
Другие условно-патогенные бактерии	$10^4$ – $10^6$	$10^7$ – $10^8$	$10^7$ – $10^9$
Протей	$0$ – $10^4$	$10^4$ – $10^6$	$0$ – $10^4$
Клебсиелла	< $10^6$	$10^7$	$10^6$
Энтеробактер spp.	< $10^6$	$10^6$	$10^6$
Стафилококк золотистый	$0$ – $10^4$	$10^5$ – $10^7$	$10^5$
Стафилококк гемолизирующий	< $10^4$	$10^4$ – $10^6$	$10^4$
Энтерококк spp.	$10^5$ – $10^6$	$10^7$ – $10^9$	$10^7$
Лактобактерии	$10^7$ – $10^{10}$	$10^6$	$10^4$
Бифидобактерии	$10^9$ – $10^{10}$	< $10^6$	< $10^6$
Грибы рода <i>Candida</i>	$0$ – $10^4$	$10^3$ – $10^4$	$10^4$



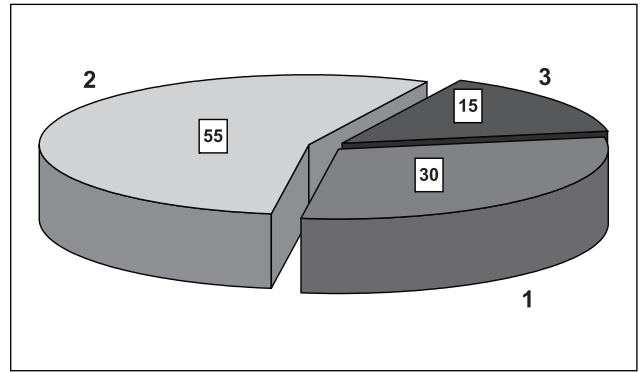
**Рис. 1.** Состояние микробиотоценоза кишечника у пациенток 3-й группы после лечения (в процентах) (1 – норма; 2 – уменьшение содержания бифидобактерий и (или) лактобацилл; 3 – дисбактериоз 2-й степени; 4 – дисбактериоз 3-й степени).

оза (субкомпенсированная, локализованная форма). Эта форма проявлялась снижением качественного и количественного состава эшерихий, умеренным уменьшением содержания бифидобактерий с одновременным ростом условно патогенных микроорганизмов (бактерий, грибов). При этом нарушения эубиоза в толстой кишке ассоциировались с развитием синдрома недостаточности пищеварения, который у 5 (55,5%) женщин 3-й группы характеризовался диареей, а у 4 (44,5%) – запорами, астено-невротическим синдромом и кожными проявлениями в виде угревой сыпи и экземы. Еще у 2 (10%) пациенток 3-й группы зарегистрирована **3-я степень дисбактериоза, а именно**, распространенный дисбактериоз, который характеризовался значительными изменениями содержания кишечной палочки в сочетании с уменьшением количества бифидобактерий и некоторым снижением содержания лактобацилл, а также выраженным ростом условно патогенной микрофлоры. Клинически данная стадия дисбактериоза проявлялась дисфункцией кишечника различной степени тяжести.

Таким образом, можно сказать, что 11 (55%) женщин 3-й группы, которые получили полный курс антибактериальной терапии без пробиотической поддержки, по окончании лечения развилась 2–3-я степень дисбактериоза. При этом преобладающим по виду микроорганизмов в 25% случаев являлся стафилококковый дисбактериоз. В ходе исследования также выяснилось, что только 10% бактериологических анализов исследуемых пациенток 3-й группы после лечения соответствовали принятым нормативам, и еще 35% женщин имели изменения только в виде уменьшения содержания бифидобактерий и (или) лактобацилл (рис. 1).



**Рис. 2.** Состояние микробиотоценоза кишечника у пациенток 2-й группы после лечения (в процентах) (1 – норма; 2 – уменьшение содержания бифидобактерий и (или) лактобацилл).



**Рис. 3.** Состояние микробиотоценоза кишечника у пациенток 1-й группы после лечения (в процентах) (1 – норма; 2 – уменьшения бифидобактерий и (или) лактобацилл; 3 – дисбактериоз 2-й степени).

Совсем по-другому выглядела микробиологическая картина содержимого кишечника у пациенток, которые еще в течение 2 недель после отмены антибиотиков получали пробиотическую поддержку линексом (рис. 2). Так, число женщин, у которых показатели соответствовали нормативным значениям, составило 45%, еще у 55% имели место изменения только в виде уменьшения содержания бифидобактерий и (или) лактобацилл.

Несмотря на то, что после окончания курса антибактериальной терапии у подавляющего большинства пациенток 1-й группы (17 человек – 85%) не было субъективных жалоб на нарушения стула, все же микробиологическая картина несколько отличалась от таковой у пациенток 2-й группы (рис. 3).

Так, доля женщин с нормативными значениями показателей микробиотоценоза не превысила 30%, а число пациенток с уменьшением количества бифидобактерий и (или) лактобацилл достигло 55%. Тем не менее, у 3 женщин 1-й группы (15%) ситуация соответствовала микробиологическим критериям дисбактериоза 2-й степени: имели место астено-невротические жалобы и незначительные кожные проявления в виде угревой сыпи.

Таким образом, в ходе исследования выяснилось, что у обследованных пациенток контрольной группы с острыми неспецифическими послеабортными метроррозометриями в микробиотоценозе кишечника по сравнению с пациентками, которые получали пробиотическую поддержку, достоверно снижено количество кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью, бифидобактерий и лактобацилл, повышено содержание лактозонегативной и гемолизирующей кишечных палочек, стафилококков, энтерококков и дрожжеподобных грибов. Наибольшее число нормальных микробиотоценологических показателей наблюдалось у пациенток 2-й группы, которые получали линекс как в ходе антибактериальной терапии, так и в течение 2 недель после ее отмены. Что касается женщин из первой группы, то, несмотря на отсутствие достоверных различий в микробиологических анализах по сравнению со 2-й группой, следует указать на снижение показателей до нормативного уровня только у 30%. При этом у 40% мы выявили уменьшение содержания бифидобактерий и (или) лактобацилл. В связи с этим не стоит скидывать со счетов и тот факт, что вследствие уменьшения количества молочнокислых бактерий и кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью происходит сдвиг pH в щелочную сторону, что нарушает функции некоторых кишечных ферментов (дисахаридазы, пептидазы и других). Все это приводит к снижению способности инактивации биологически активных веществ,

которые повреждают эпителий слизистой оболочки кишечника, нарушая процессы всасывания аминокислот, углеводов, жиров. На этом фоне происходит заселение тонкой кишки патогенными бактериями, что усугубляет имеющиеся нарушения: снижается антиинфекционная резистентность организма, включаются аутоиммунные механизмы. Меняется местный иммунологический ответ на бактериальные антигены, пищевые белки и полисахариды, способствуя развитию аллергических реакций и воспалительно-дистрофических процессов [3, 18, 19]. Кроме того, доказано, что повышение количества патогенных и условно патогенных бактерий, которые сами способны продуцировать канцерогены и активаторы роста опухолей из компонентов пищи (к таким веществам относят образующиеся метаболиты триптофана, желчных кислот, 7-дегидрогеназы, циказин, ядерную дегидрогеназу клостридий), увеличивает риск развития опухолевых заболеваний [11, 17]. Поэтому сохранение и поддержание нормальной бактериальной флоры в организме в ходе лечения воспалительных заболеваний органов малого таза становится одной из важнейших задач современной гинекологии.

## Заключение

В заключение хочется подчеркнуть, что на современном этапе отмечается рост числа гнойно-септических осложнений в акушерско-гинекологической клинике. При этом произошли принципиальные изменения в клиническом течении ВЗОМТ. Отсутствие выраженного эффекта от проводимой антимикробной терапии в большинстве случаев связано с изменением спектра возбудителей, приобретением последними новых агрессивных свойств, которые требуют применения все новых и новых антибиотиков. Данная стратегия, хотя и обоснована, но неминуемо приведет к развитию антибиотик-ассоциированного дисбактериоза. Вот почему полученные нами данные представляются крайне своевременными и важными для практикующих акушеров-гинекологов, поскольку позволяют сделать вывод об эффективности коррекции антибиотик-ассоциированного дисбактериоза линексом, содержащим живые лиофилизированные лактобактерии, бифидобактерии и энтерококк. Назначение препарата «Линекс» в ходе антибактериальной терапии позволило исключить развитие этого осложнения у пациенток 2-й группы и свести к минимуму (15%) у женщин 1-й группы, в то время как у 55% пациенток 3-й группы (без пробиотической поддержки) нами были констатированы клинические проявления дисбактериоза 2–3-й степени. Таким образом, даже обоснованное применение антибиотиков может привести к развитию серьезного дисбактериоза кишечника, следствием которого может быть колит. Совместное применение пробиотиков с антибиотиками позволяет снизить риск ассоциированного с антибиотиками дисбактериоза или уменьшить его тяжесть. Правильная интерпретация результатов исследования даже без бактериологического подтверждения позволит своевременно начать патогенетически обоснованную пробиотическую терапию, что будет способствовать значительному улучшению результатов лечения, повышению качества жизни пациентов и даст им возможность с уверенностью смотреть в завтрашний день.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамченко В.В., Башмакова М.А., Корхов В.В.* Антибиотики в акушерстве и гинекологии. – СПб., 2000. – С. 145.
2. *Антибактериальная терапия инфекционной патологии репродуктивной системы женщины* / Под ред. О.И. Линева. – Самара, 1999. – С. 113–123.
3. *Барановский А.Ю., Кондрашкина Э.А.* Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. – СПб.: Питер, 2002.
4. *Бондаренко В.М., Боев Б.В., Лыкова Е.А. и др.* // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – Т. 1. – С. 66–70.
5. *Бородин Ю.И., Солдатова Г.С., Бурмистров В.А. и др.* Проблемы лимфологии и эндозкологии. – Новосибирск, 1998. – С. 58–59.
6. *Вишнякова С.В., Пекарев О.Г., Ефремов А.В. и др.* Возможности оптимизации лечения патологии шейки матки // Гинекология. – 2003. – Т. 5, № 3. – С. 115–117.
7. *Воробьев А.А., Иноземцева Л.О., Буданова Е.П. и др.* // Вестн. РАМН. – 1995. – № 5. – С. 59–64.
8. *Воробьев А.А., Абрамов Н.А., Бондаренко В.М. и др.* // Вестн. РАМН. – 1997. – № 3. – С. 4–7.
9. *Григорьев П.Ф., Яковенко А.В.* / Учебник для студентов медицинских вузов и врачей-курсантов учреждений постдипломного образования. – М., 1998. – 647 с.
10. *Григорьев П.Я., Яковенко Э.П.* Запор: от симптома к диагнозу и адекватному лечению // Терапевтический архив. – 1996. – № 2. – С. 27–30.
11. *Гребенев А.Л., Мяжкова Л.П.* Кишечный дисбактериоз: Руководство по гастроэнтерологии. – М.: Медицина, 1996. – Т. 3. – С. 324–432.
12. *Дисбактериозы у детей: Учебное пособие для врачей и студентов* / Воробьев А.А., Пак С.Г., Савицкая К.И. и др. – М., 1998. – 60 с.
13. *Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Шукина Н.А.* Гнойная гинекология. – М.: МЕДпресс, 2001. – 281 с.
14. *Лоранская Т.И.* Биологически активные добавки к пище, их применение в клинике внутренних болезней // Клиническая медицина. – 1997. – Т. 75, № 7. – С. 18–21.
15. *Методические рекомендации по микробиологической диагностике дисбактериозов.* – МЗ УССР, 1986.
16. *Мосолов А.Н., Анисимова Т.И., Горчаков В.Н.* Проблемы лимфологии и эндозкологии. – Новосибирск, 1998. – С. 200–202.
17. *МакНелли П.Р.* Секреты гастроэнтерологии / Пер. с англ. – М., 1998. – 1023 с.
18. *Погожева А.В.* Пищевые волокна в лечебно-профилактическом питании // Вопросы питания. – 1998. – № 1. – С. 39–42.
19. *Современные методы коррекции дисбиоза кишечника у детей: Учебное пособие* / Урсова Н.И., Римарчук Г.В., Щеплягина Л.А. и др. – М., 2000. – 48 с.
20. *Уголев А.М.* Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. – Л., 1985.
21. *Шендеров Б.А.* Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 1998. – Т. 7, № 1. – С. 61–65.