

Кобаидзе Е.Г., Падрул М.М., Черемискин В.П.

Вопросы рациональной антибиотикотерапии при хронических воспалениях

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е. А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь

Kobaidze E.G., Padrul M.M., Cheremiskin V.V.

Questions rational antibiotic therapy in chronic inflammation

Резюме

Целью исследования был анализ инфекционного фактора и эффективности антибиотикотерапии женщин с хроническим воспалением органов малого таза. Обследованы 232 пациентки с хроническим эндометритом: 146 женщин с первичным и вторичным бесплодием, 86 – с нарушением менструации и не планирующих беременность. Определена роль инфекта в развитии хронического воспаления и эффективности терапии. Показана необходимость более внимательного назначения лекарств, обсуждаются вопросы рационального использования антибиотиков, возможности более частого использования бактериофагов в медицине.

Ключевые слова: антибиотики, рациональная антибиотикотерапия, бактериофаг, хроническое воспаление слизистой оболочки матки

Summary

The aim of the study was to analyze the infectious agent and antibiotic women with chronic inflammation of the pelvic organs. The study included 232 patients with chronic endometritis: 146 women with primary and secondary infertility, 86 – menstruation disorder and not planned pregnancy. Is defined . role infekta in the development and treatment of chronic inflammation. Is shown the necessity for more careful prescribing, discusses the rational use of antibiotics, the possibility of increasing the use of bacteriophages in medicine.

Key words: antibiotics, rational antibiotic therapy, bacteriophage, a chronic inflammation of the mucous membrane of the uterus

Введение

Несмотря на увеличение рождаемости во многих городах нашей страны, все еще актуальным остается рост числа молодых женщин с бесплодием, в частности, наблюдается увеличение количества случаев хронических воспалений органов малого таза, часто приводящих к разным формам бесплодия.

Диагностика хронического эндометрита (ХЭ) как заболевания сегодня не вызывает затруднений. С 1975 г. хронический эндометрит фигурирует как отдельная нозология в международной классификации болезней 10-го пересмотра. Непланированная беременность, высокие показатели экстрагенитальной и генитальной патологии повлияли на увеличение количества женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе, а с 2007 г. было решено ставить диагноз ХЭ женщинам, имеющим в анамнезе хотя бы одну неразвивающуюся беременность. Данный факт, в свою очередь, облегчил диагностику ХЭ. По рекомендации Североамериканских руководств морфологическое исследование эндометрия является золотым стандартом для верификации диагноза. Однако во

многих российских и зарубежных работах обсуждается возможность «ложноотрицательных» результатов морфологии, потому что частота заболевания зависит от характера нозологической патологии, а иногда расхождение результатов объясняется использованием разных методов диагностики этого заболевания в разные фазы его течения и т.д. [1, 2].

Вопросы использования антибиотикотерапии при хронических воспалениях в медицине стоят остро. Какие антибиотики надо рекомендовать женщинам с ХЭ, какова продолжительность терапии – проблемы сложные и нерешенные. Потенциальный спектр этиологических организмов очень широк, и даже антибиотики широкого спектра действия не могут подействовать на возможные инфекционные причины ХЭ, поэтому лечение антибиотиками данной категории больных часто направлено только на ослабление симптомов, а не на эридикацию возможного инфекционного агента. В практической деятельности эридикация возбудителя возможна при его обнаружении. Однако очевидно, что в настоящее время нет единых стандартов и методов подтверждения ин-

фекционного агента как причины возникновения данной патологии, кроме того, в 38–40 % случаев наблюдается бессимптомное или атипичное течение заболевания, что затрудняет своевременную диагностику и лечение [3, 4], и как результат – доля больных с хроническим воспалением эндометрия растет.

Другая не менее серьезная проблема для медицинского сообщества сегодня – это проблема катастрофического роста числа бактерий, резистентных к антибиотикам. По мнению экспертов ВОЗ, эта тенденция приняла масштабы пандемии. В результате эпидемиологического надзора (2014 г.) было установлено, что во многих странах наблюдается рост летальных исходов от суперинфекции. Кроме того, за последние несколько лет у микробиологов накопились изоляты нуклеиновых кислот, которые не принадлежат к известным в настоящее время патогенам, вызывающим заболевания человека или ассоциированным с инфекциями человека [5]. Естественно, тактика лечения заболеваний, вызванных этими патогенами, – неизученная проблема. Патогены меняются, и параллельно меняются иммунные реакции макроорганизма на вторжение инфекта. Еще в 1928 г. И.В. Давыдовский писал о том, что «проблемы воспаления и иммунитета очень тесно соприкасаются между собой» [6], в настоящее время воспалительную и иммунную реакции все чаще рассматривают в неразрывном единстве. Существует предположение, что как раз иммунные защитные механизмы работают на уровне вторжения бактериальных агентов и их распространения. При этом разовьётся воспалительный процесс, например, в матке или нет, зависит от состояния иммунной системы макроорганизма, а это может быть определено, с одной стороны, генетической предрасположенностью, а с другой – наличием факторов риска. В литературе описаны исследования, подтверждающие присутствие микробов, их контаминацию в слизистой оболочке у больных с бесплодием, однако в некоторых работах с применением рутинных методов исследования доказано их отсутствие [7, 8]. С точки зрения современной медицины, организм человека рассматривается как единая экосистема, причем нормальная и условно-патогенная микрофлора имеют огромное значение для оптимального существования – не у всех женщин присутствие инфекционного агента в матке вызывает воспаление и хронизацию процесса, так как инвазия микробов происходит не у каждой. Последние данные по изучению генов микробов, обитающих в человеческом организме, свидетельствуют о необходимости более внимательного отношения к экосистеме человека и назначения лекарств, особенно антибиотиков. Для профилактики роста хронических заболеваний необходимы идентификация возбудителя и адекватная терапия. Однако использование этиотропных химиотерапевтических препаратов часто не приводит к элиминации лекарственно устойчивых форм возбудителей, и, как правило, такой процесс сопровождается нарушением нормального микробиоценоза полостей организма пациента с активизацией эндогенной условно-патогенной микрофлоры, что, в свою очередь, провоцирует появление «порочного круга» в лечебном процессе

у больных с хроническими воспалениями слизистых [9, 10]. В результате сложившейся в настоящий момент в клинической практике ситуации только часть врачей считают необходимым лечить больных с хроническим воспалением слизистой оболочки матки антибиотиками, все чаще появляются работы, в которых пишут о восстановлении регенерирующей способности эндометрия с помощью альтернативных методов лечения. Таким методом, с одной стороны, старым, но с другой – альтернативным в медицине является фаготерапия. На протяжении последних десятилетий идет рост научных исследований по изучению эффективности и разработке новых препаратов бактериофагов во многих странах (во Франции, Чехии и Польше, Великобритании, США, а также в Израиле), и это продиктовано наступлением постантибиотиковой эры в медицине.

Цель данной работы – изучение инфекционного фактора и эффективности антибиотикотерапии в лечении женщин с хроническим воспалением органов малого таза.

Материалы и методы

Исследование носило характер клинического аналитического ретро- и проспективного анализа, базировалась на интегральном подходе и медико-социологическом анализе данных. Проведено обследование 232 пациенток с гистологически верифицированным хроническим эндометритом. Проводилось комплексное морфологическое исследование ткани эндометрия, ее структурное состояние и степень соответствия фазам менструального цикла оценивали по общепринятым критериям. Больные были поделены на 2 группы: первую составили женщины с бесплодием, вторую – пациентки с нарушением менструальной функции (НМФ), но не планирующие беременность. В первую группу вошли 146 женщин с первичным и вторичным бесплодием, во вторую – 86 женщин с НМФ. Использовали следующие методы исследования: анализ паспортных данных, жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, общее клиническое и гинекологическое исследование, методы диагностики инфекции генитального тракта, статистические методы анализа.

Результаты и обсуждение

Возраст женщин находился в пределах от 19 до 44 лет (в среднем $33,6 \pm 1,23$). Данные соматического анамнеза: хронический пиелонефрит встречался у 10 (6,8 %) женщин с бесплодием и у 13 (15,1 %) с НМФ, заболевания желудочно-кишечного тракта, такие как хронический гастрит и панкреатит, в первой группе зафиксированы 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 не различались.

Роды имели в анамнезе 61,6 % женщин из первой группы, неразвивающуюся беременность – 4,1 %, самопроизвольные выкидыши – 15 %. Во второй группе установлены следующие показатели: роды – у 63,9 %, аборт – у 33,7 %, самопроизвольные выкидыши – у 5,8 %.

Таблица 1. Клиническая характеристика 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 менструальных 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 анамнезе, % (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.

У всех обследуемых пациенток в анамнезе встречались различные гинекологические заболевания. Особо стоит отметить высокие показатели бактериального вагиноза среди женщин обеих групп ($p < 0,001$ доверительный интервал (ДИ) 95 % – $24,48 \pm 11,9$ с поправкой Йетиса), 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 1.

Случаев обнаружения специфической инфекции (хламидии, гонорея) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (на момент проведения исследования) у больных с бесплодием не было. Анализ качественного и количественного состава микрофлоры влагалища в обеих группах выявил следующие особенности. В группе женщин с бесплодием не обнаружено 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, при этом бактериальный вагиноз достоверно часто встречался в обеих группах. Также обращала на себя внимание высокая частота кандидозного вагинита в анамнезе – от 2 эпизодов и более в течение года в первой группе, что, с нашей точки зрения, вызвано достаточно высокой частотой использования антибиотиков у данной категории женщин с учетом их репродуктивных пожеланий. Анализ посевов влагалищных выделений проводился неоднократно. Согласно последним результатам в первой группе в 43,8% случаев выявлено преобладание представителей условно-патогенной флоры, а именно: *E. coli* – 39,7%, *Enterococcus spp.* – 18,5%, *Enterococcus faecalis* – 14,4% случаев, в 20,5% роста флора не обнаружено, а в 6,9% случаев представители условно-патогенной флоры встречались в разных сочетаниях. Примечательно, что после антибиотикотерапии у 27,4% больных отмечено изменение 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 преобладающем большинстве

случаев в обеих группах антибиотики назначались по 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.

Заключение

В заключение отметим, что основные клинические черты хронического воспаления эндометрия в нашем исследовании таковы: преобладание ассоциаций микроорганизмов с постепенной главенствующей ролью условно-патогенной флоры, малосимптомное волнообразно-прогрессирующее течение заболевания, широкое использование антибиотиков и длительные сроки лечения ими, что приводит к росту резистентности микроорганизмов при традиционных методах терапии. Предполагаем, что измененная иммунологическая реактивность пациенток с хронической воспалительной патологией обуславливает более частую смену одного условного патогена на другой. При этом возникает «порочный круг» в отношении макро- и микроорганизмов, что приводит к более глубоким нарушениям биоценоза и росту резистентности микроорганизмов к традиционным антибиотикам. Полагаем, что лечение женщин с хроническим воспалением тоже влияет на рост резистентных возбудителей. Специфические и неспецифические возбудители могут создать в организме человека полимикробные ассоциации, что приводит к изменению этиологической структуры генитальной инфекции, увеличению негативного влияния условно-патогенных микроорганизмов, неспорообразующих анаэробов, простейших, грибов и вирусов. В результате ассоциация патогенов может длительно оказывать супрессивное действие на иммунокомпетентные клетки макроорганизма, снижать

эффективность иммунного ответа и нарушать процессы имплантации. Эти процессы более ярко выражены у женщин репродуктивного возраста с хроническими воспалениями в органах малого таза. Несмотря на наличие большого резерва антибактериальных препаратов, эффективность терапии хронических воспалительных заболеваний в гинекологии и репродуктологии остается невысокой, отсутствие единых стандартов лечения приводит к увеличению стоимости и продолжительности терапии. Потенциальный спектр этиологических организмов очень широк, и даже антибиотики широкого спектра действия могут не подействовать на многие возможные инфекционные причины при хронических воспалениях. Лечение антибиотиками, предписываемое пациенткам с ХЭ, должно носить строго рациональный характер, должны учитываться последние 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. Возможно, включение в ком-

плексную терапию бактериофагов поможет повысить эффективность лечения, добиться иммуномодулирующего эффекта у больных с нарушениями общего биоценоза. ■

Кобаидзе Е.Г., к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Пермского государственного медицинского университета им. ак. Е. А. Вагнера МЗРФ, г. Пермь; Падрюль М.М., профессор, д.м.н., заведующий кафедры акушерства и гинекологии, Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Пермского государственного медицинского университета им. ак. Е. А. Вагнера МЗРФ, г. Пермь; Черемискин В.В. д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Пермского государственного медицинского университета им. ак. Е. А. Вагнера МЗРФ, г. Пермь; Автор, ответственный за переписку - Кобаидзе Екатерина Глахоевна, 614000, г. Пермь, ул. Петраповская, 26, e-mail: eka7i@yahoo.com.

Литература:

1. Сухих Г.Т., Шуршалова А.В. Хронический эндометрит. М. ГЭОТАР-Медиа; 2010.
2. 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; 89: 677-684.
3. 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; 195: 1611-1616.
4. 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; 19: 739-745.
5. Радзинский В.Е. Репродуктивная инфектология XXI века. *StatusPraesens* 2013; 16 (5): 33-36.
6. Давыдовский И.В. Проблема причинности в медицине (этиология). М.: Гос. Изд-во мед. лит-ры; 1962.
7. Greenwood S.M., Moran J.J. Chronic endometritis: morphologic and clinical observations. *Obstet. Gynecol* 198; 58: 176-184.
8. Ковальчук Л.В., Хорева М.В., Варивода А.С. Врожденные компоненты иммунитета: Toll-подобные рецепторы в норме и при патологии. *ЖМЭИ* 2005; 4: 96-104.
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; 22 (6): 335-341.
10. 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; 39: 990-995.