

ДИСБАКТЕРИОЗ КИШЕЧНИКА ПРИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ В МОНИТОРИНГЕ

Е.Р.Корвякова

Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П.Павлова

В статье представлены результаты клинического наблюдения и изучения кишечной микрофлоры у больных после антибактериального лечения инфекций урогенитальной сферы в мониторинге продолжительностью до 12 месяцев.

Воспалительные заболевания мочеполовых органов распространены весьма широко и имеют инфекционный генез. Ведущая этиологическая роль в возникновении банальных урогенитальных инфекций принадлежит условно-патогенной микрофлоре (УПМ), преимущественно – энтеробактериям [4, 9, 10]. В патогенезе пиелонефритов и заболеваний половой сферы значительная роль отводится нарушениям иммунного ответа [1, 8]. Этот аспект взаимосвязан с состоянием биологической защиты, т.е. микрoэкологическим равновесием естественных барьеров – кожи и слизистых оболочек половых органов. Нарушению гомеостаза способствует применение антибиотиков широкого спектра действия. Набор препаратов для лечения заболеваний мочевыводящих путей и гениталий включает, преимущественно, фторхинолоны, аминогликозиды, цефалоспорины, микролиды, тетрациклины и ряд других средств [2, 3, 5, 6, 11, 12, 13]. Имеются единичные публикации, касающиеся изучения дисбактериоза кишечника при отдельных заболеваниях [2, 4, 7]. В литературе отсутствуют данные о продолжительности дисбиотических сдвигов в ЖКТ после лечения антибиотиками больных урогенитальными инфекциями.

Целью настоящего исследования было изучение кишечной микрофлоры и клинических проявлений дисбактериоза у больных инфекционно-воспалительными заболеваниями урогенитальной сферы в мониторинге продолжительностью до I года.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 26 больных острыми и хроническими воспалительными заболеваниями мочеполовых органов, в т.ч. 19 женщин и 7 мужчин, преимущественно молодого возраста (от 21 до 40 лет – 21, старше – 5 человек). У пациентов были диагностированы пиелонефрит (10 случаев) и воспалительная патология нижних отделов урогенитальной сферы (17 случаев) – вульвовагинит, эндоцервицит, уретрит, простатит, в т.ч. – хламидийной этиологии (8). Поражения гениталий и мочевыводящей системы нередко встречались в сочетаниях (у 10 больных; $38,46 \pm 9,73\%$). Одну больную мы наблюдали дважды: сначала – в периоде реконвалесценции после обострения хронического пиелонефрита, через год – в связи с усугублением дисбактериоза после лечения сальпингооофорита.

Давность урогенитальной патологии варьировала от 1 месяца до 10 лет, в том числе до 6 месяцев – у 7, около I

года – у 7, свыше 2 лет – у 12 пациентов. Течение основного заболевания характеризовалось типичной клинической картиной. Хламидиоз в двух случаях протекал в форме болезни Рейтера. В ходе наблюдения у 6 больных различного профиля диагностированы явления стоматита и глоссита, у 6 – иммунодефицитные состояния. В отдельных случаях наблюдалось возникновение стрептодермии (I), паразитозов (лямблиоз – 2, аскаридоз – I).

Предшествовавшие заболевания ЖКТ отмечены в анамнезе у 11 больных: преимущественно – гастрит, холецистит, лишь у 3 – дискинезия толстой кишки; нарушения пищеварения имели диетозависимый характер и в одном случае сопровождались воспалительными изменениями слизистой оболочки (хронический колит). У 5 пациентов с хронической гастроэнтерологической патологией прежде выявлялся умеренный (I-II ст.) дисбактериоз кишечника.

Диагностика основного заболевания проводилась в амбулаторных или стационарных условиях, основывалась на клинических и лабораторных данных, в комплекс исследования включались бактериологические, микроскопические и серологические методы. Хламидиоз подтвержден обнаружением *Chlamidia trachomatis* при микроскопии и выделением культуры. Большинству больных проводилось бактериологическое обследование.

Посевы мочи, произведенные у 11 пациентов с различной патологией (один или несколько раз – до 5), выявили преобладание в микробном спектре представителей кишечной микрофлоры: в половине случаев это была *E.coli*, в остальных случаях – фекальный стрептококк или эпидермальный стафилококк с признаками патогенности (гемолитическими свойствами). При повторных бактериологических обследованиях (5 больных) отмечалась

однотипная динамика: после применения антибиотиков эшерихии приобретали полирезистентность, затем сменялись стафило- или энтерококками. Лишь у одной пациентки с болезнью Рейтера давностью около 7 лет эта смена флоры после многократного приема уросептических средств завершилась санацией мочевыводящих путей.

При бактериологическом исследовании отделяемого гениталий (уретра, влагалище, цервикальный канал), проведенном в 14 случаях (однократно), выявлена более разнообразная микрофлора: в монокультурах – *E.coli* (4), эпидермальный стафилококк с гемолитическими свойствами (2) и грибы кандиды (3). У 4 пациентов обнаружены ассоциации микроорганизмов: энтеро- или стафилококки сочетались с грибами кандиды или коринебактериями (*Cor. xerosis*).

В остром периоде урогенитальных заболеваний все больные получали антибактериальные препараты. Лишь в трех случаях это была монотерапия, проведенная одним курсом. Курсовое лечение включало, как правило, несколько препаратов, назначенных одновременно или последовательно. При обострениях хронического процесса вновь проводилась антибактериальная терапия; по 2 таких эпизода наблюдалось у 5 больных, по 3 – у троих (с наблюдением за микрофлорой вне приема антибиотиков). Лечебные курсы включали два препарата в 16 случаях, три – пять – в 15.

Наиболее часто назначались: метронидазол (14), тетрациклины (12), макролиды (9), фторхинолоны (8) – по традиционным схемам. Реже (преимущественно – в соответствии с чувствительностью выявленной микрофлоры) больные получали полусинтетические пенициллины, гентамицин, сульфаниламиды (по 5 случаев), цефалоспорины, нитрофураны и 5-NOK (по 3 слу-

чая). Противогрибковые препараты были назначены в связи с выделением грибов или профилактически 8 пациентам. Из всех перечисленных средств лишь гентамицин применялся парентерально.

Первое исследование кала проводилось через 1 месяц (3-5 недель) после завершения приема антибактериальных препаратов. В дальнейшем на протяжении нескольких месяцев (до 1 года) больные обращались для повторного обследования, проводившегося по клиническим и бактериологическим показаниям и в качестве контроля за результатами лечения зубиотиками. Всего проведено 64 анализа, кратность обследования одного пациента составила от I до 6 раз. В случае возникновения обострения и необходимости антибактериальной терапии отсчет сроков наблюдения велся заново.

Результаты и их обсуждение

При оценке последствий медикаментозного лечения больных инфекционно-воспалительными заболеваниями урогенитальной сферы выявлена высокая частота лекарственной болезни. У 14 больных ($53,85 \pm 9,97\%$) во время приема антибактериальных препаратов отмечались высыпания на коже, в 3 случаях – энантема, в одном – отёк Квинке с затяжным волнообразным течением и поражением слизистых оболочек, в т. ч. – ЖКТ. Последняя форма лекарственной болезни возникла на фоне терапии уретрита доксициклином, 5-NOK и бисептолом. Обращает на себя внимание тот факт, что аллергологический анамнез был неблагоприятным лишь у 2 больных, а у 12 ($46,15 \pm 9,97\%$) сенсibilизация манифестировала клинически на фоне настоящего заболевания.

Дисбактериоз кишечника выявлен у всех пациентов; у 21 больного

($80,77 \pm 7,88\%$) он возник впервые после лечения мочеполовой инфекции.

Выраженность клинических проявлений дисбактериоза не зависела от давности применения антибиотиков, их класса, характера, основного заболевания и в малой степени коррелировала с глубиной дисбиотических сдвигов. Лишь в 20 из 64 эпизодов наблюдения, т.е. в $31,25 \pm 5,79\%$, больные отмечали значительные нарушения стула – свыше 3 раз в день, жидкой консистенции, с примесями слизи. В большинстве случаев дисфункция кишечника была умеренной, с частотой стула до 2 раз в день, кашицеобразной его консистенцией, в сочетании с метеоризмом и умеренными болями в животе. Выраженность симптоматики носила волнообразный характер, со временем приобретала диету- и стрессозависимость и сочеталась с внекишечными проявлениями.

Микрофлора кишечника изучена через 1 месяц после завершения лечения у 15 больных, через 2-3 месяца – у 14 больных (20 исследований), через 4-12 месяцев – у 16 (29 исследований); результаты представлены в табл. 1 и 2.

Через I месяц после лечения урогенитальных инфекций выраженность дисбактериоза была значительной – II и III степени (в равных соотношениях). У всех больных был угнетен рост бифидобактерий, среднее значение логарифма от КОЕ/г составило $6,8 \pm 0,11$, мода и медиана – 7,0. Количественные характеристики *E.coli* были в целом близки к нормальным: среднее значение логарифма от КОЕ/г составило $8,13 \pm 0,27$, однако в стандартные параметры укладывались показатели лишь 4 пациентов, у 3 они были умеренно повышены (в пределах $5,10 \cdot 10^8$ КОЕ/г), а у 8 – снижены, иногда – значительно (в 2 случаях – до $3 \cdot 5,0 \cdot 10^7$ КОЕ/г, в одном – до $5 \cdot 10^4$ КОЕ/г).

Таблица 1.

Выраженность дисбактериоза и частота появления УПМ
у больных урогенитальными инфекциями
(в процентах от количества исследований)

Количество исследований	Через 1 месяц		Через 2-3 месяца		Через 4-12 месяцев	
	15		20		29	
	абс	%	абс	%	абс	%
Дисбактериоз I ст	-		2	10,00±6,88	9	31,08±8,74
Дисбактериоз II ст	7	46,67±13,33	5	25,00±9,93 ⁺	11	37,84±9,17
Дисбактериоз III ст	8	53,33±13,33	13	65,00±10,94 ^{**}	9	31,08±8,74 [*]
Выделение УПМ:						
- E.coli с гемолитическими свойствами	5	33,33±12,60	6	30,00±10,51	3	10,34±5,75
- др. виды энтеробактерий	5	33,33±12,60	8	40,00±11,24	6	20,69±7,66

+ t=2,71; p < 0,05;

* t=2,43; p < 0,05;

Таблица 2.

Уровень бифидобактерий и нормальных кишечных палочек у больных урогенитальными инфекциями в динамике (средние значения логарифмов от количества КОЕ/г)

	Через 1 месяц	Через 2-3 месяца	Через 4-6 месяцев	Через 7-12 месяцев
Количество исследований	15	20	16	13
Бифидобактерии	6,80±0,11 [*]	6,40±0,14 [*]	6,63±0,06	6,69±0,14
Кишечные палочки (общее количество)	8,13±0,27	8,43±0,14	8,47±0,03	7,90±0,40

* t=2,35; p<0,05;

УПМ выявлена у 8 больных (53,33±13,33 %), в том числе трижды – в ассоциациях, из которых одна включала цитробактер, протей и грибы кандиды, две других – гемолитическую кишечную палочку с энтеробактером или грибами. Все ассоциации возникли у пациентов с исходно благополучным гастроэнтерологическим анамнезом. В спектре УПМ встречались только энтеробактерии: эшерихии с гемолитическими свойствами, энтеробактер, цитробактер, протей, клебсиелла, акинетобактер, а также грибы кандиды.

Частота выделения гемолитических кишечных палочек в сопоставлении с другими представителями УПМ была равной.

Через 2-3 месяца после заболевания выраженность нарушений биоценоза возросла. Это произошло независимо от проведения ряду пациентов эубиотикотерапии на предшествующем этапе. Из 20 исследований этого периода 10 проводились после лечения бактериальными препаратами (бактисубтилом, энтеролом, бифидумбактерином), остальные – у больных, не об-

следовавших и не лечившихся в течение предыдущих 1-2 месяцев. Различий между этими двумя категориями больных в уровне нормофлоры и УПМ не выявлено.

Среднее значение логарифма от числа КОЕ/г бифидобактерий через 2-3 месяца после перенесенных урогенитальных заболеваний достоверно снизилось в сравнении с предыдущим и составило $6,40 \pm 0,14$ ($p < 0,05$), мода и медиана – 6,0. Количество нормальных кишечных палочек несколько возросло и находилось в пределах $1,1-5,1 \cdot 10^8$. Эшерихии с измененными ферментативными свойствами выделялись в единичных случаях – как, впрочем, и на предшествующем и последующих этапах наблюдения.

Кишечные палочки с гемолитическими свойствами выделены от 6 больных ($30,0 \pm 10,51\%$), в т. ч. один раз – в ассоциации с энтеробактером. Из других представителей УПМ выделены только энтеробактерии: протей (*P. mirabilis* и *P. vulgaris*) в количестве $2,8-4,6 \cdot 10^7$ КОЕ/г и энтеробактер (*Enterobacter cloacae* и *E. aerogenes*) в количестве $1,68-2,56 \cdot 10^8$ КОЕ/г – с одинаковой частотой (бактерий каждого рода – у 4 пациентов). Всего УПМ выделена при 13 исследованиях, т.е. у $65,0 \pm 10,94\%$ больных. Следовательно, частота выявления дисбактериоза III степени через 2-3 месяца после лечения урогенитальной патологии несколько возросла. Если на предыдущем этапе наблюдения дисбактериоз II и III степени встречался одинаково часто, то теперь, несмотря на появление в отдельных случаях положительной динамики (дисбактериоз I степени у 2 больных), достоверно доминируют существенные нарушения микрофлоры (табл. 1).

Исследования, проведенные через 4-6, 7-9 и 10-12 месяцев, дали близкие между собой результаты. Через 4-6 ме-

сяцев произошло улучшение состояния микрофлоры у значительной части больных. Несколько возрос уровень бифидобактерий, у большинства больных – до 10^7 КОЕ/г (с соответствующими модой и медианой). Количество нормальной кишечной палочки осталось прежним – по среднему показателю – но теперь у $68,75 \pm 11,97\%$ пациентов не отклонялось от нормы и лишь в 5 случаях было незначительно снижено – до $1,8 - 2,0 \cdot 10^8$ КОЕ/г.

УПМ выявлена у 6 больных, в т. ч. у 3 – гемолитические эшерихии (в количестве, не превышающем 10% от общего уровня кишечной палочки), у 3 – другие энтеробактерии: протей, цитро- и акинетобактер. Если два последних микроорганизма обнаружены в умеренном количестве – $3,6-7,8 \cdot 10^8$ КОЕ/г, то распространение протей в кишечнике одной пациентки было весьма существенным – $2 \cdot 10^{12}$ КОЕ/г – и составило основу ассоциации с золотистым стафилококком и грибами кандиды (единственная ассоциация на этом этапе наблюдения). На фоне общей тенденции к нормализации биоценоза этот случай демонстрирует возможность формирования стабильных нарушений микрофлоры.

При последующем наблюдении – через 7-12 месяцев – отмечено отсутствие динамики бифидофлоры и индивидуальные колебания уровня нормальной кишечной палочки (гемолитические формы не выявлялись). УПМ выделена только у одной больной – вышеупомянутой пациентки, у которой сформировался стойкий ассоциативный дисбактериоз с сочетанием протей, грибов и кокков (в различные периоды – стафило- или стрептококки, в дальнейшем – с гемолитическими свойствами); лечение зубнотиками в этом случае было малоэффективным.

В целом в период с четвертого ме-

сяца наблюдения до конца года выявлена тенденция к улучшению состава кишечной микрофлоры: некоторое повышение уровня бифидобактерий сочетается со снижением роста УПМ. В эти сроки достоверно уменьшается частота выявления дисбактериоза III степени в сравнении с показателями второго-третьего месяцев ($p < 0,05$).

Анализируя полученные данные, можно отметить определенные особенности кишечного дисбактериоза, возникающего после урогенитальных инфекционно-воспалительных заболеваний и их лечения.

Выявление значительных нарушений биоценоза (II-III ст.) через I месяц после завершения приема антибактериальных препаратов широкого спектра не было неожиданным. Влияние на микробиологическое равновесие антибиотиков, назначавшихся нашим больным, — тетрациклинов, макролидов и, особенно, фторхинолонов — известно. Представляет интерес характер нарушения микрофлоры, а именно — выявление в составе УПМ только энтеробактерий и грибов. Из применявшихся препаратов лишь макролиды, полусинтетические пенициллины и метронидазол не оказывают существенного влияния на энтеробактерии, остальные угнетают их рост. С учетом комплексности лечения большинства пациентов можно было предположить развитие дисбактериоза с присоединением грамположительной флоры. Тем не менее, несмотря на широкое использование препаратов, подавляющих рост грамотрицательных микроорганизмов, именно эта флора превалировала в структуре УПМ через месяц после заболевания, что может быть результатом более глубоких изменений — нарушений состава и функции не только просветной, но и пристеночной микрофлоры. На этом этапе наблюдалось умеренное подавление ведущего обли-

гатного звена — бифидобактерий, у большинства больных — до 10^7 КОЕ/г. По прошествии 2-3 месяцев нарушения просветной флоры усугубились: наблюдалось более выраженное в сравнении с предыдущим угнетение роста бифидобактерий (преимущественно — до 10^6 КОЕ/г) и распространение на этом фоне УПМ — эшерихий с гемолитическими свойствами и других энтеробактерий. Достоверно превалирующей группой на этом этапе наблюдения стали больные с дисбактериозом III степени. Проведенное на втором — третьем месяцах лечение эубиотиками (50 % пациентов) не смогло предотвратить указанных изменений. Представляется вероятным, что глубокие микробиологические нарушения, возникшие в кишечнике на фоне и после лечения антибактериальными препаратами, оказались дестабилизирующим фактором “замедленного действия”. Вовлечение в этот процесс анаэробного звена лишь отчасти может быть объяснено прямым влиянием медикаментов: из применявшихся средств таким действием обладает, преимущественно, метронидазол — однако его получала только половина больных.

Нарастающие в течение 2-3 месяцев нарушения микрофлоры в дальнейшем сменились процессами саногенеза. На протяжении четвертого-двенадцатого месяцев наблюдения, дисбактериоз III степени регистрировался достоверно реже. Уровень бифидобактерий несколько возрос, лактозопозитивных кишечных палочек — соответствовал норме в большинстве случаев. У одной из наблюдавшихся до конца года пациенток сформировался стойкий ассоциативный дисбактериоз III степени, потребовавший в дальнейшем продолжительного лечения. Положительная динамика микробиоценоза кишечника у остальных больных, на наш взгляд, была обусловлена как естественными

восстановительными процессами (гомеостазом), так и активным применением различных эубиотиков.

Оценивая влияние антибактериальных препаратов на кишечную микрофлору, необходимо подчеркнуть значительную частоту формирования дисбактериоза впервые после лечения урогенитальных инфекций – $80,77 \pm 7,88\%$, а также высокий риск развития лекарственной болезни – $46,15 \pm 9,97\%$.

Выводы

1. Применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия при инфекционно-воспалительных заболеваниях урогенитальной сферы приводит к развитию дисбактериоза кишечника и высокому риску возникновения лекарственной болезни.
2. Выраженность нарушений биоценоза возрастает на протяжении 2-3 месяцев после окончания лечения основного заболевания и характеризуется угнетением бифидофлоры и увеличением количества условно-патогенных энтеробактерий; в дальнейшем (с 4 до 12 месяцев) отмечается тенденция к нормализации микрофлоры под влиянием процессов саногенеза и корректирующей терапии дисбактериоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова Л.В. Острые воспалительные заболевания придатков матки (этиология, клиника, диагностика, терапия): Автореф. дис... д-ра мед. наук. – М, 1990.
2. Горовиц Э.С., Карпунина Т.И. Особенности дисбиоза при антибиотикотерапии урогенитального хламидиоза // Дисбактериозы и эубиотики. – М., 1996. – С. 13.
3. Зоркин С.Н. Применение антибиотиков при лечении инфекций мочевыводящих путей у детей // Антибактериальная терапия в педиатрической практике. Материалы Междунар. конф. – М., 1999. – С. 56-59.
4. Набока Ю.А., Бембеева Е.С., Васильева Л.И. Дисбиотические изменения

нормальной микрофлоры у детей с острым и хроническим пиелонефритом // Дисбактериозы и эубиотики. – М., 1996. – С. 26.

5. Набер К.Г. Оптимальная терапия инфекций мочевыводящих путей // Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия. – 1999. – №1. – С. 23-30.
6. Нуралова И.В., Позняк А.Л., Икаева М.Н. Оценка антибиотикорезистентности хламидий. // Инфекционные болезни: новое в диагностике и терапии: Тез. докл. науч. конф. ВМедА. – СПб, 1998. – С. 70.
7. Позняк А.Л., Лобзин Ю.В., Расвский К.К. и др. Клинико-микробиологическая характеристика кишечного дисбактериоза у больных генерализованными формами хламидиозов // Инфекционные болезни: современные концепции терапии: Тез. докл. симп. – СПб, 1997. – С. 39.
8. Салакава Р.Г. Основные принципы комбинированного применения антибактериальных, ферментных и иммунокорректирующих препаратов при лечении пиелонефрита: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Тбилиси, 1994. – 48 с.
9. Guibert J., Boutelier R., Guyot A. A clinical trial of pefloxacin in prostatitis // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 1990. Vol.26 (Suppl.B), – P. 161-166.
10. Petersen E.E., Wingen F., Fairchild K.L., Halfhide A. et al. Single dose pefloxacin compared with multiple dose co-trimoxazole in cystitis // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 1990. – Vol.26 (Suppl.B), – P. 147-152.
11. Pfau A. The treatment of chronic bacterial prostatitis // Infection. – 1991. – Vol.19 (Suppl.3), – P. 160-164.
12. Schaeffer A.J., Darras F.S. The efficacy of norfloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis refractory to trimethoprim – sulfamethoxazole and/or carbenicillin // Journal of Urology. – 1990. – Vol.144. – P. 690-693.
13. Weidner W., Schiefer H.G. Chronic bacterial prostatitis: therapeutic experience with ciprofloxacin // Infection. – 1991. – Vol.19 (Suppl. 3), – P. 165-166.

INTESTINAL DISBACTERIOSIS WITH GENITO-URINARY INFECTIONS – INFLAMMATORY DISEASES IN MONITORING

Korvyakova E.R.

The results of clinical observation and intestinal microflora research of patients after antibacterial treatment urinary tract infections in monitoring to 12 months are presented in this paper.