

Дискуссионные вопросы антибиотикотерапии и системной энзимотерапии воспалительных заболеваний органов малого таза

Н.М. Подзолкова^{1,2}, И.Е. Фадеев^{✉1,3}, Р.Э. Кузнецов^{1,2}, Т.Н. Полётова¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин – одна из важных проблем здравоохранения во всем мире. Диагноз устанавливается на основании клинических критериев. Эмпирическая терапия антибиотиками является основой стандартного лечения. Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам и связанные с этим неудачи стандартной терапии требуют поиска дополнительных мер помимо прописанных в клинических рекомендациях. Системная энзимотерапия представляется наиболее приемлемым инструментом улучшения исходов лечения воспалительных заболеваний органов малого таза.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, диагноз, эмпирическая антибиотикотерапия, антибиотикорезистентность, системная энзимотерапия, Вобэнзим

Для цитирования: Подзолкова Н.М., Фадеев И.Е., Кузнецов Р.Э., Полётова Т.Н. Дискуссионные вопросы антибиотикотерапии и системной энзимотерапии воспалительных заболеваний органов малого таза. Гинекология. 2024;26(4):318–324. DOI: 10.26442/20795696.2024.4.202897

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Discussions on antibiotic therapy and systemic enzyme therapy for pelvic inflammatory disease: A review

Natalia M. Podzolkova^{1,2}, Igor E. Fadeev^{✉1,3}, Roman E. Kuznetsov^{1,2}, Tatiana N. Poletova¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³Davidovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

Pelvic inflammatory disease in women is one of the most important public health problems worldwide. The diagnosis is made based on clinical criteria. Empirical antibiotic therapy is the cornerstone of standard treatment. Antibiotic resistance and associated failures of standard therapy require the search for additional measures beyond those recommended in the clinical guidelines. Systemic enzyme therapy appears to be the most appropriate treatment for improving pelvic inflammatory disease outcomes.

Keywords: pelvic inflammatory disease, diagnosis, empiric antibiotic therapy, antibiotic resistance, systemic enzyme therapy, Wobenzym

For citation: Podzolkova NM, Fadeev IE, Kuznetsov RE, Poletova TN. Discussions on antibiotic therapy and systemic enzyme therapy for pelvic inflammatory disease: A review. Gynecology. 2024;26(4):318–324. DOI: 10.26442/20795696.2024.4.202897

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ и ОМТ) у женщин занимают лидирующее положение в структуре гинекологической заболеваемости. Помимо непосредственно эпизодов острого (экссудативного) воспаления значительное влияние на репродуктивное здоровье и качество жизни женщин оказывают

последствия перенесенного ВЗОМТ, которые в совокупности представляют собой одну из важнейших проблем здравоохранения во всем мире [1–3]. При этом наиболее уязвимой группой женской популяции оказываются подростки и молодежь, т.е. та часть населения, с которой связаны наибольшие надежды в плане улучшения демогра-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Фадеев Игорь Евгеньевич – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач – акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского». E-mail: iefadeev@mail.ru

Подзолкова Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, вед. науч. сотр. ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина»

Кузнецов Роман Эдуардович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. гинекологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина»

Полётова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

✉Igor E. Fadeev – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Davidovsky City Clinical Hospital. E-mail: iefadeev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0881-0740

Natalia M. Podzolkova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0001-8991-1369

Roman E. Kuznetsov – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-3911-7954

Tatiana N. Poletova – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0003-1131-477X

фических показателей в любой стране мира. Нередко при нулевом паритете заболеваемость ВЗОМТ в этой возрастной группе оказывается в 2 раза выше, чем у женщин старше 25 лет [4, 5].

Известно, что наиболее часто ВЗОМТ возникают у сексуально активных женщин в результате проникновения патогенов, передаваемых половым путем, а также при распространении условно-патогенных микроорганизмов (УПМ), составляющих экосистему влагалища, из нижних отделов половых путей в матку и фаллопиевы трубы с потенциальным вовлечением в воспалительный процесс брюшины, параметриальной клетчатки и соседних ОМТ. Анатомические особенности женского организма, а именно связь брюшной полости через маточные трубы, матку и влагалище с внешней средой, способствуют восходящему распространению инфекций полового тракта [2, 6]. Хотя непосредственная угроза для жизни больной при острых ВЗОМТ возникает относительно редко и, как правило, при осложненных формах гнойных воспалительных заболеваний придатков матки, долгосрочные патологические последствия этих заболеваний у женщин, к сожалению, часты, и они включают бесплодие, невынашивание беременности, эктопическую беременность, развитие спаечного процесса и хронической тазовой боли [7].

Бесплодие может быть следствием ВЗОМТ независимо от того, имеет ли пациентка клинически выраженные симптомы инфекции ОМТ или заболевание протекает бессимптомно, что наблюдается в 20–25% случаев. Потенциально любая инфекция способна вызвать необратимое повреждение маточных труб, включая потерю клеток мерцательного эпителия и окклюзию просвета. При всем том с большей вероятностью нарушение репродуктивной функции возникнет, если ведущей инфекционной причиной ВЗОМТ являются *Chlamydia trachomatis*. Влияние воспаления на фертильность может быть значительным: некоторые исследователи выявили пятикратное увеличение частоты бесплодия у женщин с указанием на ВЗОМТ в анамнезе, особенно если это повторные эпизоды воспаления или имелось его осложненное течение, а также позднее начало эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) [8].

Проведенное нами исследование [9] показало, что при воспалении происходят деструктивные изменения телоцитов – нейроэффекторных коммуникационных клеток, экспрессирующих рецепторы к эстрогену и прогестерону и ответственных за активность гладких мышц в маточных трубах. Уменьшение количества телоцитов при остром и хроническом воспалении разрушает трехмерную организацию клеточного матрикса в стромальном компартменте маточной трубы, ослабляет межклеточную сигнализацию и сократимость маточной трубы, что в итоге способствует нарушению моторики органа [10]. По данным ряда авторов, ультраструктурные повреждения и уменьшение числа телоцитов, а также их отростков (телоподий) в ткани маточных труб, мио- и эндометрия при воспалении могут стать одной из причин развития иммуноопосредованного бесплодия [11]. Предположительно не только поражение маточных труб, но и хронический эндометрит существенно уменьшает шансы успешного деторождения. Именно с ним связывают повторные неудачи применения вспомогательных репродуктивных технологий в лечении бесплодия, а также высокую вероятность формирования синдрома привычной потери беременности [12, 13].

Помимо бесплодия с повреждением маточных труб после перенесенного ВЗОМТ связан и повышенный риск эктопической беременности. Согласно исследованию L. Jennings и со-

авт., частота наступления внематочной беременности после единственного эпизода ВЗОМТ составляет примерно 7,8%, в то время как у женщин без указания на перенесенное ВЗОМТ вероятность эктопической беременности не превышает 1,3% [8].

Хроническая тазовая боль, связанная с воспалением, наблюдается у 10–30% больных, перенесших ВЗОМТ [14]. В случае несвоевременной диагностики патологического процесса и/или неадекватной терапии, неоднократных рецидивов заболевания в структурах ноцицептивной системы образуются участки повышенной возбудимости, способные функционировать в автономном режиме без дополнительной активации эндо-/экзогенными стимулами. Таким образом, даже после купирования острой стадии воспаления на фоне пролиферативных изменений наблюдается нарушение структуры ноцицепторов и нервных волокон, в том числе за счет повышенного количества макрофагов в них, что может привести к усугублению болевого симптома и впоследствии – к формированию нейропатической или дисрегуляторной хронической тазовой боли.

Согласно данным исследования PEACH (Pelvic inflammatory disease evaluation and clinical health – «Оценка ВЗОМТ и клиническое состояние»), в течение 3 лет наблюдения после впервые выявленного заболевания повторные эпизоды отмечаются у 15% пациенток, а в течение 7 лет – у 21% пациенток, и риски описанных неблагоприятных исходов у них кратно возрастают. Так, риск бесплодия удваивается с каждым последующим эпизодом острого воспаления. M. Trent и соавт. подсчитали, что больные рецидивирующим сальпингитом в 2 раза чаще жалуются на бесплодие и в 4 раза чаще – на хроническую боль по сравнению с женщинами, перенесшими единственный эпизод ВЗОМТ [14]. Исходя из этого правомочен вывод о том, что профилактика рецидивов столь же приоритетная задача, как и своевременное адекватное лечение больных ВЗОМТ [15].

В современной этиологической структуре ВЗОМТ преобладают микробные ассоциации с доминированием УПМ, включая анаэробные микроорганизмы и грибы. Однако к абсолютным патогенам, участвующим в развитии ВЗОМТ, по-прежнему относят *Neisseria gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* [16]. В связи с этим усилия ряда европейских стран по внедрению программ скрининга на наличие инфекций, передаваемых половым путем, среди молодежи, хотя и не бесспорны и экономически затратны, тем не менее привели к выраженному снижению заболеваемости ВЗОМТ. Например, в Англии на фоне проведения Национальной программы скрининга с 2009 по 2019 г. заболеваемость ВЗОМТ, связанная с хламидийной и гонорейной инфекциями, снизилась на 58 и 34% соответственно, при этом на 37% уменьшилась совокупная (общая) заболеваемость ВЗОМТ, связанная в том числе с иными условно-патогенными возбудителями заболевания [17]. Полимикробные ассоциации аэробных и анаэробных УПМ, доказательно имеющих значение в этиологии ВЗОМТ, включают *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Escherichia coli*, *Streptococcus* spp. и т.д. Преобладание в этиологии ВЗОМТ ассоциаций УПМ на фоне нарушенных барьерных механизмов защиты и локального противоинфекционного иммунитета способствует хроническому рецидивирующему течению заболевания, активации аутоиммунных процессов, а также атипичным клиническим проявлениям, зависящим от особенностей взаимодействия между различными видами возбудителей [1]. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention –

Таблица 1. Российские и международные рекомендации по лечению ВЗОМТ (амбулаторный режим)
Table 1. Russian and international guidelines for the treatment of pelvic inflammatory disease (outpatient settings)

Амбулаторная терапия	Рекомендации по лечению ВЗОМТ		
	Британская ассоциация сексуального здоровья и ВИЧ (2019 г.) [21]	Европейские рекомендации по лечению ВЗОМТ (2017 г.) [6]	Клинические рекомендации Минздрава России «Воспалительные болезни женских тазовых органов» (2021 г.) [20]
Рекомендованный режим	• Цефтриаксон 500 мг однократно, далее амоксициллин + клавулановая кислота 1000 мг 2 раза в сутки + доксициклин 100 мг 2 раза в сутки + метронидазол 400 мг 2 раза в сутки 14 дней • Офлоксацин 400 мг 2 раза в сутки + метронидазол 400 мг 2 раза в сутки 14 дней	• Цефтриаксон в/м 500 мг однократно (цефокситин 2 г однократно, пробенецид 1 г), далее амоксициллин + клавулановая кислота 1000 мг 2 раза в сутки + доксициклин 100 мг 2 раза в сутки + метронидазол 400 мг 2 раза в сутки 14 дней (уровень доказательности IA, A) • Офлоксацин 400 мг 2 раза в сутки + метронидазол 500 мг 2 раза в сутки 14 дней (уровень доказательности IB, A)	• Цефтриаксон 250 мг в/м однократно + доксициклин 100 мг перорально 2 раза в день в течение 14 дней ± метронидазол 500 мг перорально 2 раза в день в течение 14 дней • Цефтриаксон 500 мг в/м, разовая доза 100 мг перорально каждые 12 ч + доксициклин 500 мг каждые 12 ч в течение 14 дней • Офлоксацин перорально 400 мг каждые 12 ч + метронидазол перорально 500 мг каждые 12 ч в течение 14 дней (офлоксацин может быть заменен левофлоксацином 500 мг 1 раз в сутки) • Левофлоксацин перорально 500 мг каждые 24 ч + метронидазол перорально 500 мг каждые 12 ч в течение 14 дней
Альтернативный режим	• Цефтриаксон в/м 500 мг, далее азитромицин 1 г/нед 2 нед • Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки 14 дней	—	• Левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки или офлоксацин 400 мг 2 раза в сутки 14 дней ± метронидазол 500 мг 2 раза в сутки 14 дней

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: в/м – внутримышечно.

CDC, Атланта, США), до 80% бактериальных инфекций, поражающих людей в западных странах, и ВЗОМТ в данном случае не исключение, не подпадают под постулаты Коха «один возбудитель – одно заболевание», а вызываются широкими ассоциациями микроорганизмов, к тому же часто организованными в биопленки [7]. Именно поэтому сегодня рецидивирующие урогенитальные инфекции больше не следует рассматривать исключительно как инфекции, поддерживаемые одним патогенным штаммом, а скорее как полимикробный синдром, характеризующийся значительным увеличением аэробной, анаэробной бактериальной и грибковой нагрузки с возможным, но далеко не обязательным доминирующим патогеном [18]. Несмотря на прогресс инструментальных и лабораторных методов исследования, диагностика ВЗОМТ по-прежнему базируется на клинических данных, хотя вероятность нозологических и топических ошибок в этих случаях приближается к 20%. Формализованный диагноз устанавливается на основании диагностических критериев, предложенных CDC [7]. Эти критерии в течение многих лет сохраняют актуальность и тиражируются другими международными и многими национальными клиническими руководствами.

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, европейским и британским руководствам [6, 19, 20], принципиальной основой лечения острых ВЗОМТ является максимально ранняя эмпирическая АБТ, которую следует назначать сразу после установления диагноза. При заболеваниях легкой и умеренной степени тяжести лечение рационально начинать в амбулаторных условиях с перорального приема антибиотиков широкого спектра действия (табл. 1). С учетом относительно низкой специфичности клинической диагностики для некоторых больных эмпирическая АБТ неизбежно окажется избыточной, но и в этих случаях назначение антибиотиков представляется меньшим злом по сравнению с отказом от них в случаях стертого течения реально существующих ВЗОМТ, в первую очередь в группе сексуально активных молодых женщин и/или при выявлении доказанных факторов риска ВЗОМТ [22]. До начала применения антибиотиков у больной необходимо осуществить забор материала для бактериоскопических, бактериологических и молекулярных исследований, результаты

которых, возможно, позволят в дальнейшем провести коррекцию лечения [20].

В дополнение к антибиотикам в терапевтическую схему, согласно действующим клиническим рекомендациям, включают нестероидные противовоспалительные препараты. Помимо обезболивания и купирования лихорадки препараты этой группы могут служить средством уменьшения воспаления и последующего фиброза, которые приводят к повреждению маточных труб, связанному с ВЗОМТ и их осложнениями, хотя эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов в профилактике поздних осложнений изучена слабо (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств – 2) [20, 23].

Тяжелое или осложненное течение ВЗОМТ с выраженными симптомами интоксикации, а также отсутствие эффекта от эмпирической пероральной антибактериальной терапии требует госпитализации больной [20], пересмотра стратегии противомикробной терапии и обязательного перехода на внутривенное болюсное введение антибиотиков в сочетании с рациональной инфузионной терапией (табл. 2).

Следует заметить, что, по данным недавно опубликованного статистического обзора и метаанализа, включившего все рандомизированные клинические исследования, проведенные с 1944 по 2020 г., не выявлено статистически значимых различий в безопасности и эффективности различных режимов АБТ при легких, средне- и тяжелых клинических формах ВЗОМТ [24].

На любом этапе лечения принципиально важна оценка эффективности АБТ, которую необходимо осуществить в течение первых 24–48–72 ч от ее начала. Консервативное ведение больных с осложненными формами ВЗОМТ при условии тщательного динамического мониторинга лабораторно-инструментальных данных может быть допустимо у молодой пациентки с нереализованной репродуктивной функцией. Однако эффективность такого подхода при осложненных формах гнойных воспалительных заболеваний придатков матки невысока: только 85% тубоовариальных абсцессов диаметром от 4 до 6 см регрессируют на фоне АБТ, менее 40% абсцессов диаметром 10 см и более отвечают на лечение АБ-препаратами (АБП) [7]. Отсутствие или недостаточный клинический эффект консервативной

Таблица 2. Международные рекомендации по лечению ВЗОМТ (стационарный режим)**Table 2. International guidelines for the treatment of pelvic inflammatory disease (inpatient settings)**

Стационарная терапия	Рекомендации по лечению ВЗОМТ		
	Британская ассоциация сексуального здоровья и ВИЧ (2019 г.) [21]	Европейские рекомендации по лечению ВЗОМТ (2017 г.) [6]	Рекомендации CDC (США) по лечению инфекций, передаваемых половым путем (2021 г.) [7]
Рекомендованный режим	• Цефтриаксон 2 г в/в каждые 24 ч + доксициклин 100 мг перорально или в/в каждые 12 ч. Далее доксициклин 100 мг 2 раза в сутки + метронидазол 400 мг 2 раза в сутки до 14 дней (уровень доказательности IA) • Клиндамицин в/в 900 мг 3 раза в сутки + гентамицин в/в в нагрузочной дозе 2 мг/кг с последующей дозой 1,5 мг/кг 3 раза в день либо 7 мг/кг 1 раз в день. Далее клиндамицин 450 мг перорально 4 раза в сутки или доксициклин перорально 100 мг 2 раза в сутки + метронидазол перорально по 400 мг 2 раза в сутки до 14 дней (уровень доказательности IA)	• Цефтриаксон 1 г в/в каждые 24 ч + доксициклин 100 мг перорально или в/в каждые 12 ч. Далее доксициклин 100 мг 2 раза в сутки + метронидазол 500 мг 2 раза в сутки до 14 дней (уровень доказательности IA, A) • Клиндамицин в/в 900 мг 3 раза в сутки + гентамицин в/м или в/в 3–6 мг/кг 1 раз в сутки с почечным мониторингом. Далее клиндамицин 450 мг перорально 4 раза в сутки или доксициклин перорально 100 мг 2 раза в сутки + метронидазол перорально по 500 мг 2 раза в сутки до 14 дней (уровень доказательности IB, A)	• Цефтриаксон 1 г в/в каждые 24 ч + доксициклин 100 мг перорально или в/в каждые 12 ч + метронидазол 500 мг перорально или в/в каждые 12 ч • Цефотетан 2 г в/в каждые 12 ч + доксициклин 100 мг перорально или в/в каждые 12 ч • Цефокситин 2 г в/в каждые 6 ч + доксициклин 100 мг перорально или в/в каждые 12 ч
Альтернативный режим	• Офлоксацин 400 мг в/в каждые 12 ч + метронидазол 500 мг в/в каждые 8 ч в течение 14 дней (уровень доказательности IB) • Ципрофлоксацин 200 мг каждые 12 ч + доксициклин в/в (или перорально) 100 мг каждые 12 ч + метронидазол 500 мг в/в каждые 8 ч в течение 14 дней (уровень доказательности IB)	• Офлоксацин 400 мг в/в каждые 12 ч + метронидазол 500 мг каждые 8 ч в течение 14 дней (уровень доказательности IB, A) • Цефтриаксон 500 мг однократно + азитромицин 1 г перорально однократно с повторным приемом 1 г через 7 дней (уровень доказательности IB, A)	• Ампициллин + сульбактам 3 г в/в каждые 6 ч + доксициклин 100 мг перорально или в/в каждые 12 ч • Клиндамицин 900 мг в/в каждые 8 ч + гентамицин в/в или в/м в нагрузочной дозе 2 мг/кг, затем в дозе 1,5 мг/кг каждые 8 ч (либо в дозе 3–5 мг/кг 1 раз в день). Через 24 ч после клинического улучшения рекомендуется переход на пероральную терапию доксициклином по 100 мг 2 раза в сутки и метронидазолом по 500 мг 2 раза в сутки до завершения 14-дневной АБТ

Примечание. АБТ – антибактериальная терапия, в/в – внутривенно.

терапии требуют уточнения или пересмотра диагноза, возможного изменения режима АБТ, но чаще – тактики лечения в пользу хирургических методов (лапаротомии, лапароскопии, трансвагинального дренирования гнойных образований под ультразвуковой навигацией). Сроки, доступ и объем оперативного лечения во всех руководствах имеют рекомендательный характер. Вместе с тем своевременное выполнение хирургического вмешательства при осложненных формах ВЗОМТ сокращает сроки клинического выздоровления, снижает риск последующего рецидива воспаления и значительно повышает шансы на спонтанное наступление беременности и деторождение в дальнейшем до 32–63% [25, 26].

К сожалению, даже при своевременной диагностике и раннем начале адекватной эмпирической АБТ, строгой приверженности пациентки врачебным назначениям остается актуальной проблема формирования устойчивости возбудителей ВЗОМТ к антибиотикам, что приводит к селекции бактерий со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и доминированию их в этиологии любых инфекционных заболеваний, и ВЗОМТ в данном случае не является исключением [27]. Устойчивость к АБ и анти-септическим препаратам универсальна, наблюдается во всех регионах мира и распространяется в глобальных масштабах. Только в Европе с нею связывают ежегодно более 2 млн новых случаев заболеваний, 25 тыс. дополнительных смертей, неуклонно растущие расходы на здравоохранение [28]. Поскольку принципиально новых противомикробных препаратов (ПМП) фармацевтическая индустрия уже несколько десятилетий не предлагает, прогнозируется, что из-за растущей распространенности бактерий с МЛУ к 2050 г. ежегодная мировая летальность по причине инфекций, вызванных резистентными возбудителями, выйдет на

лидирующие позиции в структуре общей смертности, прогнозируемый показатель которой достигнет 10 млн [28].

Доказано, что устойчивость к антибиотикам позволяет бактериям выживать *in vivo* при воздействии антибиотика, даже если они полностью чувствительны к нему в условиях лабораторного тестирования [29]. Это наследуемая способность микроорганизмов расти при высоких концентрациях антибиотиков затрудняет индивидуальный подбор адекватной АБТ, что увеличивает частоту осложнений воспалительного процесса, вплоть до летальных исходов [30]. На практике МЛУ определяется количественно посредством измерения минимальной ингибирующей концентрации конкретного антибиотика, при которой устойчивые бактерии способны размножаться и расти, но которая смертельна для других штаммов микроорганизмов. При этом отсутствует естественная внутренняя устойчивость из-за отсутствия или присутствия определенных структур, приводящих к неэффективности тех или иных антибиотиков.

Однако в настоящее время основные медицинские проблемы связаны с тем, что бактерии могут приобретать устойчивость к АБП в результате генетических мутаций в хромосомах или вследствие вертикального переноса генов хромосом или горизонтального вне хромосомных плазмид, передавая эту способность от устойчивых микроорганизмов к бактериям, ранее чувствительным к АБТ. К устойчивости на уровне бактериальной клетки могут приводить хорошо исследованные молекулярные механизмы:

- 1) уменьшение внутриклеточных концентраций антибиотика, что связано со снижением проницаемости мембраны бактериальной клетки (например, при структурной перестройке, вследствие мутаций переносчиков) или увеличением оттока химиотерапевтических препаратов с помощью субстратно-специфических насосов;

- 2) модификация мишени антибиотика за счет спонтанных мутаций или посттрансляционных модификаций молекулы-мишени антибиотика, вызывающая конформационные изменения, что влечет за собой их неэффективное связывание;
- 3) возможна инаktivация препарата путем переноса химических групп или разрушения антибиотика гидролизом [31, 32].

Помимо этого изучен и 4-й механизм устойчивости микроорганизмов, который развивается на супрацеллюлярном уровне при формировании биопленок. Биопленки представляют собой упорядоченную группу микроорганизмов (например, *E. coli*, *C. trachomatis*), живущих в производимом ими внеклеточном полимерном матриксе (ВПМ), которые склеиваются друг с другом на живых или неживых поверхностях и, взаимодействуя, демонстрируют значительные различия в скорости роста и экспрессии генов по сравнению с их планктонной формой [33]. Доказано, что биопленки производят молекулы, которые могут усилить воспаление, вызвать некроз и гибель клеток [34, 35].

Формирование биопленки – многоступенчатый сложный процесс, который включает переход бактерий из свободно плавающей планктонной формы в оседлую и структурированную. Зрелая биопленка на 10–25% объема состоит из микробных клеток и на 75–90% – ВПМ собственного производства, представляющего собой гетерогенную трехслойную структуру с внутренним регулирующим слоем, средним микробным базовым слоем и внешним защитным слоем, населенным планктонной формой микроорганизмов [36]. ВПМ образует каркас, удерживающий бактерии в едином сообществе, в частности обеспечивая межклеточную коммуникацию, способствуя тем самым круговороту питательных веществ, а также поддерживая доступность ДНК для горизонтального переноса генов. Описанный механизм действует как защитный барьер против воздействия внешних факторов и системы иммунной защиты организма-хозяина [37, 38]. Благодаря образованию персистирующих клеток, развитию адаптивных реакций на стресс, ограничению питания, меньшей активности роста и метаболизма, очень слабого проникновения антибиотиков в компоненты матрицы биопленки формируется многослойная защитная система инаktivации ПМП [39, 40]. Следует подчеркнуть, что лечение антибиотиками может иметь эффект на бактерии в планктонной фазе, которые высвобождаются биопленкой и являются причиной инфекционных обострений, но не в состоянии устранить устойчивое бактериальное сообщество, содержащееся в ней.

Последнее обстоятельство, а также то, что в ближайшее время в клинической практике не появится принципиально новых АБП, разработка стратегических подходов к преодолению устойчивости патогенных бактерий к антибиотикам и антисептикам, например путем воздействия на стабильность биопленок, становится приоритетной задачей экспериментальной и практической медицины [41, 42].

Одно из таких направлений – использование в сочетании с АБП системной энзимотерапии (СЭТ), в частности препарата Вобэнзим® (таблетки кишечнорастворимые, «МУКОС фарма», Германия), представляющего собой комбинацию натуральных протеолитических ферментов растительного и животного происхождения с добавлением гликозида флавоноида кверцетина (рутозида). Согласно данным многочисленных исследований, Вобэнзим® оказывает положительное воздействие на течение воспалительного процесса, снижая вероятность его перехода в хроническую форму.

Преодолевая кишечный барьер, ферментные комплексы препарата накапливаются в зоне патологического процесса, где обеспечивают иммуномодулирующее, противовоспалительное, фибринолитическое, противоотечное, антиагрегантное и вторичное анальгезирующее воздействие. Патогенетические механизмы действия данного лекарственного средства при ВЗОМТ также связаны с нарушением двух из четырех указанных ранее факторов устойчивости бактерий к антибиотикам: повышение эффективности АБП в очаге воспаления за счет улучшения доступности рецепторного аппарата клетки-носителя и возбудителя [43] и перегрузки бактериальных насосов, выводящих антибиотики; способностью разрушать (повреждать) структуру биопленки [44], с одной стороны. С другой стороны, при совместном применении с Вобэнзим® происходит:

- увеличение концентрации ПМП за счет улучшения условий доставки этиотропных препаратов;
- улучшение всасывания;
- улучшение микроциркуляции крови, в том числе в очаге воспаления;
- конкурентное взаимодействие с транспортными белками крови – α -2-макроглобулином и прочими транспортными белками;
- усиление некролиза;
- усиление эффекта санации в очаге воспаления;
- очищение клеточной мембраны как клетки-хозяина (носителя), так и возбудителя;
- увеличение проницаемости мембран [43].

Доказано, что таким образом повышается эффективность воздействия ПМП, уменьшается вероятность развития нежелательных и токсических эффектов химиотерапии, нормализуется состояние микробиома кишечника [45].

Анализ релевантных данных литературы показывает, что препарат Вобэнзим® эффективен в комплексной терапии ВЗОМТ и их последствий, в частности сокращении сроков клинического выздоровления и продолжительности госпитализации [46], снижении риска рецидивов острого воспаления [47] и повышении шансов спонтанного деторождения в дальнейшем [48]. Интересным также представляется урологический опыт применения СЭТ: по данным систематического обзора с метаанализом, комплексная терапия с добавлением препарата Вобэнзим® в 11 раз повышает шанс полной эрадикации возбудителя при терапии хронического бактериального простатита [49].

Несмотря на значительный позитивный опыт применения в лечении ВЗОМТ, СЭТ пока не включена в стандартные клинические рекомендации. Однако с учетом особой медико-социальной важности проблем бесплодия и хронической тазовой боли нам представляется оправданным уже сейчас рассмотреть возможность назначения Вобэнзим® в дополнение к стандартным рекомендациям молодым женщинам с перспективными репродуктивными планами, а также их применение в группе пациенток с рецидивирующим течением ВЗОМТ, недостаточной эффективностью стандартной эмпирической АБТ, формированием МЛУ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации:

разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, и др. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022 [Ginekologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. GM Savel'evoy, GT Sukhikh, VN Serova, et al. 2-e izd., pererab, i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2022 (in Russian)].
2. Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections – STI-associated syndromes guide: Pelvic inflammatory disease. 2021. Available at: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/sexual-health-sexually-transmitted-infections/canadian-guidelines/sti-associated-syndromes/pelvic-inflammatory-disease.html>. Accessed: 10.05.2024.
3. Simms I, Stephenson JM. Pelvic inflammatory disease epidemiology: What do we know and what do we need to know? *Sex Transm Infect.* 2000;76:80-7. DOI:10.1136/sti.76.2.80
4. Shafer MA, Sweet RL. Pelvic inflammatory disease in adolescent females. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, and sequelae. *Pediatr Clin North Am.* 1989;36(3):513-32. DOI:10.1016/s0031-3955(16)36683-4
5. Goyal M, Hersh A, Luan X, et al. National trends in pelvic inflammatory disease among adolescents in the emergency department. *J Adolesc Health.* 2013;53(2):249-52. DOI:10.1016/j.jadohealth.2013.03.016
6. Ross J, Guaschino S, Cusini M, Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS.* 2018;29(2):108-14. DOI:10.1177/0956462417744099
7. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70(4):1-187. DOI:10.15585/mmwr.r7004a1
8. Jennings LK, Krywko DM. Pelvic Inflammatory Disease. 2023. In: Stat Pearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. PMID:29763134
9. Чекмарева И.А., Скрипченко Д.В., Кузнецов Р.Э., и др. Ультраструктура интерстициальных кахалеподобных клеток при остром сальпингите. *Морфология.* 2020;157(2-3):234-5 [Chekmareva IA, Skripchenko DV, Kuznetsov RE, et al. Ultrastructure of interstitial cajal-like cells in acute salpingitis. *Morphology.* 2020;157(2-3):234-5 (in Russian)].
10. Gandahi JA, Chen SF, Yang P, et al. Ultrastructural identification of interstitial cells of Cajal in hen oviduct. *Poult Sci.* 2012;91(6):1410-7. DOI:10.3382/ps.2011-01918
11. Edelstein L, Fuxe K, Levin M, et al. Telocytes in their context with other intercellular communication agents. *Semin Cell Dev Biol.* 2016;55:9-13. DOI:10.1016/j.semcdb.2016.03.010
12. Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R, et al. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: Endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2021;115(3):546-60. DOI:10.1016/j.fertnstert.2020.12.010
13. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2015;104(4):927-31. DOI:10.1016/j.fertnstert.2015.06.044
14. Trent M, Bass D, Ness RB, Haggerty C. Recurrent PID, subsequent STI, and reproductive health outcomes: Findings from the PID evaluation and clinical health (PEACH) study. *Sex Transm Dis.* 2011;38(9):879-81. DOI:10.1097/OLQ.0b013e31821f918c
15. Das BB, Ronda J, Trent M. Pelvic inflammatory disease: Improving awareness, prevention, and treatment. *Infect Drug Resist.* 2016;9:191-7. DOI:10.2147/IDR.S91260
16. Hillier SL, Bernstein KT, Aral S. A review of the challenges and complexities in the diagnosis, etiology, epidemiology, and pathogenesis of pelvic inflammatory disease. *J Infect Dis.* 2021;224(12 Suppl. 2):S23-8. DOI:10.1093/infdis/jiab116
17. Davis G, Horner P, Price M, et al. What do diagnoses of pelvic inflammatory disease in specialist sexual health services in England tell us about chlamydia control? *J Infect Dis.* 2021;224(12 Suppl. 2):S113-20. DOI:10.1093/infdis/jiab175
18. Verstraelen H, Swidinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26(1):86-9. DOI:10.1097/QCO.0b013e32835c20cd
19. 2018 United Kingdom National Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease. Available at: https://www.bashh.org/_userfiles/pages/files/resources/pid2018.pdf. Accessed: 10.05.2024.
20. Воспалительные болезни женских тазовых органов. Клинические рекомендации Минздрава России. М. 2021 [Vospalitel'nye bolezni zhenskih tazovyh organov. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. Moscow. 2021 (in Russian)].
21. British Association for Sexual Health and HIV (BASHH). United Kingdom National Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease (2019 Interim Update). Available at: https://www.bashh.org/_userfiles/pages/files/resources/pidupdate2019.pdf. Accessed: 10.05.2024.
22. Curry A, Williams T, Penny ML. Pelvic inflammatory disease: Diagnosis, management, and prevention. *Am Fam Physician.* 2019;100(6):357-64. PMID:31524362
23. Dhasmana D, Hathorn E, McGrath R, et al. The effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory agents in the treatment of pelvic inflammatory disease: A systematic review. *Syst Rev.* 2014;3:79. DOI:10.1186/2046-4053-3-79
24. Savaris RF, Fuhrich DG, Maissiat J, et al. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):CD010285. DOI:10.1002/14651858.CD010285.pub3
25. Zhu S, Ballard E, Khalil A, et al. Impact of early surgical management on tubo-ovarian abscesses. *J Obstet Gynaecol.* 2021;41(7):1097-101. DOI:10.1080/01443615.2020.1821620
26. Rosen M, Breitkopf D, Waud K. Tubo-ovarian abscess management options for women who desire fertility. *Obstet Gynecol Surv.* 2009;64(10):681-9. DOI:10.1097/OGX.0b013e3181b8b0d6
27. Tanwar J, Das S, Fatima Z, Hameed S. Multidrug resistance: An emerging crisis. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2014;2014:541340. DOI:10.1155/2014/541340
28. Spellberg B, Bartlett JG, Gilbert DN. The future of antibiotics and resistance. *N Engl J Med.* 2013;368(4):299-302. DOI:10.1056/NEJMp1215093.
29. Brauner A, Shores N, Fridman O, Balaban NQ. An experimental framework for quantifying bacterial tolerance. *Biophys J.* 2017;112(12):2664-71. DOI:10.1016/j.bpj.2017.05.014
30. Brauner A, Fridman O, Gefen O, Balaban NQ. Distinguishing between resistance, tolerance and persistence to antibiotic treatment. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(5):320-30. DOI:10.1038/nrmicro.2016.34
31. Blair JM, Webber MA, Baylay AJ, et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(1):42-51. DOI:10.1038/nrmicro3380
32. Huemer M, Mairpady Shambat S, Brugger SD, Zinkernagel AS. Antibiotic resistance and persistence—Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep.* 2020;21(12):e51034. DOI:10.15252/embr.202051034
33. Jamal M, Tasneem U, Hussain T, Saadia Andleeb S. Bacterial biofilm: its composition, formation and role in human infections. *Res Rev J Microbiol Biotechnol.* 2015;4(3):1-15.
34. Смирнова Т.А., Диденко Л.В., Азизбеян Р.Р., Романова Ю.М. Структурно-функциональная характеристика бактериальных биопле-

- нок. *Микробиология*. 2010;79(4):435-46 [Smirnova TA, Didenko LV, Azizbekyan RR, Romanova YM. Structural and functional characteristics of bacterial biofilms. *Microbiology*. 2010;79(4):435-46 (in Russian)]. DOI:10.1134/S002626171004003X
35. Хрянин А.А. Биопленки микроорганизмов: современные представления. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020;65(5-6):70-7 [Khryanin AA. Microbial Biofilms: Modern Concepts. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(5-6):70-7 (in Russian)]. DOI:10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-70-77
36. Zhao X, Zhao F, Wang J, Zhong N. Biofilm formation and control strategies of foodborne pathogens: Food safety perspectives. *RSC Adv*. 2017;7(58):36670-83. DOI:10.1039/C7RA02497E
37. Flemming HC, Wingender J, Griebe T, Mayer C. Physico-chemical properties of biofilms. In: *Biofilms: Recent advances in their study and control*. Amsterdam: Harwood Acad. Publ., 2000.
38. Høiby N, Bjarnsholt T, Givskov M, et al. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(4):322-32. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2009.12.011
39. Stewart PS. Mechanisms of antibiotic resistance in bacterial biofilms. *Int J Med Microbiol*. 2002;292(2):107-13. DOI:10.1078/1438-4221-00196
40. Hall CW, Mah TF. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol Lett*. 2017;41(3):276-301. DOI:10.1093/femsre/fux010
41. Rather MA, Gupta K, Mandal M. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. *Braz J Microbiol*. 2021;52(4):1701-18. DOI:10.1007/s42770-021-00624-x
42. Luo Y, Yang Q, Zhang D, Yan W. mechanisms and control strategies of antibiotic resistance in pathological biofilms. *J Microbiol Biotechnol*. 2021;31(1):1-7. DOI:10.4014/jmb.2010.10021
43. Стернин Ю.И., Тец В.В., Кнорринг Г.Ю. Современные возможности оптимизации антибактериальной терапии. *Главный врач Юга России*. 2010;3(22):17-20 [Sternin YuI, Tetz VV, Knorring GY. Modern possibilities of optimization of antibacterial therapy. *Chief Physician of the South of Russia*. 2010;3(22):17-20 (in Russian)].
44. Устюжанин А.В., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Изучение влияния ферментного препарата Вобэнзим на процесс формирования биопленок штаммов бактерий. *Антибиотики и химиотерапия*. 2024;69(1-2):10-4 [Ustyuzhanin AV, Chistyakova GN, Remizova II. Study of the Wobenzym enzyme preparation effect on the formation of bacterial biofilms. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024;69(1-2):10-4 (in Russian)]. DOI:10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-10-14
45. Biziulevicius GA. Where do the immunostimulatory effects of oral proteolytic enzymes ('systemic enzyme therapy') come from? Microbial proteolysis as a possible starting point. *Med Hypotheses*. 2006;67(6):1386-8. DOI:10.1016/j.mehy.2006.05.051
46. Сидоренко В.Н., Якубович Е.Г., Подрезенко Е.Ф., Красницкий А.В. Оптимизация ведения послеоперационного периода у гинекологических пациенток с воспалительными заболеваниями придатков матки. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2015;(3):118-23 [Sidorenko V, Yakubovich E, Podrezhenko E, Krasnitskiy A. Prevention of complications in gynecological patients with inflammatory diseases of the uterine adnexa. *Reproductive Health Eastern Europe*. 2015;(3):118-23 (in Russian)].
47. Царегородцева М.В. Особенности терапии аутоиммунной овариальной недостаточности при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза. *Медицинский совет*. 2012;(7):24-7 [Tsaregorodtseva MV. Features of therapy of autoimmune ovarian insufficiency in chronic pelvic inflammatory diseases. *Medical Council*. 2012;(7):24-7 (in Russian)].
48. Кохно Н.И., Горшкова О.В., Молодцова Л.Ю. Эффективность системной энзимотерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2022;12:159-64 [Kokhno NI, Gorshkova OV, Molodtsova LY. Efficiency of systemic enzyme therapy in the combination treatment of pelvic inflammatory diseases in women. *Obstetrics and Gynecology*. 2022;12:159-64 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2022.294
49. Куприянов Ю.А., Зайцев А.В., Берников А.Н., и др. Эффективность препарата Вобэнзим в комбинированной терапии хронического бактериального простатита. Результаты систематического обзора и метаанализа. *Урологические ведомости*. 2024;14(1):51-64 [Kupriyanov YA, Zaitsev AV, Bernikov AN, et al. Effectiveness of Wobenzym in combined therapy of chronic bacterial prostatitis. Results of systematic review and meta-analysis. *Urology Reports (St.-Petersburg)*. 2024;14(1):51-64 (in Russian)]. DOI:10.17816/uroved626639

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.06.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2024



OMNIDOCTOR.RU