

2. Керчелаева, С. Б. Мастопатия и профилактика рака молочной железы как междисциплинарная проблема / С. Б. Керчелаева, А. А. Сметник, В. Г. Беспалов // РМЖ. – 2016. – №1. – С. 1018–1025
3. Коган, И. Ю. Мастопатия: фиброзно-кистозная болезнь : учеб.-метод. пособие / И. Ю. Коган – СПб. : Изд-во Н-Л, 2008. – 40 с.
4. Коган, И. Ю. Фиброзно-кистозные изменения молочных желез (мастопатия) и гормональная контрацепция / И. Ю. Коган // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 3. – С. 35–40.
5. Anderson, E. Steroid receptors and cell cycle in normal mammary epithelium / E. Anderson, R. B. Clarke // J Mammary Gland BiolNeoplasia. – 2004. – Vol. 9. – P. 3–13.
6. Cyclical mastalgia: prevalence and associated health and behavioral factors / D. N. Ader, J. South-Paul, T. Adera, [et al.] // J Psychosom Obstet Gynaecol. – 2001. – Vol. 22 (2). – P. 71–76.
7. Estrogen metabolism and risk of breast cancer: a prospective study of 2:16alpha-hydroxyestrone ratio in premenopausal and postmenopausal women / P. Muti, H. Bradlow, A. Micheli, [et al.] // Epidemiology. – 2000. – Vol. 11 (6). – P. 635–640.
8. Estrogen metabolite ratio: Is the 2-hydroxyestrone to 16  $\alpha$ -hydroxyestrone ratio predictive for breast cancer? / N. Obi, A. Vrieling, J. Heinz, [et al.] // Int J Women's Health. – 2011. – Vol. 3. – P. 37–51.
9. Longacre, T. A. A correlative morphologic study of human breast and endometrium in the menstrual cycle / T. A. Longacre, S. A. Bartow // Am J SurgPathol. – 1986. – Vol. 10. – P. 382–393.
10. Stingl J. Estrogen and progesterone in normal mammary gland development and in cancer / J. Stingl // Horm Cancer. – 2011. – Vol. 2. – P. 85–90.
11. Thijssen, J. H. Local biosynthesis and metabolism of oestrogens in the human breast / J. H. Thijssen // Maturitas. – 2004. – Vol. 49. – P. 25–33.

## **БАКТЕРИОФАГИ В ГИНЕКОЛОГИИ. МИФ ИЛИ СОВРЕМЕННАЯ РЕАЛЬНОСТЬ?**

*М. В. Андреева, А. В. Неклюдова, Т. С. Ковалева*

**Кафедра акушерства и гинекологии ВолгГМУ**

В последнее время отмечается рост количества воспалительных заболеваний женских половых органов. Это связано с процессами урбанизации, миграции населения, неправильным образом жизни современных женщин (неблагоприятная экологическая ситуация в регионе проживания, особенно городского женского населения, раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, отсутствие барьерной контрацепции, искусственные аборты, увеличение частоты заражения населения ИППП и др.), сложностью диагностики и лечения, высоким уровнем хронизации процесса [1, 2, 6–8, 10–12].

Так, больные воспалительными заболеваниями женских половых органов составляют 30 % и более пациенток, направляемых на стационарное лечение [6, 7, 11, 12]. В женских консультациях эти больные составляют основной контингент, обратившихся за помощью к врачу акушеру-гинекологу [6, 7, 11, 12]. По-

следствиями такого распространения воспалительных заболеваний женских половых органов являются бесплодие, нарушение менструального цикла, неразвивающаяся беременность, сексуальные расстройства, повышенный риск эктопической беременности, синдром хронических тазовых болей и др. [7, 10–12].

По данным ВОЗ, одно внутриматочное вмешательство приводит к развитию хронического эндометрита.

В 2006 г. на Всемирном конгрессе акушеров-гинекологов FIGO (КуалаЛумпур, Малайзия) одной из главных тем пленарных заседаний стала проблема хронического эндометрита [14]. Вывод мирового сообщества был удивительно категоричным – каждый случай неразвивающейся беременности следует считать ассоциированным с хроническим эндометритом (как на уровне причины, так и неизбежного следствия).

Именно поэтому успешное лечение воспалительных заболеваний женских половых органов (ВЗЖПО) является очень актуальным в современных условиях.

Широкое распространение антибиотикотерапии в середине XX в. имело свои преимущества за счет универсальности воздействия антибиотиков (широкого спектра их действия), возможности проведения эмпирической терапии и отсутствие устойчивых штаммов микроорганизмов [3].

Безумное применение антибиотиков населением не только по назначению врача, но и без всяких консультаций со специалистами привело к тому, что микробная резистентность к лекарствам стала глобальной проблемой. И связано это с тем, что, применяя «новое оружие» против бактерий, мы не учли биологические особенности микромира [8].

Бактерии так называемые «простые устройства», которые легко адаптируются к изменяющимся условиям. Жизнь бактерии короткая – всего 20–30 минут, и заканчивается она, как правило, делением. Через каждые полчаса на месте одной клетки – уже две, за сутки сменяется около 70 поколений. Каким бы мощным ни был антибиотик, всегда есть шанс, что среди миллиардов его потенциальных жертв найдется хотя бы одна, которая устоит благодаря случайной мутации. Выживший микроб получит эксклюзивную возможность размножиться и предать свои новые свойства дочерним клеткам, а те, в свою очередь, своим. Потомки уцелевшей бактерии образуют популяцию, полностью не восприимчивую к антимикробному средству. Именно по этому антибиотикореволюция с самого начала могла рассчитывать только на временный успех.

В докладе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), опубликованном в апреле 2014 г., говорится, что «эта серьезная опасность уже не представляет собой лишь прогноз на будущее, поскольку она уже проявляется прямо сейчас в каждом регионе мира и может отрицательно сказаться на каждом, независимо от возраста, в каждой стране. Устойчивость к антибиотикам – явление, когда

бактерии меняются настолько, что антибиотики больше не оказывают никакого воздействия на организм людей, которые нуждаются в них для борьбы с инфекцией, и это сейчас одна из серьезнейших угроз для здоровья людей [15].

Однако прогрессирующая резистентность бактерий к антибиотикам – не единственный повод для поиска новых способов лечения инфекционных заболеваний [3–5, 8, 9]. Еще одной важной причиной стала смена представлений о взаимоотношениях человека и бактерий. Так, парадигма «человеческое тело должно быть стерильным» и тезис «при лечении инфекционных болезней главное – уничтожить патоген» безнадежно устарели. Их сменила новая концепция, основанная на современных данных о микробиоме, согласно которой человек в принципе не может существовать без бактерий.

В свете этой концепции стало очевидным, что в борьбе с инфекционными заболеваниями лучше руководствоваться тактикой, направленной на усиление собственных механизмов антибактериальной устойчивости организма [8]. А вот антибиотики, убивающие всю микрофлору, следует оставить для тех случаев, когда они действительно крайне необходимы. Учитывая растущую резистентность бактерий к антибиотикам, большой интерес вызывает особая группа средств – бактериофаги или бактериальные вирусы [8].

Преимуществами фаготерапии является ее высокая специфичность, отсутствие подавления нормальной флоры, бактерицидное действие, в том числе в биопленках, саморепликация бактериофагов в очаге поражения, то есть «автоматическое дозирование», отсутствие токсических и тератогенных эффектов, безопасность применения во время беременности, хорошая переносимость, очень низкий химиотерапевтический индекс [3, 8]. Немаловажным является и стимуляция факторов специфического и неспецифического иммунитета, что особенно значимо при лечении хронических воспалительных заболеваний или бактерионосительства [3, 4, 5, 8, 9]. Таким образом, назначение бактериофагов можно без преувеличений назвать высокоспецифичной антибак-

териальной терапией и также стоит отметить, что препараты бактериофагов имеют хорошие перспективы в качестве альтернативы химиотерапевтической антибактериальной терапии [3, 8, 9].

*Механизм действия бактериофагов* [3, 4, 6, 8, 10, 13]. Бактериофагами названы специфические вирусы, уничтожающие бактерии в очаге воспаления. По механизму действия бактериофаги классифицируют на лизирующие (вирулентные) и умеренные.

Лизирующие непосредственно вызывают гибель бактериальной клетки вследствие ее воспаления, что наиболее важно при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний гениталий. Механизм их лечебного действия и самовоспроизводства состоит из нескольких этапов:

- адсорбция фаговой частицы на поверхности бактериальной клетки;
- инвазия внутрь бактерии;
- внутриклеточная репликация с использованием структурных компонентов бактериальной клетки;
- разрушение бактериальной клетки и выход нового пула бактериофагов, готовых к инфицированию сохранившихся гомологичных бактерий.

*Результаты проведенных научных исследований по применению бактериофагов в гинекологии*

Учитывая актуальность данной темы и востребованность ее в России, многие ученые проводят исследования по использованию бактериофагов в гинекологической практике.

Мотовилова Т. М. и др. [9] предложили изучить совместное применения лазера и бактериофага в лечении ВЗЖПО на примере хронических неспецифических эндометритов. В предложенной ими методике курс лечения начинают после окончания менструации, на 5–7-й день менструального цикла. Бактериофаги вводили в полость матки трижды через день. Сеансы лазеротерапии проводили ежедневно, общая продолжительность курса лечения составила 7–10 дней.

В итоге были получены следующие результаты: из 32 пролеченных таким способом

больных с хроническим эндометритом улучшение самочувствия, уменьшение болевых ощущений и исчезновение белей отметили все пациентки. Нормализация менструальной функции в виде нивелирования проявлений меноррагии и межменструальных выделений произошла у 84,4 % женщин из числа имевших подобные нарушения до лечения (27 пациенток). По данным УЗИ и доплерометрии эндометрия, по окончании терапевтических мероприятий выраженная положительная динамика отмечена в 78,2 % случаев, что проявлялось улучшением эхоструктуры эндометрия и показателей гемодинамики в сосудах матки. Остаточные явления воспалительного процесса при контрольном УЗИ визуализировались у 7 женщин (21,8 %). Кроме этого, у большинства больных в течение 2 месяцев по окончании терапии произошла нормализация или существенное снижение уровня ИЛ-6 в цервикальной слизи (71,8 %). В течение года после завершения курса лечения самостоятельная беременность наступила в 9 (28,1 %) случаях и закончилась нормальными срочными родами в 8 случаях из них; одна пациентка по личным мотивам прервала беременность. После успешной очередной попытки ЭКО и ПЭ беременность наступила у женщины с привычным невынашиванием в анамнезе без признаков угрозы прерывания. Две пациентки в период проведения исследования проходили прегравидарную подготовку и планировали беременность, остальные на данный момент по разным причинам в реализации репродуктивной функции не были заинтересованы [9].

Буданов П. В. и др. [3] с целью повышения эффективности терапии вульвовагинальных инфекций и воспалительных заболеваний органов малого таза применяли поливалентный пиобактериофаг Секстафаг® (НПО «Микроген» Минздрава России). Всего в исследование включили 136 женщин. С воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) были 73 пациентки, 32 из которых получали стандартную антибактериальную терапию в сочетании с пероральным приемом Секстафага®, 41 – только противомикробные препараты. Больных с рецидивирующими

нарушениями микроценоза влагалища (63) также разделили на две группы: 28 женщин получали только Секстафаг®, 35 – только метронидазол интравагинально.

В результате проведенного исследования выявлено, что у больных с ВЗЖПО, получавших комбинированную фагоантибиотикотерапию, продолжительность лечения сократилась в среднем до 5,8 дня, в то время как у пациенток, пролеченных только антибиотиками, продолжительность эффективного курса составила 8,7 дня. Среди пациенток с рецидивирующими нарушениями микроценоза влагалища эффективность монотерапии в виде интравагинального введения полифага составила 85,7 %. При назначении метронидазола интравагинально микробиологическая эффективность достигала 71,4 %. Частота рецидивов бактериального вагиноза и неспецифического вагинита на протяжении 6 месяцев наблюдения снизилась в 4,2 раза после применения поливалентного бактериофага [3].

Изолированно от проведения настоящего исследования авторами [3] выполнена оценка эффективности профилактического использования препарата с бактериофагами для профилактики рецидивирования вагинальных инфекций. Группу пациентов составили 32 женщины, имевшие жалобы на «необычные» выделения из влагалища (чаще появляющиеся в течение 12–48 часов после полового контакта – 87,5 %), зуд/жжение, неприятный запах вагинальных выделений (65,6 %). При проведении активного сбора анамнеза 12 (37,5 %) пациенток с рецидивирующими жалобами на вагинальные выделения отмечали учащенное мочеиспускание/«позывы», «рези» при мочеиспускании, что клинически трактовалось как посткоитальный цистит. В качестве профилактики вульвовагинальных инфекций и нарушения микроценоза влагалища назначали гель «Фагогин». Обязательной рекомендацией являлось использование геля «Фагогин» в качестве гигиенической процедуры после полового контакта. После 3 недель терапии у 87,5 % пациенток жалобы купировались. Явления посткоитального цистита регрессировали у 8 (66,7 %) женщин [3].

Ряд авторов успешно применяли бактериофаги у гинекологических больных с бактериальным вагинозом, путем введения его во влагалище в виде орошения и в составе тампона сроком на 6–8 ч в течение 5–7 дней [4]. У 42 больных применялся комбинированный препарат – ППФ, содержащий фаголизат различных видов микроорганизмов, Уфимского государственного производства. Бактериофаг применялся однократно перорально в количестве 30 мл или по 20 мл 3 раза в день за час до или после еды с одновременным назначением его в виде орошения и тампонов. Бактериофаги применяли без антибиотиков и в ряде случаев с антибиотиками. При этом отмечено, что клиническое улучшение происходило на 3–5 сутки, то есть быстрее в группе больных, пролеченных фагами, чем в группе, где пациентки получали только антибиотики. Критерием эффективности фаготерапии явилось снижение микробного обсеменения вагинального отделяемого условно-патогенными микроорганизмами с 10<sup>8</sup>–10<sup>10</sup> КОЕ/мл до 10<sup>3</sup>–10<sup>4</sup> КОЕ/мл в течение 3–5 дней у 37 больных (88,1 %) из 42, а в группе сравнения, где применялись только антибиотики, положительный эффект был получен на 8–12-й день у 19 больных из 36 (52,7 %).

Восстановление нормобиоценоза влагалища регистрировалось при фаготерапии через 1 месяц у 33 из 42 больных (78,0 %), а при антибиотикотерапии – у 11 больных из 36 (30,6 %) в те же сроки. Сравнительная оценка результатов лечения проводилась, по данным клинического и микробиологического обследования, через 3, 6 и 12 месяцев и характеризовалась восстановлением нормобиоценоза, а также более низкой частотой рецидивирования [4].

Буданов П. В. и др. [5] для терапии рецидивирующего аэробного вагинита и повышения эффективности лечения данной патологии применял интравагинальный способ введения поливалентного пубактериофага Секстафаг® (ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России). В исследование включили 63 пациентки репродуктивного возраста с рецидивирующим аэробным вагинитом. Больные были разделены на 2 группы: 28 женщин получали Секста-

фаг® интравагинально, 35 пациенток – метронидазол интравагинально.

Критерием исключения служило обнаружение вульвовагинального кандидоза. Внутри подгрупп не было достоверного отличия по возрасту и соматической патологии. Наблюдение за пациентками продолжали в течение 6 месяцев.

Среди больных с рецидивирующим аэробным вагинитом эффективность монотерапии при интравагинальном применении полифага составила 85,7 %. Микробиологический эффект метронидазола при интравагинальном введении составил 71,4 %. Выявлено снижение частоты рецидивов аэробного вагинита (в 4 раза) через 6 месяцев после начала применения поливалентного бактериофага.

На фоне интравагинального применения препарата Секстафаг® отмечено быстрое прогрессивное снижение общей бактериальной обсемененности содержимого влагалища уже в первые сутки терапии, достигающее максимума к концу лечения. При этом монотерапия препаратом Секстафаг® не приводила к снижению пула лактобацилл, отмечалась его постепенная прогрессивная нормализация. Во время применения препарата бактериофага не было отмечено аллергических реакций, немотивированного отказа от лечения. После интравагинального применения метронидазола отмечено уменьшение бактериальной обсемененности влагалища с одновременным снижением количества молочнокислых палочек [5].

Учитывая все накопленные данные клинических, вирусологических и микробиологических исследований, можно выделить особенности и преимущества терапии бактериофагами:

– строгая специфичность: бактериофаги воздействуют только на чувствительные к ним бактерии, в то время как антибиотики поражают бактерии без какой-либо специфичности, вызывая угнетение нормальной микрофлоры и формирование резистентности к антибиотикотерапии;

– быстрое действие и глубокое проникновение в очаг инфекции – при пероральном приеме через 1 час бактериофаги попадают в кровь;

– самовоспроизведение: ДНК бактериофага встраивается в хромосому бактерии, вследствие чего бактериальная клетка начинает продуцировать сотни бактериофагов, поражающих бактерии до их полного уничтожения;

– саморегуляция: в отсутствие бактерий, необходимых для размножения, бактериофаги быстро и полностью удаляются из организма;

– безопасность и отсутствие противопоказаний: препараты бактериофагов можно назначать беременным, кормящим матерям и детям любого возраста, включая недоношенных;

– полная совместимость с любыми лекарственными средствами: доказанная эффективность препаратов бактериофагов как при монотерапии, так и в комбинации с антибиотиками;

– стимуляция специфического и неспецифического иммунитета;

– постоянная актуализация фаговых клонов: препараты бактериофагов соответствуют современной этиологической структуре возбудителей [3, 4, 5].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности лечения инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов с помощью бактериофагов в качестве альтернативы антибиотикотерапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева М. В. Репродуктивное здоровья женщин и состояние их потомства в условиях Волгоградского региона (экологические аспекты) / М. В. Андреева // Актуальные проблемы гигиены, токсикологии и экологии : сб. науч. статей. – Волгоград, 1998. – С. 77–81.
2. Андреева, М. В. Возможности и перспективы ТЭС-терапии при воспалительных заболеваниях гениталий с болевым синдромом / М. В. Андреева, Н. В. Смолова, В. И. Гаценко // Мать и дитя : матер. XIII Всерос. науч. форума. – М., 2012. – С. 357–358.
3. Буданов, П. В. Альтернатива антибиотикотерапии в акушерстве и гинекологии / П. В. Буданова, Ж. Д. Новахова, А. А. Чурганова // РМЖ. Акушерство и гинекология. – 2015. – № 1 – С. 14–18.
4. Возможность фаговой терапии гинекологических инфекций / Х. А. Белопольская [и др.] // Трудный пациент. – 2014. – № 9 – С. 6–8.

5. Вульвовагинальные инфекции в постабиотическую эру / П. В. Буданов [и др.] // Медицинский совет. – 2015. – № 17. – С. 124–130.
6. Гинекология. Руководство к практическим занятиям : учеб. пособие / Под ред. В. Е. Радзинского. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2013. – 552 с.
7. Гинекология: национальное руководство / Под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова [и др.]. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2017. – 1088 с.
8. Додова, Е. Г. Постантибиотиковая эра: бактериофаги как лечебная стратегия / Е. Г. Додова, Е. А. Горбунова, И. А. Аполихина // Медицинский совет. 2015. – № 11. – С. 49–53.
9. Мотовилова, Т. М. Альтернативный подход к лечению больных с хроническим неспецифическим эндометритом / Т. М. Мотовилова, Т. С. Качалина, Т. А. Аникина // РМЖ. Акушерство и гинекология. – 2013. – № 14. – С. 751–754.
10. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепской [и др.]. – М., ГЭОТАР–Медиа, 2016. – 1136 с.
11. Смолова, Н. В. Влияние транскраниальной стимуляции стволовых структур мозга на адаптационные возможности и иммунный статус пациенток при обострении хронического заболевания придатков матки / Н. В. Смолова, М. В. Андреева // Альманах-2015 ; под ред. Г. К. Лобачевой. – МААНОИ, РЭА. РАЕН, Изд-во ВолГУ, 2015. – С. 275–284.
12. Смолова, Н. В. Эффективность транскраниальной стимуляции стволовых структур мозга (ТЭС-терапии) в комплексном лечении больных с воспалительными заболеваниями придатков матки / Н. В. Смолова, М. В. Андреева // Альманах-2013. Юбилейный выпуск ; под ред. Проф. Г. К. Лобачевой. – МААНОИ, РЭА. РАЕН, Изд-во ВолГУ, 2013. – С. 205–215.
13. Степанова, Н. Р. Бактериофаги: аспекты применения в акушерстве и гинекологии / Н. Р. Степанова, М. А. Геворкян // Медицинский совет. – 2015. – № 9 – С. 10–14.
14. Materials of XVIII FIGO Congress of Gynecology and Obstetrics: Kuala Lumpur (Malaysia) 2006; 369.
15. WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health. – Geneva, 2014.

## ПУТЬ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ. БАКТЕРИОФАГИ – ДРУЗЬЯ ИЛИ ВРАГИ?

*М. В. Андреева, Е. П. Шевцова, А. В. Неклюдова*

**Кафедра акушерства и гинекологии ВолГМУ**

Воспалительные заболевания половых органов (ВЗПО) у женщин занимают первое место в структуре гинекологической патологии и составляют 60–65 % обращаемости в женские консультации [10]. Возможно, число заболевших больше, так как нередко при стертых формах больные к врачу не обращаются. Рост числа ВЗПО во всех странах мира является следствием изменения полового поведения молодежи, нарушения экологии и снижения иммунитета [1–4, 6, 10].

Инфекционная патология женских половых органов является наиболее актуальной проблемой акушерства, гинекологии и перинатологии, т. к. именно с ней связаны воспалительные заболевания гениталий, привычное невынашивание беременности, преждевременные роды, внутриутробная инфекция

плода и новорожденного, инфекционно-воспалительные заболевания в послеродовом периоде [1–5, 10].

В 2014 г. ВОЗ официально заявила о кризисе антибактериальной терапии, опубликовав доклад, суть которого сведена к выводу: «Мир вступил в постантибиотиковую эру» [11, 12].

В 2017 г. ВОЗ впервые представила список устойчивых к действию антибиотиков «**приоритетных патогенов**», представляющих наибольшую опасность для здоровья человека. Для борьбы с ними срочно требуется создание новых антибиотиков или разработка новых альтернативных методов.

В данных условиях тотальной антибиотикорезистентности использование бактериофагов является чрезвычайно перспективным.