

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.

Бактериофаги (перевод с древнегреческого – «пожирающие бактерии»), или просто фаги, – это вирусы, способные поражать бактерии. Согласно современным данным, основная роль в природе этих «убийц» бактерий, которые являются наиболее многочисленными клеточными организмами на Земле, заключается в существенном ускорении разложения органического вещества (в конечном счете до углекислого газа и воды) [11].

Фаги, как и остальные вирусы, просто устроены: они состоят из генетического материала (ДНК или РНК) и покрывающего его капсида [6, 11]. Такое строение не позволяет им размножаться вне живых клеток ввиду отсутствия механизмов репликации собственного генома, производства необходимых белков и энергии [6, 11]. Именно поэтому фаги – облигатные паразиты, причем поражающие лишь определенные бактерии, рецепторы которых они способны специфически распознать. Это очень ценное качество с точки зрения использования в медицине [6, 11].

По способу взаимодействия с бактериями фаги подразделяют на вирулентные (с литическим жизненным циклом), умеренно вирулентные (с лизогенным жизненным циклом) и способные чередовать оба цикла [11]. В клинической практике целесообразно использование вирулентных фагов, которые вызывают гибель пораженной бактерии [11].

Жизненный цикл вирулентного бактериофага состоит из следующих событий: сначала он распознает бактериальные рецепторы и связывается с ними, адсорбируется на поверхности бактериальной клетки, потом «скидывает» капсид, и вирусный генетический материал проникает в клетку. ДНК бактерии расщепляется, и из ее нуклеотидов собираются ДНК (или РНК) новых фагов [6, 11]. На их основе синтезируются белки, из которых происходит сборка капсидов для новых вирус частиц. Бактериальная клетка разрушается, и из нее выходит новый пул бактериофагов, готовых к иницированию следующих бактерий. Важное значение имеют следующие свойства фагов. Поскольку фаги способны размножаться только пока есть бактерии, к которым они

тропны, вирусы самостоятельно сливаются с бактериями, регулируют свою численность – и это еще одно очень ценное свойство с точки зрения клинической практики [6, 11].

Кроме литического действия, бактериофаги стимулируют факторы специфической и неспецифической иммунной защиты: активируют фагоцитоз, активность нейтрофилов, повышают уровень Т-лимфоцитов, что предупреждает хронизацию воспалительного процесса и его рецидивирование [6, 11].

Из истории фаготерапии известно, что ещё в 1896 г. английский бактериолог Эрнест Ханбери Ханкин (Ernest Hanbury Hankin), работавший в Индии во время вспышек холеры, сделал важное наблюдение: холерные вибрионы погибали менее чем за 3 ч в воде из местных рек, пропущенной через бактериальный фильтр, который отделяет микроорганизмы, видимые с помощью оптического микроскопа, от жидкой среды [11]. Бактериолог предположил, что это происходит из-за присутствующих в воде неких частиц с антибактериальными свойствами (это и были бактериофаги). В 1897 г. российский врач микробиолог и эпидемиолог Николай Фёдорович Гамалея доложил о своём наблюдении лизиса палочки сибирской язвы под влиянием некоего агента [6, 11]. Однако официально историю открытия бактериофагов ведут с момента опубликования работ британского бактериолога Фредерика Туорта (Frederick Twort) и франко-канадского микробиолога Феликса д'Эрелля (Felix d'Herelle) [6, 11].

Расставил все точки над «i» и впервые ввёл в обиход термин «облигатный бактериофаг» Феликс д'Эрелль (1917) [6, 11]. Именно д'Эрелль ввёл использование бактериофагов в клиническую практику на основании простого аргумента: если фаги разрушают бактерии, значит, их можно применять в качестве антибактериальных агентов для профилактики и лечения инфекционных заболеваний [6, 11].

Основное преимущество бактериофагов перед антибиотиками заключается в высокой скорости и высокой специфичности их действия: бактериальный вирус обладает тропностью только к «своему» определенному виду

бактерий, не затрагивая при этом представителей нормальной микрофлоры и не угнетая физиологический микробиоценоз заболеваний [6, 11]. Другим важным отличием служит бактерицидное действие бактериофагов, что, с одной стороны, обеспечивает быстрый лечебный эффект, а с другой – предотвращает возможность выработки факторов защиты от фагов у бактерий заболеваний [6, 11]. Кроме того, бактериофаги воздействуют на биопленки, не оказывают токсических и тератогенных эффектов, а, следовательно, безопасны во время гестации и хорошо переносятся [7, 8].

Результаты, проведенных научных исследований по применению бактериофагов в акушерстве.

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

В ходе клинического исследования изучалась эффективность поливалентного иообактериофага Секстафаг® (ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России) в профилактике инфекционных осложнений при абдоминальном родоразрешении [9]. Препарат Секстафаг® выпускают в стерильных флаконах по 20 мл стерильного фильтрата фаголизатов бактерий *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus spp.* (*P. vulgaris*, *P. mirabilis*), *Pseudomonas aeruginosa*, энтеропатогенных *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*. Поливалентный иообактериофаг Секстафаг® обладает селективной активностью в отношении наиболее частых ассоциантов при микст-инфекциях верхних и нижних отделов репродуктивного тракта у женщин (стафилококки, стрептококки, патогенные кишечные и синегнойные бактерии), а также *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*.

В вышеуказанное исследование вошли 246 женщин после планового кесарева сечения [9]. Основную группу составили 102 роженицы, которым был назначен Секстафаг®, группу сравнения – 144 роженицы, которым проводилась традиционная антибиотикопрофилактика (β-лактамы пенициллины и цефалоспорины). Одним из критериев включения

женщин в группу фаготерапии были аллергические реакции на пенициллины (30,4 % женщин). Средний возраст обследованных в обеих группах и показания к абдоминальному родоразрешению (рубец на матке, экстрагенитальная патология, фетоплацентарная недостаточность, тазовое предлежание) не отличались между собой.

В ходе операции кесарево сечение полость матки орошали препаратом Секстафаг® в количестве 20–30 мл, а ушиваемую рану – 10,0 мл препарата. Кроме того, поливалентный бактериофаг вводили интравагинально в объеме 10,0 мл. Назначение препарата бактериофага ни в одном случае не было сопряжено с развитием аллергических реакций и побочных явлений, тогда как на фоне антибиотикопрофилактики у двух родильниц были отмечены диспепсические явления. У женщин, получавших бактериофаготерапию, не было отмечено ранних послеоперационных осложнений. В группе, где проводилась антибиотикопрофилактика, у 3 пациенток выявлена субинволюция матки на 6-е сутки после операции. Этим женщинам потребовалось проведение вакуумаспирации содержимого полости матки, дополнительное назначение утеротонических и противомикробных средств.

Из осложнений послеоперационного периода был отмечен один случай развития серомы послеоперационного шва у женщины из группы, где проводилась антибиотикопрофилактика, не потребовавший наложения вторичных швов. У всех пациенток, у которых применяли Секстафаг®, послеоперационный период проходил без осложнений, а заживление шва происходило первичным натяжением [9].

В исследованиях Е. Л. Макаровой [8] изучалась эффективность лечения бактериофагами пиелонефрита у беременных с анемией. В результате было установлено, что при добавлении бактериофага к основному лечению риск преждевременных родов и осложнений родовой деятельности снижался в 2 раза. Кроме этого, улучшались показатели обмена железа и меди в сыворотке крови, которые приближались к нормальным значениям у здоровых беременных.

Полученные результаты указывали на то, что бактериофаги опосредованно влияют на биохимический состав крови и механизмы антиоксидантной защиты организма, поэтому было рекомендовано исследовать данные показатели для оценки эффективности проведенного лечения [8].

В исследованиях Ю. А. Захаровой и др. [7] Секстафаг® использовался в комплексной терапии пиелонефрита у беременных перорально и в виде вагинальных тампонов в течение 7–14 дней. При исследовании микрофлоры выяснилось, что самыми частыми возбудителями пиелонефрита были *E. coli*, *S. pyogenes* и другие аэробные микроорганизмы, которые были высокочувствительны к фагам, содержащимся в данном препарате (74,9–90 %) и сопоставимы с чувствительностью к антибиотикам – 52,7–96 %. Положительная динамика клинико-лабораторных показателей наблюдалась у всех пациенток. При этом фа-

готерапия снизила лекарственную нагрузку на организм беременной женщины в виде уменьшения дозы антибиотиков на 23,5 % по сравнению со стандартным лечением. Необходимо особо отметить, что рецидив пиелонефрита перед родами наблюдался только у 9,4 % беременных, получавших бактериофаги, что было значительно ниже, чем в группе лечения антибиотиками (33,3 %).

Преимуществом использования бактериофагов у женщин с пиелонефритом в период беременности явилось не только снижение на 15 % частоты гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде, но и более редкое выявление инфекционной и соматической патологии у новорожденных [7].

Таким образом, результаты проведенных исследований доказали высокую эффективность применения бактериофагов в терапии инфекций гениталий как альтернативу лечения антибиотиками.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство. Клинические лекции : учеб. пособие / Под ред. О. В. Макарова, 2007. – 640 с.
2. Акушерство. Национальное руководство / Под ред. Э. К. Айламазяна [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1200 с.
3. Андреева М. В. Влияние многолетней антропогенной нагрузки на здоровье женской популяции в крупной промышленной агломерации и пути его профилактики / М. В. Андреева // Вестник Волгоградского государственного университета. Сер. 3: Экономика. Экология. – 2013. – № 2 (23). – С. 239–246.
4. 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.
5. Гинекология. Национальное руководство / Под ред. В. И. Кулакова, Г. М. Савельевой, И. Б. Манухина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 704 с.
6. Забытые возможности. Прошлое, настоящее и будущее фаготерапии. / О. И. Климова [и др.] // Status Praesens. – 2016. – С. 39–45.
7. Захарова, Ю. А. Лечебно-профилактические препараты бактериофагов в терапии беременных с пиелонефритом: опыт практического использования, отдаленные результаты / Ю. А. Захарова, А. М. Николаева, М. М. Падруль // Медицинский совет. – 2013. – № 8 – С. 58–62.
8. Макарова Е. Л. Клинико-биохимические исследования у беременных с пиелонефритом при лечении бактериофагами: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. Л. Макарова. – Пермь, 2008. – 21 с.
9. Метод профилактики инфекционных осложнений кесарева сечения / П. В. Буданова [и др.] // Медицинский совет. – 2015. – № 20. – С. 78–81.
10. Смолова, Н. В. Анамнестическая характеристика больных с обострением хронического воспаления придатков матки. Факторы риска развития заболевания / Н. В. Смолова, М. В. Андреева, В. А. Андреев // Альманах-2013 ; под ред. Г. К. Лобачевой. – МААНОИ, РЭА. РАЕН, Изд-во ВолГУ, 2013 – С. 198–202.
11. Тикунова, Н. В. Бактериофаги – враги наших врагов / Н. В. Тикунова, В. В. Власов // Наука из первых рук. – 2013. – № 2 (50) – С. 58–69.
12. Global antimicrobial resistance. Surveillance system. Manual for early implementation. – Geneva: WHO, 2015. – 36 с.