

Захарова Ю.А.

ПРЕПАРАТЫ БАКТЕРИОФАГОВ В ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ И РОДИЛЬНИЦ

Ю.А. Захарова

*Федеральное государственное учреждение здравоохранения Медсанчасть
№140 ФМБА России, г.Пермь.*

*Научно-производственное объединение «Микроген», филиал «Биомед»,
г.Пермь.*

Ключевые слова:

Антибиотики, бактериофаги, инфекции мочевыводящих путей, беременные, родильницы.

Резюме:

Исследования посвящены сравнительной оценке методов антибактериальной терапии беременных с инфекциями мочевыводящих путей (ИМВП) при использовании стандартных курсов терапии антибиотиками и комплексного лечения антибиотиками и бактериофагами. В ходе исследований установлено, что включение препаратов бактериофагов в курс антибактериальной терапии является наиболее эффективным методом лечения при данной патологии, уменьшает частоту развития рецидивов заболевания. У женщин реже возникают осложнения беременности, более благоприятно протекают роды, их новорожденные имеют более высокие показатели здоровья и в меньшей степени подвержены риску развития гнойно-септических осложнений.

Актуальность. Сохранение желанной беременности с целью рождения здорового ребенка – задача не только женщины, ее семьи, но и государства. Актуальность этой сложной демографической проблемы в настоящее время приобретает особый смысл. В последние годы растет количество женщин репродуктивного возраста с хроническими экстрагенитальными заболеваниями, инфекциями мочеполовой системы, выраженными иммунодефицитами [16,17].

Особенности женского организма в период беременности, родов, послеродовой период и период лактации могут усугубить течение патологического процесса, что ведет к существенной медикаментозной нагрузке не только на женщину, но и на новорожденного ребенка.

Многоцентровые исследования по контролю заболеваемости показали, что 90% обследованных беременных женщин в России в настоящее время по тем или иным причинам используют лекарственные средства, относящиеся к 48 классам, в их числе антибиотики [10,15]. Прежде всего, это относится к инфекционным заболеваниям, в числе которых одним из наиболее распространенных являются инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) [6,14,18,19]. Занимая в структуре экстрагенитальной патологии второе место (после анемий), они приводят к развитию таких тяжелых осложнений, как гестоз, самопроизвольное прерывание беременности, послеродовые гнойно-септические осложнения [2,3,7,20].

Именно поэтому выбор антибактериального препарата у женщин в гестационный период является весьма ответственной задачей в силу большого количества противопоказаний: возможного трансплацентарного перехода лекарственного средства, попадания его в грудное молоко, неблагоприятного влияния на плод и новорожденного ребенка [12]. Часть антибиотиков в силу прямого токсического действия не может применяться в определенные сроки беременности (период гестации) или длительными курсами. Следует также иметь в виду, что применение антибиотиков сопровождается подавлением нормофлоры и формированием резистентных штаммов [13]. Иногда устойчивый микроорганизм, освобождённый от «конкуренции» развивается до такой степени, что становится опасным, приводя к возникновению инфекций, трудно поддающихся терапии. Это сужает и без того немногочисленный спектр используемых в терапии антибиотиков. В результате, применяемые в настоящее время схемы антибактериальной терапии у беременных женщин зачастую не приносят ожидаемого эффекта и усугубляются развитием дисбиозов [4]. Короткие курсы антибиотикотерапии (диктуемые состоянием беременности), спустя непродолжительное время, вновь приводят к рецидивам заболевания, сопровождаются развитием грибковой инфекции, которая, в свою очередь, является причиной возникновения серьезных осложнений [10]. Следовательно, вопросы совершенствования старых и поиска новых методов лечения беременных с ИМВП по-прежнему остаются актуальными.

Одним из таких перспективных методов лечения является фаготерапия [9]. Это использование специфического вида вирусов, которые поражают только соответствующие им микроорганизмы. Метод фаготерапии абсолютно безвреден, следовательно, может быть применён в любом сроке беременности и продолжительными курсами [1,5,8,11]. Фаги подобно «волшебной пуле» поражают лишь микроб, поддерживающий инфекционный процесс и не влияют на нормальную микрофлору человека, играющую

барьерную функцию. Потенцированное действие фагов и антибиотиков позволяет их использовать в комплексе. Немаловажный аспект - высокий уровень чувствительности микроорганизмов гнойно-септической группы к выпускаемым промышленностью фагам [9].

Материалы и методы исследований. Под наблюдением находились 65 беременных женщин с ИМВП. Из них в зависимости от проводимых лечебных мероприятий парно-сопряженным методом были сформированы две группы. Первая группа (группа сравнения) была представлена 33 женщинами, в их числе у 15 был диагностирован гестационный пиелонефрит, у 12 наблюдалось обострение хронического процесса мочевыводящих путей и у 6 – асимптоматическая бактериурия. Этиотропное лечение в первой группе проводилось цефазолином или ампициллином по стандартным схемам. Вторая группа (группа наблюдения) состояла из 32 беременных с ИМВП. Из них острый первичный пиелонефрит наблюдался в 11 случаях, обострение хронического процесса - в 16, асимптоматическая бактериурия – в 5. Антибактериальную терапию проводили теми же препаратами, что и в первой группе с соблюдением принципов их назначения и отмены. Дополнительно всем беременным второй группы (наблюдения) вместе с приемом антибиотика в схему лечения подключали коммерческий препарат бактериофага (секстафаг®, производства НПО «Биомед» г.Пермь) с учетом чувствительности выделенного возбудителя. Фаготерапию проводили по схеме: в жидком виде перорально – по 20,0 мл препарата 2-3 раза в день и одновременно вагинально в тампонах по 5,0-10,0 мл 2 раза в день (на 40–60 минут). Продолжительность курса фаготерапии составляла 7-10 дней. Группы беременных были достоверно сопоставимы ($p > 0,2$) по возрасту, медицинскому анамнезу, течению беременности до выявленного заболевания, его форме, клинико-лабораторным показателям и используемым в терапии антибиотикам. Симптоматическая терапия в обеих группах зависела от тяжести инфекционного процесса и выявленных сопутствующих заболеваний. Лечебные мероприятия соответствовали медико-экономическим стандартам.

Результаты и обсуждение. В ходе микробиологического исследования мочи у беременных первой (группа сравнения) и второй (группа наблюдения) группы было выделено 35 и 34 возбудителя соответственно. В 2-х случаях у женщин из каждой группы процесс носил сочетанный характер. Основные уропатогены, выделенные в этиологически значимой концентрации, были представлены *E. coli* (57,6% и 68,8%) и *S. pyogenes* (21,2% и 15,6%). В каждой группе в четырех случаях встречался *S. aureus* (12,1% и 12,5%), в одном – *K.*

pneumoniae (3,0% и 3,1%). Удельный вес коагулазонегативных стафилококков при патологии был невелик (12,1% и 6,3% соответственно).

Отсутствие жалоб, нормализация клинико-лабораторных показателей, исчезновение микроорганизмов в контрольных анализах мочи, то есть положительная динамика после проведенной антибактериальной терапии наблюдалась у всех беременных из первой и второй групп. Однако при лечении основного заболевания использование 2-х и более антибиотиков потребовалось в первой группе в 48,5±8,9% случаев, во второй группе – лишь в 25,0±6,5% ($p<0,05$) (таб.1).

Таблица 1.

Эффективность антибиотикотерапии и сочетанной терапии (антибиотики и бактериофаги) у беременных женщин с ИМВП

Показатели	Группа сравнения (первая группа) n = 33		Группа наблюдения (вторая группа) n = 32	
	Абс.	%±m	Абс.	%±m
Положительная динамика на фоне лечения и отсутствие рецидивов	18	54,5±9,5	25	78,1±11,5*
Использование в терапии 2 и более антибиотиков	16	48,5±8,9	8	25,0±6,5*
Рецидивы при беременности	15	45,5±8,7	7	21,9±7,2*
в т. ч. острое воспаление	6	18,2±6,7	2	6,3±4,2
в т. ч. прежним возбудителем	9	27,3±7,8	6	18,8±6,8
в т. ч. устойчивой микрофлорой	4 из 9	44,4±16,4	1 из 6	16,7±12,3**
в т. ч. перед родами	11	33,3±8,2	3	9,4±5,1*
Дородовая госпитализация	2	60,6±8,5	16	50,0±8,7

Примечание: достоверность отличий между показателями I и II групп

* - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$.

После проведенной терапии повторные случаи инфекций мочевыводящих путей в первой группе имели место в 45,5±8,7% случаев, во второй группе – в 21,9±9,2% ($p<0,05$). При этом рецидив заболевания перед родами наблюдался в 33,3±8,2% и 9,4±5,1% наблюдений соответственно ($p<0,05$). В первой группе (сравнения) в 27,3±7,8% и во второй (наблюдения) - в 18,8±6,8% были отмечены рецидивы ИМВП, обусловленные тем же видом возбудителя, что при первичном процессе. При этом микроорганизмы, выделенные у беременных первой группы, в 44,4±16,4% случаев имели приобретенную устойчивость к ранее используемому в терапии антибиотику. Во второй группе такие устойчивые штаммы были выявлены у 16,7%±12,3 женщин ($p<0,01$).

При подготовке беременных к родам на дородовую госпитализацию в группе сравнения было госпитализировано 60,6±8,5% пациенток, в группе наблюдения – 50,0±8,7%. Среди осложнений беременности были зарегистрированы: плацентарная недостаточность (21,2±7,1% в первой группе и 6,3±4,2% - во второй), анемия (63,6±8,4% и 28,1±7,8%; p<0,001) и гестоз 1 степени (9,1±5,0% и 6,2±4,2%). К исходу беременности между группами была выявлена существенная разница в лабораторных показателях мочи и крови. Во второй группе достоверно больше наблюдалось беременных с нормальным количеством лейкоцитов в осадке мочи (81,3±6,8%) по сравнению с первой группой (54,5±8,7%; p<0,01). По данным гемограммы, в группе фаготерапии был ниже показатель скорости оседания эритроцитов (p<0,05), он составил 26,7±2,0 мм/ч (в группе сравнения - 34,0±2,4 мм/ч). Между группами была выявлена достоверная разница в показателях уровня гемоглобина (первая группа – 105,9±2,0 г/л, вторая группа – 114,7±1,6 г/л) и количества эритроцитов (3,4±0,1x10¹²/л и 3,7±0,1¹²/л) соответственно (p<0,05 и p<0,001).

Беременность завершилась родами у всех женщин, наблюдаемых нами по поводу ИМВП. Преждевременное родоразрешение отмечено в первой группе в 24,2±7,5% наблюдений, во второй – в 12,5±4,5%. Оперативные роды имели место в каждой группе (по 6 случаев). В первой группе 9,1±5,0% женщинам оперативное родоразрешение было проведено в связи с тяжелой акушерской патологией (гестоз, плацентарная недостаточность). Продолжительность родов в первой группе составила 7,9±0,8 часа, во второй группе – 7,2±0,8 часа; среднее время безводного периода - 7,2±1,6 и 4,2±1,0 соответственно (p>0,05). В первой группе патология плаценты и околоплодных вод наблюдалась у 51,5±8,7% рожениц, во второй группе – у 25,0±6,4% (p<0,01). Признаки инфекционного поражения последа по данным патогистологического исследования были зарегистрированы в 27,3±7,8% и в 6,3±3,2% случаев соответственно (p<0,05). Течение послеродового периода родильниц оценивалось в соответствии с показателями, характеризующими наличие инфекционно-воспалительных осложнений (таб. 2).

Таблица 2.

Характеристика послеродового периода у женщин, перенесших при беременности ИМВП

Показатели	Группа сравнения (первая группа) n = 33		Группа наблюдения (вторая группа) n = 32	
	абс.	M±m	абс.	M±m

Температура тела, (°C)	37,1±0,1	36,8±0,1*
Число лейкоцитов в осадке мочи	14,6±6,1	6,7±1,6*
Число лейкоцитов в мазке из уретры	48,5±10,3	34,5±6,2*
Число лейкоцитов в мазке из цервикального канала	70,3±11,5	55,8±9,3*
Послеродовая госпитализация (сутки)	6,8 ± 0,4	5,9 ± 0,4*

Примечание: достоверность отличий между показателями I и II групп

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

В группе наблюдения послеродовой период протекал более благоприятно: достоверно ниже ($p < 0,05$) были показатели температуры тела; число лейкоцитов в осадке мочи; число лейкоцитов в мазке из уретры; число лейкоцитов в мазке из цервикального канала. У меньшего количества рожениц наблюдались инфекционно-воспалительные осложнения (таб.3).

Таблица 3.

Характеристика инфекционно-воспалительных осложнений у женщин, перенесших при беременности ИМВП

Показатели	Группа сравнения (первая группа) n = 33		Группа наблюдения (вторая группа) n = 32	
	Абс.	%±m	Абс.	%±m
Гематометра	3	9,1±5,0	0	0,0±0,0
Послеродовые инфекционные осложнения	6	18,2±6,7	1	3,1±2,3*
в т.ч. мастит	1	3,0±3,0	0	0,0±0,0
в т.ч. пиелонефрит	5	15,2±6,2	1	3,1±2,3*
Антибиотикотерапия	15	45,5±8,7	11	34,4±7,7
в т. ч. 1 препарат	10	30,3±8,0	11	34,4±7,7
2 и более препарата	5	15,2±6,2	0	0,0±0,0*

Примечание: достоверность отличий между показателями I и II групп

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Степень асфиксии по шкале Апгар у новорожденных детей, родившихся у женщин первой группы, составила через минуту после родов 7,6±0,2 бал, во второй группе - 8,1±0,1 ($p < 0,05$). Через 5 минут после родов показатель вырос до 8,5±0,2 и 8,9±0,1 соответственно ($p < 0,05$). Вес новорожденных составил 2932,0±106,6 и 3207,0±74,1 граммов ($p < 0,05$), рост - 49,8±0,6 и 50,8±0,4 см соответственно. В отделение патологии новорожденных для продолжения терапии из первой группы (сравнения) были переведены 27,6±8,3% детей, из второй (наблюдения) лишь 12,5±4,6%. При этом у одного новорожденного из группы сравнения был

зарегистрирован пиелонефрит. Средняя масса детей при выписке из родильного дома в первой группе составила $2996,0 \pm 86,9$ гр., во второй группе – $3133,0 \pm 77,8$ гр. ($p < 0,05$). В группе сравнения соматический статус $75,9 \pm 7,9\%$ детей соответствовал второй группе здоровья и $24,1 \pm 7,9\%$ – третьей. В группе наблюдения статус всех новорожденных (100%) соответствовал второй группе здоровья ($p < 0,01$). Анализ микрофлоры из биологических материалов у детей группы сравнения при гнойно-септических заболеваниях, в $80 \pm 7,4\%$ случаев выявил тот же вид возбудителя, который определял патологию матери при ИМВП в период беременности. В группе наблюдения все возбудители, участвующие в развитии инфекционно-воспалительных процессов, не соответствовали микроорганизмам, выделенным у матери при ИМВП.

Использование препаратов бактериофагов у женщин с ИМВП способствовало снижению патологии, как со стороны матери, так и со стороны новорожденного. У большинства беременных, принимавших вместе с антибиотиками бактериофаги (по сравнению с группой, использовавшей стандартные схемы антибактериальной терапии), роды протекали в срок, меньшим было время безводного периода, не проводилось оперативных родоразрешений по причине тяжелой акушерской патологии. У меньшего числа женщин была зарегистрирована патология околоплодных вод и последа в форме инфицирования, что существенно снижало риск развития гнойно-септических осложнений не только со стороны матери, но и со стороны новорожденного. Дети группы наблюдения имели более высокую массу тела при рождении, а при выписке из родильного дома оценка их соматического статуса была выше.

Таким образом, фаготерапия может успешно применяться у беременных с заболеваниями мочевыводящих путей и наиболее частой и тяжелой клинической форме этой патологии, пиелонефрите. Включение препаратов бактериофагов в схему антибактериальной терапии у беременных с ИМВП позволит предотвратить возникновение и развитие тяжелых гнойно-септических осложнений беременности и родов со стороны матери и ее новорожденного ребенка.

Список литературы:

1. Бактериофагия урологических инфекций. Методические рекомендации. М., 1996. 32с.
2. Баринов С.В. Интенсивная терапия тяжелых акушерских осложнений и профилактика материнской смертности в условиях крупного региона Западной Сибири. Автореф. дисс... д.м.н. Челябинск, 2004. 42с.
3. Басиладзе Е.Н. Анализ инфекционно-воспалительных осложнений у родильниц // Материалы VII Российского форума «Мать и Дитя». М., 2005. 28с.
4. Данилова О.П. Микрофлора женских половых путей. СПб, 2004. 93с.
5. Захарова Ю.А. Использование препаратов бактериофагов у беременных с пиелонефритом: Дис. кандидата мед. наук . Пермь, 2004. 133 с.
6. Захарова Ю.А., Пиняева Н.В., Фельдблюм И.В. Новый эпидемиологический стандарт по определению инфекций мочевых путей у беременных, рожениц и родильниц №73200800021. Зарегистрирован ФГУП «ВНТИЦ» 14 марта 2008 г.
7. Захарова Ю.А. Совершенствование эпидемиологического надзора за гнойно-септическими инфекциями в акушерских стационарах на основе оптимизации эпидемиологического и микробиологического мониторингов. Дисс...д.м.н., Пермь, 2009. 318с.
8. Кисина В.И. Фаготерапия воспалительных урогенитальных заболеваний у женщин // Вестник дерматологии и венерологии. 1996. № 5. С. 75.
9. Красильников И.В. Некоторые аспекты современного состояния и перспективных направлений развития производства и применение лечебно-профилактических препаратов бактериофагов / Биопрепараты. 2010. №2(38). С. 10-13.
10. Никонов А.П., Асцатурова А.П. Инфекции в акушерстве и гинекологии // Гинекология. 2006. Т.8. №2. С.7-10.
11. Парфенюк В.Л. Применение препаратов бактериофагов при лечении урологических заболеваний // Медицинская картотека МиР'а. 1998. №6. С. 35.
12. Рафальский В.В., Чилова Р.А., Ищенко А.И. Инфекции мочевыводящих путей у беременных: антибиотикорезистентность, анализ выбора практики антибактериальной терапии в России // Эффектив. фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2006. №9. С. 20-24.
13. Сидоренко С.В., Тишков В.И. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам // Успехи биологической химии. 2004. Т.44. С.263-306.
14. Тютюнник В.Л. Влияние инфекции на течение беременности, плод и новорожденного // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 2001. №1. С.20.
15. Шарыпова Л.В. Беременность и сочетанные оппортунистические инфекции: автореф. дисс... д.м.н. М., 2004. – 48с.

- 16.Шехтман, М.М. Экстрагенитальная патология и беременность. М.: Медицина, 2000. 358 с.
- 17.Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммунный ответ беременной женщины. М: Медицинская книга, Н-Новгород: Изд-во НГМА, 2003. 226с.
- 18.Metikoglu K.O. Urinari tract infections following renal transplantation: a single-center experience // Clin Microbiolog. 2007. V. 39(10). P.3131-3134.
- 19.Morgan, M.G., McKenzie H. Controversies in the laboratory diagnosis of community – acquired urinary tract infection // Eur Clin Microbiolog. Infect. Dis. 1993. T.12. V.7. P.491-504.
- 20.Naber, K. G. Guedelines on Urinary and male genital tract infection // Clin Microbiolog.. 2001. V. 4. P. 37-42.

Захарова Юлия Александровна, д.м.н.
зав. КДЛ ФГУЗ Медсанчасть №140 ФМБА России,
ведущий научный сотрудник НПО Биомед, Пермь
Раб. тел. 8(342)267-32-75
Сот. тел. 8-912-9815060
e-mail: permbiolab@mail.ru
614070 г.Пермь, ул. КИМ, 111-42