

П.В. БУДАНОВ, д.м.н., профессор, Ж.Д. НОВАХОВА, М.К. КАБИСАШВИЛИ, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета, Т.И. ШУБИНА, к.б.н., Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

МЕТОД ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

В условиях роста резистентности бактерий к антибиотикам увеличивается необходимость в новых альтернативных лечебных технологиях и антимикробных препаратах. В статье представлено исследование, в котором приняло участие 246 женщин, перенесших операцию кесарево сечение в плановом порядке. Основная группа включала 102 пациентки, которые в качестве профилактики инфекционных осложнений абдоминального родоразрешения применяли Секстафаг®.

Ключевые слова:

бактериофаги
профилактика осложнений кесарева сечения
Секстафаг®

В настоящее время кесарево сечение является самой частой абдоминальной операцией во всем мире, выполняемой в два раза чаще аппендэктомии и в 3–4 раза чаще по сравнению с холецистэктомией.

За два последних десятилетия успехи развития медицинских технологий привели к 3–5-кратному возрастанию частоты абдоминального родоразрешения. Несмотря на широкое распространение, абдоминальное родоразрешение относится к разряду сложных хирургических вмешательств с достаточно высокой частотой осложнений. Ведущая роль в материнской заболеваемости после кесарева сечения принадлежит инфекционным осложнениям, которые в зависимости от степени риска встречаются в 5,2–85% наблюдений. Именно кесарево сечение является наиболее частой причиной послеродовых эндометритов.

С учетом локализации патологического очага всех женщин с гнойно-воспалительными осложнениями в послеоперационном периоде можно разделить на несколько групп. Первую, наиболее многочисленную, составляют женщины с эндометритом после кесарева сечения, вторую – с нагноением и расхождением шва на передней брюшной стенке, третью – пациентки с сочетанным инфекционным поражением матки и шва на передней брюшной стенке, в четвертой группе вышеуказанная патология сочетается с частичной или полной несостоятельностью шва на матке. Перечисленные осложнения увеличивают риск генерализованных форм инфекции (перитонит, сепсис) в 6 раз и остаются одной из главных причин материнской заболеваемости и смертности в послеродовом периоде.

Вопросы профилактики и лечения смешанных генитальных инфекций в настоящее время имеют особую значимость. Это связано с высокой частотой микстинфекций, сложностями диагностики и отсутствием патогномичных клинических проявлений. В то же время

видовой состав и спектр возбудителей генитальных инфекций чрезвычайно широк. В подавляющем большинстве случаев (60–70%) в качестве этиологического фактора воспалительных заболеваний женских половых органов выступают ассоциации возбудителей.

Современные методики лабораторной идентификации возбудителей не всегда достаточно эффективны для выбора оптимальной этиотропной терапии. Это связано как с используемыми технологиями, так и с особенностями самих микроорганизмов.

В то же время смешанные инфекции представляют собой наибольший риск развития ассоциированных с ними осложнений. К ним относятся тяжелые воспалительные заболевания придатков матки, приводящие к развитию выраженного спаечного процесса и трубно-перитонеального бесплодия, послеродовые и послеоперационные осложнения в акушерстве и гинекологии.

Отдельной проблемой выступают инфекционные воспалительные заболевания нижнего отдела полового тракта женщины – вульвовагинальные инфекции. Частота их в последние годы не имеет тенденции к снижению, достигая 60–85% у пациенток гинекологических стационаров. Эти инфекции представляют собой одно из ведущих заболеваний в мире.

При тщательном бактериологическом исследовании беременных у 20–30% обнаруживается бессимптомное носительство микоплазм в половых путях, у 8% – хламидий, у 5% – вирулентного стрептококка группы В. При наличии исходного инфицирования значительно повышена частота потерь беременности, истмико-цервикальной недостаточности, многоводия, инфекции плода.

Бактерии, колонизирующие влагалище и шейку матки, при нарушении влагалищного микроценоза выделяют фосфолипазу А2. Этот фермент обуславливает выделение арахидоновой кислоты из плодных оболочек и запуск простагландинового каскада, способного вызвать преждевременные роды.

Перечисленные выше патологические состояния являются ведущими факторами риска послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений. К ним также относится наличие швов на шейке матки. В данной ситуации имеет значение сочетание фактора угрожающего прерывания беременности на фоне истмико-цервикаль-

ной недостаточности и швов, которые длительное время находятся в тканях шейки матки, поддерживая воспалительный процесс.

В большинстве наблюдений при эндометрите из полости матки высеваются ассоциации аэробных и анаэробных микроорганизмов.

Среди аэробных возбудителей эндометрита наиболее часто встречается кишечная палочка (33%) и протей (33%). Отмечается также высокая частота обнаружения золотистого стафилококка (31%), однако данный микроорганизм обычно высеивается в ассоциации с другими аэробами (чаще всего кишечной палочкой, энтерококком) и анаэробами.

Основными представителями анаэробной флоры при эндометрите являются бактероиды (43%), несколько реже встречаются представители анаэробных грамположительных кокков (пептококки – в 36%, пептострептококки – в 25%).

Вышеперечисленные микроорганизмы входят в состав резидентной флоры нижнего отдела половых путей. Сопоставление результатов бактериологических исследований материала, полученного из матки у родильниц с физиологическим течением пуэрперия и с типичным вариантом эндометрита, свидетельствует об отсутствии принципиальных различий в видовом составе микрофлоры.

В то же время анализ количественной обсемененности микрофлорой полости матки показывает, что при эндометрите она достоверно выше, чем у здоровых родильниц, при этом прослеживается прямая зависимость между сте-

пенью микробной обсемененности и тяжестью клинического течения заболевания.

При неосложненном течении послеродового периода показатель $10-10^3$ КОЕ/мл соответствует низкой степени обсемененности, показатели в пределах 10^3-10^5 КОЕ/мл являются пограничными между нормой и инфекционным процессом. Содержание микробов 10^4-10^8 КОЕ/мл соответствует средней степени обсемененности и свидетельствует о развитии инфекционного процесса. При тяжелом течении эндометрита чаще отмечается показатель обсемененности полости матки в пределах 10^5-10^9 КОЕ/мл.




Имеется зависимость между клинической тяжестью эндометрита и частотой обнаружения микробных ассоциаций с изменением вида микробов-ассоциантов. Так, параллельно с нарастанием тяжести заболевания, кроме типичных представителей аэробов – энтерококков и энтеробактерий, чаще выделяется вирулентный стрептококк В; в несколько раз возрастает частота обнаружения пептострептококков, чаще выделяется более патогенный штамм бактероидов (*B. fragilis*).

Наиболее частыми представителями аэробной флоры являются золотистый стафилококк и кишечная палочка – 52 и 48% посевов соответственно. В 72% наблюдений в процессе нагноения и расхождения раны на передней брюшной стенке участвуют микроорганизмы кишечной группы. Данный факт свидетельствует об особенностях инфицирования лапаротомной раны при выполнении кесарева сечения, обусловленных распространением инфекции из половых путей и матки в ткани брюшной стенки.

БЕЗОПАСНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ **СЕКСТАФАГ®**

ЛЕЧЕНИЕ

**САЛЬПИНГООФОРИТА
ЭНДОМЕТРИТА
КОЛЬПИТА**

-  актуальная альтернатива антибактериальным препаратам
-  не вызывают дисбиоз, аллергию, не подавляют иммунную систему
-  разрешены к применению у беременных и в период лактации



БАКТЕРИОФАГИ

ТЕЛЕФОН ГОРЯЧЕЙ ЛИНИИ

8 800 500 64 29 РОССИЯ

РЕКЛАМА

МИКРОХГЕН

ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России
127473 г. Москва, 2-й Волжский пер., д. 10
Тел.: 8 (495) 790 7773, факс: 8 (495) 783 8804
www.microgen.ru, www.bacteriophage.ru

Рег. удостоверение № ЛС – 001049. Лицензия № 12226 ЛС-П от 19.02.2013.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Имеющиеся данные свидетельствуют о преобладающем значении в этиологии гнойно-воспалительных осложнений после кесарева сечения ассоциаций грамотрицательных условно-патогенных аэробных и анаэробных микроорганизмов, входящих в состав эндогенной флоры нижнего отдела генитального тракта.

В настоящее время проблема антибиотикорезистентности имеет критическое значение для всех областей клинической медицины. Полимикробная этиология инфекционных заболеваний в акушерстве и гинекологии, селекция резистентных штаммов возбудителей приводят к резкому снижению эффективности антибиотиков. Существующие клинические рекомендации уже включают назначение нескольких антибактериальных препаратов.

Неадекватная оценка тяжести течения инфекционного процесса и неправильно разработанная стратегия терапии приводят к развитию дисбактериозов, аутоиммунной патологии и хронизации воспалительных заболеваний.

Современная медицина располагает огромным арсеналом терапевтических средств влияния на микроорганизмы.

Имеющиеся данные свидетельствуют о преобладающем значении в этиологии гнойно-воспалительных осложнений после кесарева сечения ассоциаций грамотрицательных условно-патогенных аэробных и анаэробных микроорганизмов

Ни одни из имеющихся лекарственных препаратов, основанных на химическом взаимодействии органических и неорганических молекул, не смогли достичь заявленной Паулем Эрлихом избирательности действия и заданного уровня безопасности. Из всех известных современной медицине лекарственных препаратов наивысшей таргентной активностью обладают бактериофаги.

Бактериофаги – микроорганизмы, на основе которых создана особая по своим свойствам и характеристикам группа лечебно-профилактических препаратов. Лежащие в основе их действия природные физиологические механизмы взаимодействия фагов и бактерий позволяют прогнозировать бесконечное разнообразие как самих бактериофагов, так и возможных способов их применения. Бактериофаги могут применяться в режиме профилактики патологической колонизации, монотерапии и в составе комплексных схем лечения.

Во всем мире наступил ренессанс таргентной терапии инфекций с помощью бактериофагов. Преимуществами фаготерапии является ее высокая специфичность, отсутствие подавления нормальной флоры, бактерицидное действие, в т. ч. в биопленках, репликация бактериофагов в очаге поражения, т. е. автоматическое дозирование, отсутствие токсических и тератогенных эффектов, безопасность во время беременности, высокая переносимость и очень низкий химиотерапевтический индекс.

Назначение бактериофагов можно без преувеличения назвать высокоспецифичной антибактериальной/антимикробной терапией. Препараты бактериофагов имеют хорошие перспективы в качестве альтернативы химиотерапевтической антибактериальной профилактики инфекционных осложнений кесарева сечения. В отличие от антибиотиков они обладают строгой селективностью действия, не подавляют нормальную микрофлору, стимулируют факторы специфического и неспецифического иммунитета.

На характер микрофлоры, выделяемой из полости матки у женщин с эндометритом, оказывает влияние проводимая антибиотикопрофилактика. Так, например, удельный вес таких штаммов энтеробактерий, как *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, а также *Streptococcus faecalis*, выше у пациентов, получавших во время кесарева сечения цефалоспориновую профилактику, к которой данные микроорганизмы резистентны.

Лечебно-профилактические бактериофаги содержат поликлональные вирулентные бактериофаги широкого спектра действия, активные в отношении бактерий, устойчивых к антибиотикам. Разнообразие механизмов резистентности к антибиотикам увеличивает потенциал микробиологической эффективности комбинированного применения химиопрепарата с антибактериальной активностью в сочетании с бактериофагом (фаго-антибиотикотерапия). Особенно эффективна такая комбинация для разрушения микробных биопленок. Фаготерапия может успешно сочетаться с назначением антибиотиков.

С целью обеспечения эффективной профилактики инфекционных осложнений кесарева сечения проведено клиническое исследование применения поливалентного пиобактериофага Секстафаг® (ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России). Секстафаг® выпускается в стерильных флаконах, которые содержат 20 мл стерильного фильтрата фаголизатов бактерий *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus spp.* (*P. vulgaris*, *P. mirabilis*), *Pseudomonas aeruginosa*, энтеропатогенных *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

Всего в исследование включили 246 женщин, перенесших кесарево сечение в плановом порядке. В основной группе 102 пациентки в качестве профилактики инфекционных осложнений абдоминального родоразрешения применяли Секстафаг®. Группу сравнения составили 144 женщины, которым в качестве профилактики инфекционных осложнений кесарева сечения назначали антибактериальные препараты амоксициллин/клавуланат и цефалоспорины первой генерации.

Следует отметить, что критерием включения пациентов в группу, получавшую Секстафаг®, явилось наличие аллергических реакций на антибактериальные препараты пенициллинового ряда у 30,4% женщин.

Средний возраст обследованных обеих групп составил $30,5 \pm 3,4$ и $29,8 \pm 4,1$ года. Структура показаний к плановому кесареву сечению достоверно не отличалась в обеих группах. Среди показаний преобладала сумма относительных факторов в сочетании с рубцом на матке

(31,7%), экстрагенитальная патология (38,6%), плацентарная недостаточность (16,7%), тазовое предлежание плода (11,4%), узкий таз (6,9%).

Критериями исключения явились проведение кесарева сечения при наличии экстренных показаний, преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды, острые инфекционные заболевания накануне родоразрешения. Рандомизация происходила методом слепой выборки с учетом соматического анамнеза и возраста.

Лиобактериофаг поливалентный (Секстафаг®) обладает способностью специфически лизировать микроорганизмы (стафилококки, стрептококки, патогенные кишечные и синегнойные бактерии), *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*. Во время кесарева сечения проводили орошение полости матки 20–30 мл Секстафага, затем орошали ушиваемую рану передней брюшной стенки 10,0 мл Секстафага и после санации влагалища поливалентный бактериофаг вводили интравагинально в объеме 10,0 мл. Таким образом, требовалось не более трех флаконов Секстафага.

Пациентки группы сравнения получали стандартную антибиотикопрофилактику в виде внутривенного введения 1,2 г амоксицилина/клавуланата после пересечения пуповины и через 12 ч после операции или 2,0 г цефазолина по аналогичной схеме.

Во время назначения препарата бактериофага не было отмечено ни одной аллергической реакции. На фоне антибиотикопрофилактики только у двух пациенток развились диспептические явления, не потребовавшие дополнительного лечения и отказа от лактации.

Ранних послеоперационных осложнений в группе применения Секстафага выявлено не было, в то время как в группе антибиотикопрофилактики была зафиксирована субинволюция матки у 3 (2,1%) женщин на 6-е сут. Им была выполнена вакуум-аспирация содержимого полости матки, продолжена утеротоническая и антибактериальная терапия. К 8-м сут. послеоперационного периода состояние этих женщин стабилизировалось, и они были выписаны под наблюдение врачом женской консультации. Заживление раны передней брюшной стенки происходило первичным натяжением у всех женщин, которые применяли Секстафаг®. В группе антибиотикопрофилактики отмечено одно наблюдение серомы послеоперационного шва, не потребовавшее наложения вторичных лигатур.

Осложнений позднего послеоперационного периода не наблюдали ни у одной пациентки.

Невысокая частота инфекционных осложнений после кесарева сечения в современной акушерской клинике требует большего количества наблюдений и проведения широких мультицентровых исследований. В то же время проведенное нами исследование показало, что применение поливалентного бактериофага для профилактики инфекционных осложнений кесарева сечения сопоставимо по эффективности со стандартной антибиотикопрофилактикой.

Перспективами и возможностями применения бактериофагов в акушерстве и гинекологии являются: терапия

нарушений микроценоза влагалища; ВЗОМТ, в т. ч. хронического эндометрита; профилактика и лечение инфекций во время беременности с экстрагенитальной локализацией первичного очага; профилактика и лечение внутриутробной инфекции; профилактика и лечение послеоперационных осложнений при гинекологических вмешательствах и кесаревом сечении.

К преимуществам фаготерапии относится строгая специфичность, быстродействие и глубокое проникновение в очаг инфекции, самовоспроизведение бактериофага и саморегуляция, безопасность и отсутствие противопоказаний, полная совместимость с любыми лекарственными средствами, стимуляция специфического и неспецифического иммунитета, постоянная актуализация фаговых клонов.

Таким образом, в условиях роста резистентности бактерий к антибиотикам увеличивается необходимость в новых альтернативных лечебных технологиях и антимикробных препаратах. Проведенное исследование показало, что применение поливалентного бактериофага для профилактики инфекционных осложнений кесарева сечения сопоставимо по эффективности с антибиотикопрофилактикой, безопасно для женщин с аллергическими реакциями на антибиотики и обладает хорошей переносимостью.



ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство. Национальное руководство. Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
2. Генитальные инфекции. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Баев О.Р., Буданов П.В. М.: Издательский дом «Династия», 2003.
3. Буданов П.В., Асланов А.Г., Новахова Ж.Д., Чурганова А.А. Современные возможности таргетной терапии инфекций в гинекологии. В кн.: Материалы XV Всероссийский научный форум «Мать и дитя». М., 2014: 243-244.
4. Захаренко С.М., Бактериофаги: современные аспекты применения, перспективы на будущее. *Медицинский совет*. 2013, 10: 62-67.
5. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. *Status Praesens*. 2011. 7: 400-410.
6. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Игнатко ИВ. В кн.: Клинические лекции по акушерству и гинекологии. Т. 1. Кесарево сечение в современном акушерстве. М.: Медицина, 2010: 375-415.
7. Стрижаков А.Н., Баев О.Р. Хирургическая техника операции кесарева сечения. М.: Миклош, 2007.
8. Трушков А.Г. Фагопрофилактика как метод предупреждения инфекционно-воспалительных осложнений при абдоминальном родоразрешении: автореф. дис. ... канд. мед. наук. А.Г. Трушков. Пермь, 2003.
9. Chen LK, Liu YL, Hu A, Chang KC, Lin NT, Lai MJ, Tseng CC. Potential of bacteriophage ΦAB2 as an environmental biocontrol agent for the control of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *BMC Microbiol*. 2013 8;13: 154. 7.
10. Hanlon GW. Bacteriophages: an appraisal of their role in the treatment of bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2007. 30(2): 118–28.
11. <http://meduniver.com/Medical/Microbiology/162.html>
12. Meader E, Mayer MJ, Steverding D, Carding SR, Narbad A. Evaluation of bacteriophage therapy to control *Clostridium difficile* and toxin production in an in vitro human colon model system. *Anaerobe*. 2013, 22: 25–30.
13. Miedzybrodski R, Borysowski J, Weber-Dabrowska B et al. Clinical aspects of phagetherapy. *Advances in virus res*. 2012. 83. 73-121.
14. Soni KA, Nannapaneni R. Removal of *Listeria monocytogenes* biofilms with bacteriophage P100. *J. Food. Prot*. 2010, 73(8): 1519–24.