

Ю.А. ЗАХАРОВА¹, д.м.н., А.М. НИКОЛАЕВА³, д.б.н., профессор, М.М. ПАДРУЛЬ², д.м.н., профессор

¹ФГБУЗ «Пермский клинический центр» Федерального медико-биологического агентства России

²Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.В. Вагнера» Минздрава России

³Филиал ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России «Пермское НПО «Биомед»

ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ БАКТЕРИОФАГОВ В ТЕРАПИИ БЕРЕМЕННЫХ С ПИЕЛОНЕФРИТОМ:

ОПЫТ ПРАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ, ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В статье рассматриваются актуальные вопросы оптимизации лечения беременных женщин с пиелонефритом путем введения в комплекс этиотропной терапии лечебно-профилактических препаратов бактериофагов. Использование препаратов бактериофагов в сочетании с антибиотиками по оригинальной схеме снижало лекарственную нагрузку на организм беременной женщины, частоту развития рецидивов. У женщин реже возникали инфекционные осложнения в родах и послеродовой период, новорожденные имели более высокий соматический статус при рождении и показатели здоровья при выписке, в меньшей степени были подвержены риску инфицирования.

Ключевые слова: пиелонефрит, период беременности, антибактериальная терапия, бактериофаги

Пиелонефрит, являясь одним из самых тяжелых и опасных осложнений инфекции мочевых путей, представляет актуальную клиническую проблему, связанную с увеличением числа больных, сложностью выбора оптимальной тактики терапии, возрастанием экономических затрат на лечение [13].

Из всех возрастных групп пиелонефрит преобладает среди женщин репродуктивного возраста и является часто встречающимся экстрагенитальным инфекционным заболеванием в период беременности [3, 4, 17]. В последние годы возросла патология плода и новорожденного, связанная с внутриутробным инфицированием, участились случаи послеродовых осложнений у матери. Инфекционная патология при беременности по-прежнему считается одной из главных причин ее прерывания [10].

Заметное отставание в изучении патологии почек у беременных объясняется прежде всего диагностическими и лечебными возможностями у данного контингента больных в силу отрицательного действия медикаментозных препаратов на плод. Важной проблемой в последние годы является использование антибактериальных препаратов [11]. Ограниченность применения некоторых из них в определенные сроки беременности или длительными курсами в силу эмбриотоксического и тератогенного действия на плод, кроме указанных выше причин, во многом связана с увеличе-

нием резистентности штаммов бактериальных патогенов, участвующих в развитии инфекционного процесса к антибиотикам [9]. Это делает традиционную антимикробную терапию малоэффективной, осложняет течение беременности развитием грибковой инфекции, что на фоне иммунодефицитного состояния приводит к увеличению числа преждевременных родов и перинатальной патологии.

Хорошие перспективы для применения в качестве антибактериальной терапии при беременности имеют препараты бактериофагов [1, 5, 6, 14]. Эти лечебно-профилактические средства содержат поликлональные фаги широкого спектра действия, чья активность распространяется, в частности, и в отношении бактерий, устойчивых к антибиотикам [2, 16, 17]. Основными достоинствами бактериофагов являются: высокая чувствительность условно-патогенной микрофлоры к бактериофагам, сочетаемость со всеми видами традиционной антибиотикотерапии, отсутствие противопоказаний.

Следовательно, вопросы совершенствования старых и поиска новых методов лечения беременных с пиелонефритом по-прежнему остаются актуальными.

Цель исследования – оптимизировать лечение беременных женщин с пиелонефритом путем введения в комплекс терапии препаратов бактериофагов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для наблюдения и лечения были отобраны беременные женщины с пиелонефритом, находившиеся на диспансерном

наблюдении в одном из Перинатальных центров Пермского края. Из них в зависимости от проводимых лечебных мероприятий при заболевании парно-сопряженным методом были сформированы две группы. Группы были достоверно сопоставимы по возрасту, медицинскому анамнезу, течению беременности до выявленного заболевания.

Первая группа (группа наблюдения) состояла из 32 беременных. Антибактериальную терапию при пиелонефрите в этой группе проводили цефалоспорины 1-го поколения (цефазолин) и пеницилинами (ампициллин, амоксилав) по стандартным схемам согласно формуляру [9]. Длительность курса составляла 5–14 дней. При остром процессе, требующем проведения безотлагательных лечебных мероприятий, этиотропную терапию на первом этапе осуществляли эмпирически (с первого дня постановки диагноза), в последующем – с учетом чувствительности выделенных из мочи микроорганизмов к антибиотикам. В остальных случаях лечение проводили по результатам бактериологического исследования мочи и данным антибиотикограммы выделенных уропатогенов.

Всем беременным группы наблюдения вместе с приемом антибиотика в схему лечения подключали препарат бактериофага. При остром инфекционно-воспалительном процессе с первого дня выявленной патологии был использован комбинированный препарат бактериофагов Секстафаг® производства ФГУП НПО «Микроген» (филиал НПО «Биомед»), имеющий комплексную направленность против основных возбудителей гнойно-септической группы (смесь фаголизатов бактерий *Escherichia coli*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*). В дальнейшем проводилась коррекция лечения по результатам антибиотикограммы и фагочувствительности выделенных из мочи возбудителей. Больным, не требующим проведения неотложных мероприятий, вместе с антибиотиком назначали лечение монофагом того же производителя (колифаг, стрептококковый, стафилококковый и др. в зависимости от выделенного возбудителя) с момента окончания бактериологического исследования мочи на 2–3-е сут. Фаготерапию проводили по следующей схеме: в жидком виде – по 20,0 мл препарата 2 раза в день натошак и параллельно с этим по 10,0 мл 1 раз в день (на 40–60 мин) вагинально в тампонах, учитывая лимфогенный и восходящий путь поступления бактериофагов в органы мочевой системы и кровь [12]. Продолжительность курса составляла 7–14 дней. Минимальный срок приема препарата определяли с учетом достижения максимальной концентрации бактериофага в моче на третьи сутки (52 ч) от начала приема и устанавливали, как у антибиотиков, не менее 3–4 дней, в общей сложности 6–7 дней. Максимальная концентрация фагов в моче выражается в степени разведения биологического материала, при которой возможно определить хотя бы одну фаговую частицу, например, 10^{-6} или 10^{-3} и т. д. Определяется она методом Аппельмана в жидкой питательной среде (где оценивают оптическую плотность взвеси посевной культуры с бактериофагом после 48-часовой инкубации совместного культивирования в стандартном режиме), а также по методу

Грация на плотной питательной среде (где учитывают количество стерильных фагообразующих пятен).

В работах отечественных специалистов по оценке динамики циркуляции бактериофагов в биологических жидкостях у беременных было установлено, что после перорального приема их обнаруживали в крови уже через 6–8 ч с сохранением активности на протяжении 24–26 ч, в моче фаги появлялись через 9–11 ч, их массивное выделение с мочой происходило в течение 48–52 ч после приема [12].

Максимальный срок приема препарата бактериофага, составляющий 10–14 дней, зависел от клинико-лабораторных показателей, результатов выделения возбудителя из мочи и степени чувствительности микроорганизма к фагу в динамике проводимой терапии.

Вторая группа (группа сравнения) была представлена 33 женщинами с пиелонефритом, при заболевании которым этиотропное лечение проводили теми же препаратами, что и в первой группе (цефазолином, ампициллином и амоксилавом), с соблюдением принципов их назначения и отмены.

■ Проведенные исследования показали преимущества использования препаратов бактериофагов у женщин с пиелонефритом в период беременности, которые позволили снизить риски патологии не только со стороны матери, но и со стороны новорожденного ребенка

Симптоматическая терапия пиелонефрита, лечение сопутствующей соматической патологии в обеих группах зависели от тяжести инфекционного процесса и выявленных заболеваний. Лечебные мероприятия проводили согласно принятым медико-экономическим стандартам. В работе использовали общеклинические, функциональные, специальные лабораторные, бактериологические методы исследования, позволяющие оценить и проанализировать состояние организма беременной женщины, плода и новорожденного ребенка. Определяли степень колонизации микрофлорой изучаемого материала, выявляли характерные морфологические, тинкториальные, культуральные, биохимические свойства присутствующих в нем возбудителей [15], их антибиотикограмму [8] (на основе диаметра зон подавления роста с использованием коммерческих дисков с антибиотиками) и степень чувствительности к препаратам бактериофагов (фаголизательность) на стандартных питательных средах отечественного и зарубежного производства. Для идентификации микроорганизмов применяли диагностические тест-системы различных производителей. Чувствительность к бактериофагу оценивали как к нативному препарату (путем диффузии фага в питательный агар), так и в разведении по методу Аппельмана.

Для обработки полученного материала применяли методы описательной статистики. Достоверность различий между группами сравнивали с помощью критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди 32 беременных группы наблюдения и 33 беременных группы сравнения преобладали женщины от 20 до 30 лет. Средний их возраст составил в первой группе $23,3 \pm 1,0$ года, во второй группе – $24,6 \pm 1,0$. У беременных наблюдалась патология, сопутствующая основному заболеванию: хронические инфекции (в 21,2 и 31,3% случаев), отягощенный акушерский анамнез (в 30,3 и 28,1%), инфекции, передаваемые половым путем (в 24,2 и 25,0%), кольпит (в 30,3 и 56,3%), вагинальный кандидоз (в 42,4 и 65,6%). Большинство женщин первой (65,6%) и второй (72,7%) группы были не рожавшие. Срок беременности при постановке на диспансерный учет в первой группе составил $9,9 \pm 0,9$ нед., во второй – $11,8 \pm 1,0$. Пиелонефрит у беременных обеих групп протекал в манифестной форме с характерной клинической картиной острого воспаления. Женщины предъявляли жалобы на общую слабость, недомогание, боли в поясничной области (81,3 и 81,8%), дизурические расстройства (43,8 и 48,5%). В половине случаев при объективном обследовании наблюдался положительный симптом сотрясения поясничной области (50,0 и 42,4%). Лечение в стационаре по поводу пиелонефрита было проведено в первой группе 84,4% беременных, во второй группе – в 81,8% ($p > 0,2$).

Исходные показатели гемограммы у больных первой и второй групп существенно не отличались ($p > 0,05$): количество эритроцитов – $3,4 \pm 0,1$ и $3,6 \pm 0,19$ ($10^{12}/л$); содержание гемоглобина – $106,2 \pm 1,6$ и $110,2 \pm 2,1$ (г/л); количество лейкоцитов – $11,6 \pm 0,4$ и $10,6 \pm 0,5$ ($10^9/л$); скорость оседания эритроцитов – $42,6 \pm 2,5$ и $39,91 \pm 1,9$ (мм/ч). Количество лейкоцитов в осадке мочи составило: в общем анализе $70,7 \pm 14,7$ и $68,0 \pm 13,7$ (в поле зрения); в пробе по методу Нечипоренко $45\ 650,0 \pm 716,0$ и $35\ 780,0 \pm 786,0$ (в 1 мл) соответственно. На фоне пиелонефрита беременность осложнялась гестозом легкой степени (до 6–7 баллов по Савельевой) в 15,6 и 12,1% случаев, плацентарной недостаточностью в 9,4 и 12%, анемией в 65,6 и 51,5% ($p > 0,05$).

При бактериологическом исследовании мочи у беременных первой и второй групп (первичный посев при заболевании) в этиологически значимой концентрации было выделено 34 и 35 возбудителей (в 2 случаях из каждой группы процесс носил сочетанный характер). Основные уропатогены были представлены *E. coli* (68,8% и 57,6%) и *S. pyogenes* (15,6%

и 21,2%). В каждой группе в 4 случаях встречался *S. aureus*, в 1 – *K. pneumoniae*. Удельный вес коагулазонегативных стафилококков составил 6,3% и 12,1% соответственно.

Клинические результаты. По окончании терапии основного заболевания положительная динамика (отсутствие жалоб, нормализация клинико-лабораторных показателей, исчезновение микроорганизмов в контрольных анализах мочи) наблюдалась у всех беременных наблюдаемых групп. При этом терапия основного заболевания потребовала использование 2-х и более антибиотиков у 25,0% беременных из первой группы и у 48,5% – из второй ($p < 0,05$). Лекарственная нагрузка на организм беременной женщины в первой группе оказалась на 23,5% ниже.

■ Лекарственная нагрузка на организм беременной женщины в группе фаговой терапии оказалась на 23,5% ниже

Влияние на рецидивирование. Повторный эпизод инфекции (рецидив) во второй группе имел место в 45,5% случаев и достоверно ($p < 0,05$), на 23,6% превысил аналогичный показатель в первой группе (21,9% случаев). Особо отметим, что рецидив пиелонефрита перед родами наблюдался только у 9,4% беременных, получавших бактериофаги. Показатель был значительно ниже ($p < 0,05$), чем у беременных, этиотропную терапию пиелонефрита которым проводили антибиотиками (у 33,3%). При этом возбудитель пиелонефрита, обусловивший повторный рецидив заболевания и выделяемый при первичном процессе у беременных из группы наблюдения, лишь в 16,7% приобрел устойчивость к используемому ранее антибиотику. Во второй группе этот показатель превысил 44,4% ($p < 0,01$). Степень же чувствительности возбудителей к препаратам бактериофагов (определяемая по методу Аппельмана) у больных группы наблюдения при первичном использовании и при рецидивах существенно не менялась.

К исходу беременности между группами была выявлена значительная разница в лабораторных показателях мочи и крови (табл. 1).

Положительная динамика по количеству эритроцитов и уровню гемоглобина после курса фаготерапии у беременных с пиелонефритом косвенно свидетельствует о более высокой

эффективности комплексного лечения этого заболевания с использованием препаратов бактериофагов.

Роды. Беременность завершилась родами у всех женщин, наблюдаемых нами по поводу пиелонефрита. Преждевременные роды были отмечены в первой группе в 12,5% случаев, во второй – в 24,2%. Оперативное родоразрешение (путем кесарева сечения) было проведено в каждой группе 6 беременным. Продолжительность родов в первой группе составила $7,2 \pm 0,8$ ч, во вто-

Таблица 1. Лабораторные показатели к родам у женщин, перенесших при беременности пиелонефрит в зависимости от методов антибактериальной терапии

Показатель	Группа наблюдения (антибиотики и фаги) n = 32	Группа сравнения (антибиотики) n = 33
Число лейкоцитов в осадке мочи	$10,8 \pm 6,1$	$19,4 \pm 8,2$
Содержание гемоглобина в крови, г/л	$114,7 \pm 1,6$	$105,9 \pm 2,0^{***}$
Количество эритроцитов в крови, $10^{12}/л$	$3,7 \pm 0,1$	$3,4 \pm 0,1^*$
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	$26,7 \pm 2,0$	$34,0 \pm 2,4^*$

Примечание. Достоверность отличий между показателями в группах
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

рой группе – $7,9 \pm 0,8$; среднее время безводного периода – $4,2 \pm 1,0$ и $7,2 \pm 1,6$ соответственно ($p < 0,05$). В первой группе патология плаценты и околоплодных вод при визуальном осмотре наблюдалась у 25,0% рожениц, во второй группе – у 51,5% ($p < 0,01$). Признаки инфекционного поражения плаценты, по данным патогистологического исследования, были зарегистрированы в 6,3% и 27,3% случаев ($p < 0,05$) соответственно. Течение послеродового периода рожениц (табл. 2) оценивалось в соответствии с показателями, характеризующими наличие инфекционно-воспалительных осложнений.

Течение послеродового периода. В группе наблюдения послеродовой период протекал более благоприятно: показатели температуры тела составили $36,8 \pm 0,1$ °C (против $37,1 \pm 0,1$ °C в группе сравнения, $p < 0,05$); число лейкоцитов в осадке мочи по данным общего анализа – $6,7 \pm 1,6$ (против $14,6 \pm 6,1$); число лейкоцитов в мазке из уретры – $34,5 \pm 6,2$ (против $48,5 \pm 10,3$); число лейкоцитов в мазке из цервикального канала – $55,8 \pm 9,3$ (против $70,3 \pm 11,5$).

После родов обострение пиелонефрита в первой группе наблюдалось у 3,1% женщин, во второй группе – у 15,2% ($p < 0,5$), антибиотикотерапия была проведена у 34,4% и 45,5% соответственно. При этом в группе сравнения в 15,2% случаев антибиотики использовались в комбинации, что указывает на тяжесть инфекционного процесса. В группе наблюдения случаи комплексного использования антибактериальных препаратов отмечены не были ($p < 0,05$). Время пребывания рожениц в стационаре после родов в первой группе составило $5,9 \pm 0,4$ дней, во второй – $6,8 \pm 0,4$.

Влияние терапии бактериофагами на состояние новорожденных. Оценка степени асфиксии по шкале Апгар (табл. 3) детей, родившихся у женщин первой группы ($n = 32$), составила через минуту после родов $7,6 \pm 0,2$ балла, во второй группе ($n = 29$) – $8,1 \pm 0,1$ ($p < 0,05$).

Через 5 мин после родов показатель изменился до $8,9 \pm 0,1$ и $8,5 \pm 0,2$ соответственно ($p < 0,05$). Вес новорожденных в первой группе составил $3\,207,0 \pm 74,1$ гр, во второй группе $2\,932,0 \pm 106,6$ ($p < 0,05$), рост – $50,8 \pm 0,4$ и $49,8 \pm 0,6$ см.

Из родильного дома в отделение патологии новорожденных (детской больницы) для продолжения лечения из первой группы были переведены 12,5% детей, из второй группы – 27,6%. Показанием к переводу в большинстве случаев явилась патология центральной нервной системы и недоношенность. Из них 2 ребенка группы сравнения

Таблица 2. Течение послеродового периода у женщин, перенесших при беременности пиелонефрит с различными схемами антибактериальной терапии

Показатели	Группа наблюдения (антибиотики и фаги) n = 32		Группа сравнения (антибиотики) n = 33	
	абс.	%	абс.	%
Температура тела, °C	$36,8 \pm 0,1$		$37,1 \pm 0,1^*$	
Число лейкоцитов в осадке мочи	$6,7 \pm 1,6$		$14,6 \pm 6,1$	
Число лейкоцитов в мазке из уретры	$34,5 \pm 6,2$		$48,5 \pm 10,3$	
Число лейкоцитов в мазке из цервикального канала	$55,8 \pm 9,3$		$70,3 \pm 11,5$	
Послеродовые осложнения:				
мастит	1	$3,1 \pm 2,3$	6	$18,2 \pm 6,7^*$
пиелонефрит	0	-	1	$3,0 \pm 3,0$
Антибиотикотерапия	11	$34,4 \pm 7,7$	15	$45,5 \pm 8,7$
в т. ч. 1 препарат	11	$34,4 \pm 7,7$	10	$30,3 \pm 8,0$
2 препарата и более	0	-	5	$15,2 \pm 6,2^*$
Послеродовая госпитализация, сутки	$5,9 \pm 0,4$		$6,8 \pm 0,4$	

Примечание: достоверность отличий между показателями в группах
* $p < 0,05$.

Таблица 3. Состояние новорожденных детей у женщин, получавших различные схемы антибактериальной терапии при беременности по поводу пиелонефрита

Показатель	Группа наблюдения (антибиотики и фаги) n = 32	Группа сравнения (антибиотики) n = 29
Апгар I (через 1 мин после родов), балл	$8,1 \pm 0,1$	$7,6 \pm 0,2^*$
Апгар II (через 5 мин после родов), балл	$8,9 \pm 0,1$	$8,5 \pm 0,2^*$
Вес при рождении, гр	$3\,207,0 \pm 74,1$	$2\,932,0 \pm 106,6^*$
Рост при рождении, см	$50,8 \pm 0,4$	$49,8 \pm 0,6$
Вес при выписке, гр	$3\,133,0 \pm 77,8$	$2\,996,0 \pm 86,9$

Примечание: Достоверность отличий между показателями в группах
* $p < 0,05$

поступили с диагнозом внутриутробного инфицирования (в одном наблюдении у новорожденного был зарегистрирован пиелонефрит).

Средняя масса детей при выписке из родильного дома в первой группе составила $3\,133,0 \pm 77,8$ гр, во второй группе – $2\,996,0 \pm 86,9$. В группе сравнения соматический статус 75,9% детей соответствовал второй группе здоровья и 24,1% – третьей. В группе наблюдения статус всех новорожденных (100%) соответствовал второй группе здоровья ($p < 0,01$).

У детей обеих групп случаи инфекционно-воспалительной заболеваемости в течение месяца после родов имели место в 6,3% и 10,3% случаев. Гнойно-септические осложнения протекали в форме пиелонефрита, омфалита, конъюнктивита, отита, энтероколита, бактериемии или их сочетанных форм. При этом анализ микрофлоры, выделенной из клинических материалов у детей группы сравнения при развившейся инфекционно-воспалительной патологии, в 80% случаев

Рисунок. Выбор терапии при пиелонефрите у беременных



выявил тот же вид возбудителя, который определял патологию матери при пиелонефрите в период беременности. В группе наблюдения все возбудители, выделенные при заболевании у детей, не соответствовали микроорганизмам, выделенным у матери при пиелонефрите.

Проведенные исследования показали преимущества использования препаратов бактериофагов у женщин с пиелонефритом в период беременности, которые позволили снизить риски патологии не только со стороны матери, но и со стороны новорожденного ребенка. У большинства беременных, принимавших вместе с антибиотиками бактериофаги по сравнению с группой беременных, использовавших стандартные схемы антибактериальной терапии, роды протекали в срок, меньшим был безводный период, не было проведено оперативных родоразрешений по причине тяжелой акушерской патологии (гестоз, плацентарная недостаточность). У меньшего числа женщин группы наблюдения была зарегистрирована патология околоплодных вод и плаценты в форме их инфицирования, что снижало риск развития гнойно-септических инфекций со стороны матери и новорожденного после родов. В группе наблюдения послеродовой период рожениц протекал с меньшим количеством инфекционных осложнений, достоверно ниже были показатели повышения температуры тела после родов. Меньшему количеству женщин этой группы потребовалась антибиотикотерапия с использованием 2 и более препаратов. У меньшего числа детей, родившихся у женщин из группы фаготерапии, регистрировали соматическую и инфекционную патологию. Эти новорожденные имели более высокую массу тела при рождении, а при выписке из родильного дома оценка их соматического статуса была выше. Они в меньшей степени были подвержены гнойно-септическим заболеваниям в течение месяца после родов.

Таким образом, эффективность метода комплексного использования препаратов бактериофагов и антибиотиков в терапии беременных с пиелонефритом была доказана нами не только в процессе лечения основной патологии (пиелонефрита), но и в отдаленный промежуток времени: в родах и после родов. Следовательно, фаготерапия может успешно применяться при заболеваниях мочевых путей при беременности и наиболее частой и тяжелой клинической форме этой патологии, пиелонефрите.

Выводы

1. Разработана схема перорального и вагинального применения препаратов бактериофагов, при использовании которой в комплексе с антибиотиками получен высокий терапевтический эффект. Применение указанной комбинации позволило на 23,5% снизить лекарственную нагрузку на организм беременной женщины и плода путем уменьшения количества антибиотиков в курсе лечения.

2. Использование препаратов бактериофагов в сочетании с антибиотиками при пиелонефрите в гестационный период уменьшило частоту рецидивов заболевания на 23,6% по сравнению со стандартными схемами терапии. В группе беременных, получавших фаготерапию, реже возникали осложнения беременности, более благоприятно протекали роды, реже констатировали инфекционную патологию плаценты, гнойно-септические осложнения и, как следствие, меньшими были сроки послеродовой госпитализации.

3. Новорожденные имели более высокую оценку соматического статуса при рождении и показатели здоровья при выписке.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.