

УДК 618.15-002-085.37

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИОФАГОВ В ТЕРАПИИ АЭРОБНОГО ВАГИНИТА

Ю.В. Ширева, Т.И. Карпунина, О.В. Белоусова,

ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера Росздрава»

Ширева Юлия Владимировна – e-mail: yuxyx@mail.ru

Широкое распространение воспалительных заболеваний влагалища, обусловленных антибиотикорезистентными штаммами условно-патогенных микроорганизмов, диктуют необходимость поиска альтернативных методов лечения. Проведена терапия с использованием комбинации поливалентного секстабактериофага в свечах с 1%-м раствором хлорофиллипта у 30 пациенток. Группу сравнения составили 30 женщин, которым поливалентный секстабактериофаг был назначен в качестве монотерапии. Показана высокая эффективность (в 98% случаев) при использовании комбинации поливалентного секстабактериофага в свечах с 1%-м раствором хлорофиллипта.

Ключевые слова: инфекция, условно-патогенные микроорганизмы, аэробный вагинит, бактериофаг, хлорофиллипт.

The wide acceptance of the inflammatory diseases of sheath, caused by the antibiotic-resistant strains of conditionally pathogenic microorganisms, dictates the need for the search of the alternative methods of treatment. We carried out therapy with the combination of polyvalent six-composed bacteriophage in the spark plugs with 1% solution of chlorophyllipt in 30 patients. The group of the comparison consisted of 30 women, with assigned polyvalent six-composed bacteriophage as the mono-therapy. The combination of polyvalent six-composed bacteriophage in the spark plugs with 1% solution of chlorophyllipt showed their high efficiency (in 98% of cases).

Key words: infection, conventionally-pathogenic microorganisms, aerobic vaginitis, bacteriophage, chlorophyllipt.

Введение

В настоящее время широкую распространённость приобретают инфекционные заболевания влагалища, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами (УПМ), в том числе входящими в состав нормальной микрофлоры половых путей женщин [1]. К данным заболеваниям относится и состояние, обозначенное в литературе как аэробный вагинит [2, 3]. Являясь фоновым состоянием, аэробный вагинит (АВ), тем не менее, может оказывать влияние на репродуктивную функцию женщины. Следовательно, разработка и внедрение адекватных методов его терапии имеет важное медицинское и социальное значение. Вопросам лечения воспалительных заболеваний, обусловленных УПМ, уделяется повышенное внимание, поскольку этих возбудителей отличает высокая

природная либо приобретённая антибиотикорезистентность. Традиционные схемы предусматривают использование антибактериальных препаратов, применение которых может способствовать селекции высоко резистентных штаммов УПМ и рядом нежелательных реакций [4]. Антибиотикотерапия, ликвидируя патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, угнетает общие и местные защитные реакции, создавая предпосылки для формирования многокомпонентных бактериальных и бактериально-грибковых ассоциаций усугубляющих течение инфекционного процесса. В связи с этим, поиск новых подходов к адекватной терапии является актуальной проблемой.

Цель исследования: оценка эффективности санации влагалищного биотопа женщин репродуктивного возраста,

страдающих АВ, поливалентным секстабактериофагом в свечах в качестве монотерапии и в комбинации с 1%-м раствором хлорофиллипта.

Материалы и методы

В исследование было включено 60 женщин с АВ в возрасте от 19 до 38 лет (средний возраст составил $27,3 \pm 1,2$ года). Аэробный вагинит был установлен на основании клинических и лабораторных данных. У всех пациенток на момент обследования были исключены ИППП, а также заболевания верхних отделов половых путей, включая воспалительные заболевания органов малого таза. Все больные в течение двух предшествующих недель не применяли местную или локальную антибиотикотерапию. Пациенткам было проведено обследование, включающее гинекологический осмотр, рН-метрию влагалищного секрета, постановку аминотеста с 10% р-ром КОН, бактериоскопическое и бактериологическое исследование вагинального отделяемого, проводимое по общепринятым методикам. Забор материала для бактериологического исследования производился из заднего свода влагалища до проведения ручного исследования. Посев проводили с использованием набора стандартных питательных сред для выявления аэробов, микроаэрофилов и облигатных анаэробов. Условно-патогенных возбудителей идентифицировали по общепринятым методам с обязательным подсчетом количества колониеобразующих единиц. Также была определена фагочувствительность наиболее часто встречающихся в избыточном количестве аэробных видов бактерий. Материал для микроскопии наносили тонким слоем на предметное стекло. При микроскопическом исследовании вагинальных мазков обращали внимание на выраженность лейкоцитарной реакции, состояние вагинального эпителия, количественный и качественный состав микрофлоры. Статистическая обработка данных производилась с помощью использования стандартных пакетов программ MS – Access, 2007, Excel, 2007 и Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Доминирующими жалобами пациенток являлись дискомфорт во влагалище и бели (98%). При осмотре гиперемия слизистой влагалища выявлена у 96,7% обследуемых

женщин. При рН-метрии реакция влагалища смещалась в щелочную сторону. Диапазон колебаний рН был от 4,3 до 5,5 и в среднем составил $4,8 \pm 0,02$. Аминотест был отрицательным в 100% случаев. По микроскопической картине состояние влагалища у пациенток с АВ соответствовало II и III степени чистоты с преобладанием смешанной флоры, преимущественно грамотрицательных палочек, типично повышение числа лейкоцитов (от 20 до 40 в поле зрения), нередко увеличенных в размерах, вакуолизированных. Однако, бактериоскопическое исследование не даёт исчерпывающей информации о качественном и количественном составе, а также функциональном состоянии влагалищной микрофлоры. Поэтому мы провели детальное бактериологическое исследование. При АВ отмечали уменьшение количества лактобацилл до $3,2 \lg$ КОЕ/мл. На этом фоне расширился спектр и увеличилась численность условно-патогенных микроорганизмов. Так, *E. coli* численностью $4,14 \pm 0,35 \lg$ КОЕ/мл выявлены у 47 (78,3%) женщин; *S. epidermidis* – $4,26 \pm 0,17 \lg$ КОЕ/мл у 33 (55%); *St. haemolyticus* – $4,53 \pm 0,21 \lg$ КОЕ/мл у 54 (90%); *Corynebacterium* – $4,54 \pm 0,09 \lg$ КОЕ/мл у 19 (31,7%) женщин. Во всех случаях высевали ассоциации микроорганизмов, представленные 2–5 видами. С целью определения эффективности этиотропной терапии АВ больные были разделены на 2 группы (по 30 женщин в каждой), не отличающиеся по эпидемиологическим характеристикам (возраст, масса тела, семейное положение, акушерский и гинекологический анамнез, методы контрацепции). Пациенткам группы I было назначено лечение поливалентным секстабактериофагом, представляющим собой стерильный фильтрат фаголизатов стафилококков, стрептококков, протей, клебсиелл, синегнойной и кишечной палочек, производства НПО «Биомед», г. Пермь. Препарат применялся интравагинально в виде свечей на ночь в течение 10 дней. После лечения повторное обследование (гинекологический осмотр, бактериоскопическое и бактериологическое исследования вагинального отделяемого) было выполнено в том же объёме. Практически все пациентки отмечали хорошую переносимость препарата. Лишь у одной женщины (3,3%)

ТАБЛИЦА. Сравнительный анализ данных бактериологического исследования

Показатели	До лечения		После		До лечения		После	
	группа I		фаготерапии		группа II		комбинир. лечения	
	Ig КОЕ/мл	Частота встречаемости (n=30)	Ig КОЕ/мл	Частота встречаемости (n=30)	Ig КОЕ/мл	Частота встречаемости (n=30)	Ig КОЕ/мл	Частота встречаемости (n=30)
<i>Lactobacillus</i> spp.	$3,36 \pm 0,06$	30 (100%)	$3,0 \pm 0,01$	30 (100%)	$3,28 \pm 0,03$	30 (100%)	$3,2 \pm 0,01$	30 (100%)
<i>E. coli</i>	$4,18 \pm 0,21$	24 (80%)	$2,94 \pm 0,21$	5 (16,7%)	$4,11 \pm 0,14$	23 (76,7%)	$2,16 \pm 0,42$	3 (10%)
Enterobacteriaceae (прочие)	$4,66 \pm 0,17$	7 (23,3%)	$3,52 \pm 0,18$	4 (13,3%)	$4,48 \pm 0,26$	9 (30%)	$3,04 \pm 0$	3 (10%)
<i>S. aureus</i>	$5,12 \pm 0,14$	3 (10%)	-	-	$4,92 \pm 0,28$	6 (20%)	-	-
<i>S. epidermidis</i>	$4,31 \pm 0,28$	11 (36,7%)	$4,37 \pm 0,19$	13 (43,3%)	$4,18 \pm 0,11$	12 (40%)	$3,18 \pm 0,54$	6 (20%)
<i>Staphylococcus</i> sp. (haem +)	$4,61 \pm 0,32$	18 (60%)	$4,48 \pm 0,32$	7 (23,3%)	$4,46 \pm 0,28$	12 (40%)	-	-
<i>Streptococcus</i> sp. (haem+)	$5,16 \pm 0,21$	11 (36,7%)	$4,96 \pm 0,26$	7 (23,3%)	$4,88 \pm 0,16$	14 (46,7%)	-	-
<i>Streptococcus</i> sp. (haem -)	$5,21 \pm 0,24$	4 (13,3%)	$5,21 \pm 0,22$	7 (23,3%)	$4,14 \pm 0,21$	9 (30%)	-	-
<i>Corynebacterium</i> spp.	$4,62 \pm 0,9$	10 (33,3%)	$4,86 \pm 0,22$	7 (23,3%)	$4,48 \pm 0,13$	9 (30%)	$3,55 \pm 0,61$	6 (20%)
<i>Candida</i> spp.	$5,0 \pm 0$	1 (3,3%)	-	-	-	-	-	-

применение бактериофага сопровождалось зудом и жжением во влагалище. Жалобы на дискомфорт во влагалище и бели после лечения предъявляли 5 пациенток (16,7%). После лечения бактериофагом не наблюдалось изменений в численности лактобактерий. Их количество оставалось на том же уровне $3,0 \pm 0,01 \lg \text{ КОЕ/мл}$, что и до лечения. Наряду с уменьшением видового разнообразия условно-патогенных микроорганизмов, после фаготерапии наблюдалось небольшое увеличение численности кокковой микрофлоры (таблица). Таким образом, анализ жалоб, результатов гинекологического осмотра, бактериоскопического и бактериологического исследований показали, что монотерапия бактериофагом в ряде случаев не была достаточно эффективной. Это может быть связано со щелочной реакцией среды влагалищного секрета, которая в значительной степени угнетает активность большинства бактериофагов, входящих в используемый препарат. По данным литературы, если коммерческий препарат не обладает эффективностью или она слабо выражена, рекомендуется предварительно фаги адаптировать в отношении возбудителя в лабораторных условиях. При этом в последовательных пассажах возбудителя и воздействии на посевы исходного фага производится селекция высокоактивного штамма. Эта процедура является трудоёмкой и продолжительной по времени. Мы предложили и с успехом апробировали схему лечения с дополнительным использованием хлорофиллипта – антисептика растительного происхождения. Хлорофиллипт обладает выраженной антибактериальной активностью, в том числе, в отношении антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов, хорошо переносится и не имеет побочных действий [5]. Поскольку р-р хлорофиллипта имеет нейтральную реакцию ($\text{pH}=7,2$), мы предположили, что этот препарат растительного происхождения должен ускорять процесс адаптации бактериофагов *in vivo*, способствуя их лучшему приживлению. Тем более, что предварительное выяснение возможного влияния хлорофиллипта на активность бактериофагов в условиях эксперимента показало лучший бактерицидный эффект этого сочетания на наиболее часто встречающиеся виды аэробных УПМ, в сравнении с применением данных препаратов в отдельности. Пациенткам II группы была назначена терапия поливалентным секстабактериофагом интравагинально на ночь в течение 10 дней в сочетании с предварительной обработкой

влагалища 1%-м спиртовым раствором хлорофиллипта. Препарат, изготовленный ДП «ОЗГНУЛС» ГАК «Укрмедпром» (г. Харьков), применялся в виде влагалищных орошений после разведения исходного раствора стерильным 0,9%-м р-ром NaCl в соотношении 1:5. Все пациентки отмечали хорошую переносимость препаратов и отсутствие каких-либо побочных реакций. Жалобы после лечения женщины не предъявляли. При гинекологическом осмотре очаговая гиперемия слизистой влагалища обнаружена у одной пациентки. Из результатов микроскопического исследования следует, что после комбинированного лечения микроскопическая картина мазков соответствовала I степени чистоты. У большинства пациенток обнаруживали единичное количество лейкоцитов в поле зрения. Преобладала бациллярная флора (80%) в умеренном количестве. В таблице представлен анализ бактериологического исследования. Видно, что на фоне комбинированной терапии условно-патогенные микроорганизмы обнаруживались реже и в меньших количествах. Численность лактобактерий осталась на том же уровне.

Выводы. Исследования показали, что хлорофиллипт позволяет быстрее адаптировать бактериофаг к влагалищной среде и обеспечивает лучший терапевтический эффект. Следовательно, включение специфических бактериофагов и растительных антисептиков в терапевтические схемы для местного лечения воспалительных заболеваний влагалища, ассоциированных с избыточной колонизацией слизистой оболочки вагины аэробными условно-патогенными бактериями, оправдано и может служить альтернативой традиционной антибиотикотерапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Прилепская В.Н. Особенности инфекционных процессов нижнего отдела половых путей. Возможности терапии препаратами для локального применения. // Гинекология. 2000. № 2. С. 22–27.
2. Воронова О.А., Герасимова Н.М., Вишневская И.Ф., Кобенко Э.Г. Клинико-эпидемиологические особенности хронического аэробного вагинита. // Актуальные вопросы терапии инфекций, передаваемых половым путём, и хронических дерматозов. Екатеринбург. 2002. С. 58–59.
3. Donders G.G., Vereecren A., Bosmans E. et al. Aerobic vaginitis is an entity with abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis. // Jnt.J.STD. AIDS. 2001. 2 suppl. V. 2. P. 68.
4. Берлеев И.В., Кира Е.Ф., Белевитина А.А. Роль дисбиотических нарушений влагалища в развитии инфекционно-воспалительных осложнений новорожденных. // Журнал акушерства и женских болезней. 2000. № 4. С. 58–61.
5. Сметник В.П., Тулимович Л.Г. Неоперативная гинекология. СПб.: Сотис. 1995. 201 с.