

«РЕНЕССАНС» ФАГОТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ

Падруль М.М.¹, Кобаидзе Е.Г.¹, Олина А.А.¹, Садыкова Г.К.¹

¹ГБОУ ВПО «Пермский Государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава Российской Федерации», Пермь, Россия (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26) e-mail: rector@psma.ru

На сегодняшний день наблюдается рост количества больных с воспалительными процессами полости малого таза. Причин такого явления много. За последние годы спектр этиологического фактора воспаления не изменился, если не учитывать незначительных расовых и географических особенностей, но меняется вирулентность микробов. В результате адаптации к токсическому действию лекарственного препарата многие микроорганизмы – вирусы, паразиты, бактерии – мутируют, представители нормальной «микробиоты» человека становятся причиной развития осложненных форм воспалительных процессов в акушерстве и гинекологии. Появление устойчивых возбудителей к антибиотикам диктует поиски альтернативных путей решения проблемы. На протяжении последних десятилетий исследования по изучению эффективности и разработке новых препаратов бактериофагов продолжались во многих странах; полученные результаты использования фаготерапии в акушерстве и гинекологии, в урологии, в хирургии потенциально дают возможности эффективного ответа на изменения в популяциях бактериальных патогенов или возникновение лекарственной устойчивости.

Ключевые слова: воспаление, бактериофаг, антибиотики.

ANTI – INFLAMMATION PHAGE THERAPY:REVIVAL

Padrul M.M.¹, Kobaidze E.G.¹, Olina A.A.¹, Sadykova G.K.¹

¹Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Russia (614000, Perm, street Petropavlovskaja, 126) e-mail: rector@psma.ru

At present, pelvic inflammatory diseases are increasing in prevalence. This is due to many reasons. During the recent years, the causative range of inflammations remained unchanged, except for minor racial and geographical specifics, but microbes change in virulence. In the course of adaptation to toxic effects of drugs, many microorganisms – viruses, parasites, bacteria – mutate, components of normal human microbiota cause complicated obstetric and gynecological inflammatory conditions to develop. Emergence of antibiotic-resistant agents necessitates alternative solutions of the problem to be found. Throughout recent decades, new phage products were being developed and tested for efficacy in many countries; results of phage therapy used in obstetrics and gynecology, in urology, in surgery may allow to obtain efficient response to changes in pathogenic bacterial populations or to drug resistance.

Keywords: inflammation, bacteriophage, antibiotics.

На сегодняшний день наблюдается тенденция роста нарушений репродуктивного здоровья, особенно увеличение количества больных с воспалительными процессами полости малого таза. Причин такого явления много. Инфекции органов репродуктивной системы имеют полимикробный характер, однако говорить о стабильной чувствительности возбудителей при проводимой терапии не приходится. Во многих руководствах, как зарубежных, так и отечественных, периодически обновляются рекомендации по ведению больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ), корректируются вопросы менеджмента с учетом современных представлений о диагностике и, что самое главное, с учетом меняющихся спектра и свойств возбудителей. Подобный интерес, несомненно, является проявлением достаточно широкого распространения и большого значения данной патологии – ВЗОМТ – в акушерстве и гинекологии. В основе профилактики

формирования хронических форм заболевания, образования спаек, рубцов, потери рецепции ткани, септических осложнений лежит, с одной стороны, качественная и своевременная диагностика, с другой — ранняя антибактериальная терапия. Например, в работах S.D. Hillis и иных была показана важность раннего начала антибиотикотерапии – частота последующего бесплодия была в 2 раза ниже (8,3 %) у больных, если лечение начинали в первые 2 дня от начала болезни [24]. Однако многие авторы отмечают, что сейчас наблюдается малосимптомное течение воспалительных заболеваний, что, естественно, влечет за собой позднее обращение больных за квалифицированной помощью, рост самолечения и, как следствие, позднюю диагностику патологии медицинскими специалистами [30].

Существует мнение, что за последние 30–40 лет спектр этиологического фактора ВЗОМТ не изменился, если не учитывать незначительных расовых и географических особенностей; хламидии, гонококковая инфекция, анаэробная и аэробная эндогенная флора влагалища, генитальная микоплазма, аэробный стрептококк остаются стабильными возбудителями воспаления [22,26,28], однако надо отметить, что меняется вирулентность микробов. Часть ученых считает, что рутинное микробиологическое исследование при подозрении на ВЗОМТ не является целесообразным; что молекулярно-биологические исследования оправданы только для выявления гонококков, хламидий, *M. Genitalium*, так как в других ситуациях это, с одной стороны, экономически не оправдано, а с другой – отодвигает время начала лечения [21, 23]. Но своевременный выбор препарата и режимов лечения ВЗОМТ определяет успешность исходов. При этом необходимо отметить, что клинических исследований по оценке эффективности разных схем антимикробной терапии ВЗОМТ в доступной литературе мало. Основные требования при выборе схемы лечения таковы: полная элиминация всего спектра возбудителей (анаэробов, грамотрицательных аэробов, хламидий и т.д.); высокая комплаентность препарата при монотерапии; обеспечение его высокой концентрации в пораженных тканях, в частности в репродуктивных органах; высокая эффективность препарата должна быть научно подтверждена в хорошо поставленных исследованиях; также при лечении ВЗОМТ приветствуется выбор препарата с разной формой выпуска, когда есть возможность перевода больной с пероральной формы на парентеральную при ухудшении ситуации. Среди ученых нет однозначного мнения о продолжительности антибиотикотерапии. Существует точка зрения, что она должна основываться не на проведенных исследованиях, а на фармакокинетике и фармакодинамике препарата, но так или иначе во многих схемах общая продолжительность терапии ВЗОМТ независимо от форм введения антибиотиков – до 14 дней [22,9]. Высказывается мнение, что длительность терапии также должна контролироваться с оценкой ее эффективности,

отсутствием отрицательной динамики; за ухудшением состояния больной в течение 72 ч от начала лечения должны следовать пересмотр диагноза и, возможно, смена антибактериального препарата[22,9].

С учетом вышеизложенных требований в разных странах создавались разные схемы лечения воспаления органов малого таза. Например, существуют европейские рекомендации (2012 г.), CDC – Centers for disease control and prevention (Центры по контролю и профилактике заболеваний США) (2010 г.), которые четко регламентируют на территории стран спектр антибиотиков, используемых при лечении воспаления, и т.д. В каждой схеме терапии представлены как рекомендованные, так и альтернативные режимы лечения. Однако, например, уже в 2010 г., т.е. в последних рекомендациях CDC, из перечня препаратов были удалены фторхинолоны [22]. Причиной такого решения стала высокая резистентность гонококковой инфекции к данному антибиотику. С практической точки зрения, чтобы минимизировать неудачи терапии, использование фторхинолонов должно было сопровождаться хотя бы однократным введением цефалоспоринов II–IV поколений. С учетом даже всех вышеперечисленных особенностей, влияющих на результативность лечения, существуют главные факторы, однозначно негативно влияющие на эффективность уже разработанных схем (в частности, это катастрофически нарастающая лекарственная невосприимчивость возбудителей к терапии).

В результате адаптации к токсическому действию препарата многие микроорганизмы – вирусы, паразиты, бактерии – мутируют, тем самым вырабатывают резистентность к многим лекарственным средствам широкого спектра действия. В научной литературе, на конгрессах международного уровня все чаще появляются сообщения о роли суперинфекций как главного причинного фактора негативных исходов лечения больных [33,20]. Весной 2014 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала первый глобальный доклад, касающийся эпидемиологического контроля микробной резистентности. Это результат работы экспертов ВОЗ, которая проводилась в 114 странах мира. Резистентность бактерий к антибиотикам, по мнению ученых, превращается в достаточно серьезную проблему [33,20]. Особенную актуальность приобретает распространение грамотрицательных бактерий, ассоциаций разных штаммов микробов с высокой агрессивностью как причины осложненного течения воспалительных процессов в акушерстве и гинекологии. Огромную значимость в вышеотмеченном докладе для практической медицины имеет не только детальная характеристика лекарственной невосприимчивости по регионам, но и описание ситуации в отношении конкретных патогенных микробов. В современных работах по акушерству и гинекологии приводятся данные об увеличении роли *Enterobacteriaceae* и *Enterococcus faecium* в развитии

осложненных форм течения воспаления органов малого таза, при этом множество представителей семейства энтеробактерий являются частью нормальной микробиоты кишечника; в современных зарубежных изданиях микробы, устойчивые ко всем известным антибиотикам, обозначены термином «superbug» – супербактерии [33,20]. По определению американского общества инфекционных болезней (IDSA), имеется ряд возбудителей, в отношении которых очень проблематично подобрать антибиотики. Например, в этот список входят: *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*), *Staphylococcus aureus*, резистентный к метициллину (MRSA), *Enterococcus faecium*, не чувствительный к ванкомицину, *Clostridium difficile*, грибы *Candida*, не имеющие чувствительности к флюконазолу, и т.д. [19]. По данным доклада ВОЗ 2014 г. наблюдается крайне высокий уровень резистентности *E. coli* к цефалоспорином и фторхинолонам III поколения, также отмечается изменение чувствительности стафилококковых инфекций: *Staphylococcus aureus* резистентна к метициллину (в литературе сейчас она обозначается как MRSA) [33,20]. Факторы, которые способствуют формированию резистентности микроорганизмов, частично известны. Главной причиной называется рост бесконтрольного потребления антибиотиков, причем не только в медицине, но и в ветеринарии, птицеводстве, аквакультуре, животноводстве. Необходимо отметить, что в последние десятилетия объем немедицинского использования антимикробных препаратов существенно превышает объем медицинского потребления, что позволяет ученым высказывать предположение о необходимости сконцентрировать усилия по ограничению потребления антибиотиков, в том числе и в этом направлении [33,20,11]. Также свою лепту вносит создание в природе условий для обмена между бактериями мобильными генетическими элементами, ответственными за развитие резистентности. Обмен мобильной ДНК стал возможным благодаря увеличению количества стационаров, учреждений длительного пребывания пациентов, повышению мобильности населения, росту туризма, глобализации, увеличению численности населения [11,16]. Возбудители эндогенной оппортунистической инфекции в последние годы вызывают повышенный интерес микробиологов, педиатров, инфекционистов и врачей других специальностей, связанный с широким распространением дисбиотических и иммунодефицитных состояний, происходящим на фоне неуклонного роста числа больных, страдающих так называемыми болезнями цивилизации. Это хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (гастриты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатиты, гепатиты и холециститы), желчно- и мочекаменные болезни, атеросклероз, астма, бесплодие, ожирение, остеохондроз, остеопороз, диабет и некоторые онкологические заболевания. Положение о том, что в основе многих хронических патологических процессов лежит увеличение проницаемости

кишечного барьера, ассоциированное с воспалением и цитокиновым дисбалансом, также широко обсуждается в печати. Какие антибиотики, какая продолжительность терапии вызовут у такой категории пациенток осложнения – вопрос сложный и неизученный. Существует предположение, что иммунные защитные механизмы работают на уровне вторжения бактериальных агентов и их распространения. При этом разовьется воспалительный процесс в организме или нет, зависит от состояния иммунной системы макроорганизма, а это может быть определено генетической предрасположенностью и наличием факторов риска. В частности, доказана роль эффекторов иммунной системы – рецепторов Toll-like (TLRs) в половых органах в противостоянии микробной колонизации слизистой оболочки матки [5]. Еще в 1928 г. И.В. Давыдовский писал, что «проблемы воспаления и иммунитета очень тесно соприкасаются», а в настоящее время воспалительную и иммунную реакцию все чаще рассматривают в неразрывном единстве. При затянувшихся воспалительных процессах часто отмечается значительное снижение бактерицидных свойств слизи. В частности, при воспалениях органов малого таза – верхнего отдела репродуктивного тракта – наблюдается гиперпродукция нейтральной слизи и, возможно, ослабление дренажной функции органов [1]. Часть авторов придерживаются мнения, что структурные изменения в ткани стереотипны и не зависят от характера инфекционного патогена, однако состояние иммунной системы при воспалении характеризуется существованием факторов естественной резистентности при внедрении вирусов и бактерий. К ним относят макрофаги, лимфоциты, т.е. клетки периферической крови, которые способствуют цитостатическому эффекту. Угнетение клеточного иммунитета, которое может быть обусловлено активной супрессией, определенной действием Th2-противовоспалительных цитокинов, делецией иммунокомпетентных клеток и иным, способствует развитию неадекватного воспалительного процесса. Длительная антигенная стимуляция иммунокомпетентных клеток, циркуляция не утилизованных иммунных комплексов, гиперпродукция цитокинов и других биологически активных веществ неизбежно вызывают декомпенсацию локальных регуляторных механизмов и пролонгирование инфекционно-воспалительного процесса. Расстройства микроциркуляции и морфологические изменения в тканях затрудняют доступ лекарственных препаратов в очаг воспаления, приводят к нарушению рецептивности ткани, а также к ее патологической регенерации и потере функции [1]. Некоторые ученые персистенцию микроорганизмов, относящихся к нормальной и условно-патогенной микрофлоре человека, связывают с тем, что они могут иметь общие антигены с тканевыми антигенами организма, поэтому важное место в патогенезе хронизации воспаления занимает аутоиммунная агрессия [1]. Ввиду неполноценности иммунного ответа слизистой оболочки индигенная флора со временем становится ведущим микробным фактором воспалительного

процесса. На этом фоне неправильное использование антибиотиков приводит к еще более сильной депрессии иммунной системы.

Таким образом, определенный вклад в появление устойчивых возбудителей к антибиотикам вносит бесконтрольное применение антибактериальных средств, использование низких доз антибиотиков, укорочение сроков терапии, изменение иммунологической резистентности макроорганизма и, конечно, распространение госпитальных инфекций. По разным данным, 40 % и более случаев госпитальной флоры приходится на акушерско-гинекологическое звено, что создает серьезные трудности в лечении, особенно в учреждениях родовспоможения [2]. В связи с этим в последние годы возрос интерес к альтернативным методам лечения, например к использованию бактериофагов для комплексного антибактериального и иммунологического воздействия при воспалениях, в том числе органов репродуктивной системы.

Лечебные бактериофаги (ЛБФ) известны с начала XX в. На протяжении последних десятилетий исследования по изучению эффективности и разработке новых препаратов бактериофагов продолжались во Франции, Чехии и Польше, а в конце XX в. – и в Великобритании, США, а также в Израиле. В последние десятилетия в мировой практике особое значение имеют разработки лекарственных форм бактериофагов отечественными учеными [27,4]. Каким образом действуют фагопрепараты, описано во многих изданиях. В результате диффузии фаговых вирионов в слизистую оболочку, тканевую жидкость, лимфу или кровь при контакте с бактериальными клетками происходит адсорбция фагов к поверхности возбудителя, формируется устойчивая связь между специфическим рецепторным участком и вирионом, и адсорбция фага становится необратимой. Фаговая ДНК или РНК, поступая в цитоплазму микроба, блокирует синтез ее белков, и после репликации и сборки зрелых вирионов наступает разрушение клеточной стенки изнутри и выход вирионов во внешнюю среду. Система фаголизиса базируется на наступающем в определенный момент времени последовательном ферментативном гидролизе цитоплазматической мембраны [4,6,27]. Циклы репродукции специфических бактериофагов и их накопление в месте локализации воспалительного процесса являются важной составляющей фаготерапии, отличающей ее от применения этиотропных химиотерапевтических средств, обладающих широким антимикробным спектром, часто затрагивающим и нормальную микрофлору организма хозяина [27,4,6,17]. Альтернативой по отношению к антибиотикам и химиотерапевтическим препаратам являются ЛБФ с широким спектром антимикробной активности, подавляющие как чувствительные, так и антибиотикоустойчивые бактерии. Для подавления антибиотикоустойчивых форм бактерий рекомендуют использовать комплексные бактериофаги с высокой специфической

литической активностью, способные элиминировать возбудителей гнойно-воспалительных процессов различной локализации [18,25]. Интересно, что гипотезы в первых работах, где авторы (Arnold and Weiss, 1924; Larkum, 1929) утверждали, что фаговые лизаты представляют собой чрезвычайно эффективные иммунизирующие агенты и что защитный эффект был даже более сильным, чем от применения вакцин, приготовленных при инактивировании бактерий нагреванием или химическими агентами, нашли подтверждение в исследованиях 2000–2002 гг. Последние данные подтверждают мысль о том, что фаговая терапия связана с нормализацией продукции цитокинов (Weber-Dabrowska et al., 2002) [31,32,17], стимуляция иммунитета действительно играет важную роль в ходе фагового лечения. Несколько исследований, в которых сравнивалась эффективность фаговых препаратов и антибиотиков, показали, что, когда фаговые препараты тщательно подобраны, они могут быть сопоставимы по эффективности с антибиотиками или даже превосходить их в лечении определенных инфекций у людей (Meladze et al., 1982; Kochetkova et al., 1989; Sakandelidze, 1991) [29,27,17].

В настоящее время однозначного утверждения, что комбинированное использование фагов и антибиотиков будет полезным, нет. В случаях, когда антибиотики мешают хозяйским клеткам поддерживать репликацию фагов, комбинированное использование предположительно снижает эффективность фагового лечения и терапии в целом (Merril et al., 2003). Однако в других исследованиях, в которых фаги и антибиотики применялись одновременно (например, для лечения хронических легочных заболеваний), показано, что данное сочетание улучшает результат терапии (Ioseliani et al., 1980; Sakandelidze, 1991; 1990) [17]. Так или иначе, похоже, что использование фагов как в монотерапии, так и совместно с антибиотиками может препятствовать появлению антибиотикоустойчивых и фагоустойчивых бактериальных мутантов, так как механизмы возникновения антибиотикоустойчивости и фагоустойчивости различны (Yao and Moellering, 1995). Природная коэволюция бактериофагов и их хозяев и огромное число фагов в природе делает легким подбор или выделение новых фагов против практически любых фагоустойчивых бактерий, отражение «бесконечного цикла бактериальной устойчивости и способов борьбы бактериофагов с ней», описанного Lenski (1984). Поиск фагорезистентных штаммов микроорганизмов и подбор для них фагов с последующим включением в производство позволили добиться высокой литической активности препаратов. Очищенные от примесей концентраты бактериофагов более эффективны и менее реактогенны при введении, чем исходные жидкие формы, что было показано Н.Н. Ворошиловой и соавт. на примере *Enterobacter* бактериофага [17].

Лечение инфекционно-воспалительных процессов женской половой сферы при помощи бактериофагов интересовало ученых еще первой половины XX в. В акушерстве, гинекологии и перинатологии большее применение нашли поливалентные бактериофаги. В 1940 г. Г.И. Цициашвили впервые применил введение в полость матки бактериофага при послеродовых эндометритах, что обеспечило высокий лечебный эффект и способствовало сокращению продолжительности заболевания в 4 раза [14]. В другой работе авторы вводили жидкий бактериофаг внутриматочно, ежедневно, в течение 5 дней, как моно-, так и секстабактериофаг, после определения чувствительности выделенных из полости матки бактериальных культур. В результате включение в комплексную терапию больных с хроническим эндометритом специфических (гомологичных) бактериофагов значительно повысило эффективность лечения; с учетом отдаленных результатов исследования такой подход в терапии в 75 % случаев позволил добиться клинического и микробиологического выздоровления. Авторы отметили чувствительность выделенной микрофлоры к антибиотикам – она была выше 50 % только к двум антибиотикам, а чувствительность к бактериофагам составила более чем 80 % [8].

Ю.А. Захарова и соавт. (2003 г.) показали хорошую эффективность использования ЛБФ для лечения пиелонефрита у беременных. В данной работе фаги применялись в комплексе с антибиотиками. Авторы указывают высокую чувствительность основных возбудителей пиелонефрита у беременных (были высеяны: грамположительная флора, грамотрицательные микроорганизмы с преобладанием *E. coli*) к бактериофагам (74,9–90,1%), и считают данные сопоставимыми с чувствительностью к антибиотикам – 52,7–96 %. При анализе отдаленных результатов авторы отмечают снижение случаев возникновения осложнений беременности и частоты гнойно-септических инфекций в послеродовом периоде [3].

Описан положительный опыт лечения фагом урологических больных: пероральное применение пиобактериофага и его дополнительное введение по дренажам позволило санировать мочевые пути в 87,5 % случаев и достичь клинико-лабораторного улучшения на 4–5-е сутки. У пациентов, не получавших бактериофаги, полная санация была достигнута только в 30 % случаев (Перепанова Т.С., 1996; Пушкарев А.М., 1999) [10].

Работы по изучению возможности применения и эффективности фагопрофилактики инфекционно-воспалительных осложнений после кесарева сечения расширили представление о роли различных эндогенных факторов в развитии инфекционно-воспалительных осложнений после оперативного родоразрешения. Бактериофаги эффективно апробированы в акушерстве и гинекологии для предупреждения гнойно-воспалительных осложнений при абдоминальном родоразрешении и лечении вагинитов

аэробной этиологии. Женщинам, которым проводили кесарево сечение, назначали комбинированный препарат бактериофагов «Секстафаг», предварительно адаптированный к штаммам микроорганизмов, циркулирующих в родильном отделении. Стоит отметить эффект быстрой циркуляции фагов в биологических средах. При однократном приеме «Секстафага» за сутки до операции фаги обнаруживались в крови через 6–8 ч, в моче – через 9–11 ч и в околоплодных водах – через 17–19 ч. Авторы проводили интраоперационное орошение полости матки жидкой формой фагов и назначали пероральный прием комбинированного фага в течение 3 дней после операции. Частота гнойно-воспалительных осложнений у пациенток, получавших фагопрофилактику, была меньше (18,7 %), чем в группе антибиотикопрофилактики (26,7 %), также отмечено укорочение длительности пребывания женщин в стационаре (на 3,6 суток); авторы отмечают отсутствие негативного влияния на состояние микрофлоры биотопов влагалища и кишечника больных [13].

Ж.Д. Новахова и иные с целью повышения эффективности терапии вульвовагинальных инфекций и воспалительных заболеваний органов малого таза проводили клиническое исследование применения поливалентного пибактериофага («Секстафаг», интравагинальное введение). В результате проведенной работы установлено, что среди пациенток с рецидивирующими нарушениями микроценоза влагалища эффективность монотерапии в виде интравагинального введения полифага составила 85,7 %, а при назначении метронидазола интравагинально микробиологическая эффективность достигала 71,4 %; также стоит отметить снижение частоты рецидивов бактериального вагиноза и неспецифического кольпита на протяжении 6 месяцев наблюдения после терапии в 4,2 раза в группе пациенток, при лечении которых использовали бактериофаги. Авторы также отмечают высокую комплаентность и отсутствие аллергических реакций во время лечения [7].

В другой работе Белопольская и иные пишут о высокой эффективности использования фагов для лечения бактериального вагиноза. Бактериофаги применяли без антибиотиков и в ряде случаев с антибиотиками. При этом отмечено, что клиническое улучшение происходило на 3–5 суток быстрее в группе пациентов, при лечении которых применялись фаги, чем в группе с антибиотиками.

Критериями эффективности фаготерапии были снижение микробного обсеменения вагинального отделяемого условно-патогенными микроорганизмами с 10^{8-10} КОЕ/мл до 10^{3-4} КОЕ/мл в течение 3–5 дней у 88,1 % женщин, а в группе лиц, для лечения которых использовали антибиотики, положительный эффект был получен на 8–12-й день в 52,7 % случаев [12]. Интересны данные об определении литической активности поливалентного пифага для 122 штаммов, выделенных от больных с инфекцией нижних отделов половых

путей и признаками бактериального вагиноза. Оказалось, что для 34 штаммов стафилококков чувствительность была выявлена в 76 % случаев, для 26 штаммов кишечной палочки – в 73,1 %, 20 штаммов протеев – в 55,0 %, 24 штаммов клебсиеллы – в 70,8 %, 18 штаммов синегнойной палочки – у 66,7 %. В результате чувствительность условно-патогенной микрофлоры влагалища к фагам составляла от 55 до 76 %, что подтверждает эффективность их применения для лечения бактериальной инфекции нижних отделов половых путей. По мнению авторов, длительность пребывания фагов в организме зависела от присутствия гомологичного фагочувствительного штамма возбудителя и сохранялась до 5–7 суток. Таким образом, сравнительный анализ двух апробированных способов терапии инфекции нижних отделов половых путей у больных с бактериальным вагинозом показал наличие однонаправленной положительной динамики лечения независимо от способа терапии: применения антибиотиков или гомологичных лечебных фагов, что указывает на их достаточно высокую и сопоставимую эффективность [12].

Итак, в условиях формирования устойчивых бактериальных пленок и антимикробной резистентности разработка новых альтернативных лечебных технологий и антимикробных препаратов приобретает все большую значимость. Возможно, в мире наступает ренессанс таргетной терапии инфекций с помощью бактериофагов. Это подтверждается и включением в перечень вопросов для рассмотрения вопросов о бактериофагах и их роли в профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в приказ МЗ РФ от 26.06. 2014 г. № 323 о проведении ежегодной всероссийской научно-практической конференции по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Фаготерапия потенциально обладает возможностями эффективного ответа на изменения в популяциях бактериальных патогенов или возникновение устойчивости. Противопоказаний к приему бактериофагов нет. Более того, всегда существует возможность специального изготовления лечебных фаговых препаратов для тяжелых больных, т.е. для отдельно взятого пациента, что и было продемонстрировано во многих работах (см., например, Zhukov-Verezhnikov et al., 1978; Cislo et al., 1987; Slopek et al., 1987 и т.д.)[17]. В дальнейшем бактериофаги в акушерстве и гинекологии могут быть применены в качестве монотерапии или в комбинации с антибиотиками при лечении ВЗОМТ, для профилактики и лечения инфекций во время беременности с экстрагенитальной локализацией первичного очага, при внутриутробной инфекции, для профилактики и лечения послеоперационных осложнений при оперативных вмешательствах.

Список литературы

1. Давыдовский И.В. Общая патология человека. — М.: Медицина, 1969. — 610 с.
2. Добрецова Т.А., Маклецова С.А. ВОЗ: мир вступил в постантибиотиковую эру // Status Praesens. — 2014. — № 8. — С. 11–20.
3. Захарова Ю.А., Николаева А.М., Падруль М.М. Использование препаратов бактериофагов у беременных при инфекциях мочевыводящих путей // БИОпрепараты. — 2010. — № 2. — С. 14–18.
4. Карабелеш Е.Е., Ткаченко С.А., Панкратов С.М. Демедюк О.И. Применение бактериофагов как концепция лечебного и профилактического направления в медицине // Актуальные проблемы транспортной медицины. — 2008. — № 1(11). — С. 135–39.
5. Ковальчук Л.В., Хорева М.В., Варивода А.С. Врожденные компоненты иммунитета: Toll-подобные рецепторы в норме и при патологии // ЖМЭИ. — 2005. — № 4. — С. 96–104.
6. Крылов В.Н. Фаготерапия с точки зрения генетики бактериофага: надежды, перспективы, проблемы безопасности, ограничения // Генетика. — 2001. — № 7. — С. 869–87.
7. Новахова Ж.Д., Буданов П.В., Стрижаков А.Н., Чурганова А.А. Современные возможности селективной антибактериальной терапии в акушерстве и гинекологии // Трудный пациент. — 2014. — № 12. — С. 36–39.
8. Падруль М.М., Меззи Халед, Олина А.А. Применение бактериофага в лечении хронического эндометрита. Материалы V Российского форума «Мать и дитя». М.: 2003; 287 с.
9. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии // Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск.: МАКМАХ, 2007. — 464 с.
10. Пушкарев А.М. Этиотропная терапия инфекции мочевых путей в послеоперационном периоде поливалентными бактериофагами: Автореф. дис. канд. мед.наук. – Уфа, 1999. 24 с.
11. Рафаельский В.В. Война с микробами: вторая жизнь антибиотиков // Урология сегодня. — 2013. — № 2(24). — С. 12–13.
12. Сидорова И.С., Белопольская Х.А. Современные способы лечения инфекции нижнего отдела половых путей у женщин // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2012. — № 4. — С. 4–10.
13. Трушков А.Г. Фагопрофилактика как метод предупреждения инфекционно-воспалительных осложнений при абдоминальном родоразрешении: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Пермь, 2003. – 21 с.
14. Цициашвили Г.И. К вопросу о применении бактериофага при пуэрперальных инфекционных заболеваниях: Акушерство и гинекология, 1940. — 12 с.

15. Шуршалина А.В. Роль хронического эндометрита в развитии патологии репродуктивной функции // Рос.мед. журнал. — 2007. — № 4. С. 25–27.
16. Докинз Р. Расширенный фенотип: длинная рука гена. — М.: Астрель, 2010. — 512 с.
17. Каттер Э., Бактериофаги. Биология и практическое применение / Э. Каттер, А. Сулаквелидзе. Пер. с англ. М.: Научный мир, 2012. — 640 с.
18. Сравнение фагоцитарной активности при антибиотико- и фаготерапии перитонита, вызванного *E. coli*: міжвузівська конференція молодих вчених та студентів [«Медицина третього тисячоліття»] — Харків: 15–16 січ. 2013р. / М-во охор. здор. України, Харк. націон.мед. ун-т. — Х.: Харк. націон.мед. ун-т, 2013. — 364 с.
19. Antibiotic resistance threats in the United States. CDC, 2013. — 114 p.
20. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. — Geneva: WHO, 2014. — 256 p.
21. Barzynska A., Funch P., Fedder J. et al. Morphology of human Fallopian tubes after infection with *Mycoplasma genitalium* and *Mycoplasma hominis*: in vitro organ culture study // Human Reprod. 2007. — Vol. 22(4). — P. 968–979.
22. Centers for disease control and prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010 // Morbidity and Mortality Weekly Report. 2010. — Vol. 59, № RR-12. — 110 p.
23. Haggerty C.L., Taylor B.D. *Mycoplasma genitalium*: an emerging cause of pelvic inflammatory disease // Infectious Diseases Obstetrics Gynecol. 2011. — Vol. 11. — P. 9.
24. Hillis S.D., Joesoef R., Marchbanks P.A. et al. Delayed care of pelvic inflammatory disease is a risk factor for impaired fertility // Amer. J. Obstetrics Gynecol. 1993. — Vol. 168. — P. 1503–1509.
25. *In vitro* phagocytosis of methicillin resistant and methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* by human polymorphonuclear leucocytes: 14th International Congress of Immunology. Kobe, 22–27 of August 2010. — P. 88.
26. Ness R.B., Soper D.E., Holley R. L. et al. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the pelvic inflammatory disease evaluation and clinical health (PEACH) randomized trial // Amer. J. Obstetrics Gynecol. 2002. — Vol. 186(5). — P. 929–937.
27. Prangishvili D. Editorial: the 90th anniversary of «bacteriophage». Res Microbiol. 2007. — 158(7). — P. 551–552.
28. Ross J., Judlin P., Jensen J. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease, 2012. URL: www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2012/PID_Treatment_Guidelines-Europe2012v5.pdf.
29. Sulakvelidze A., Alavidze Z., Vorris J.G. Bacteriophage therapy (minireview). Antimicrob Agents Chemother. 2001. — 45(3). — P. 649–659.

30. Sweet R.L., Gibbs R.S. Pelvic inflammatory disease. //In: Infectious diseases of female genital tract. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2009. – P. 220–244.
31. Weber-Dabrowska B., Zimecki M., Mulczyk M., Gorski A. Effect of phage therapy on the turnover and function of peripheral neutrophils // Immunology and Medical. Microbiology. 2002. — Vol. 34, № 2. — P. 135–138.
32. Weber-Dabrowska B., Zimecki M., Mulczyk M. Effective phage therapy is associated with normalization of cytokine production by blood cell cultures // Arch. Immunol. Ther. Exp. — 2000. — Vol. 48, № 1. — P. 31–37.
33. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. Geneva: WHO, 2001. — 110 p.

Рецензенты:

Алексеев В.Б., д.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, г. Пермь;

Ракитина Ю.В., д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК ППС ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А.Вагнера. МЗ РФ, г. Пермь.