



Кошулько П.А. ✉, Серпухин Д.Д., Панов А.Е., Самарина Д.А., Якушкина Д.В., Лабзёнова М.Д., Дзейтова М.Ю., Мохова Т.А., Орлова Д.С., Поваляева С.Д., Асташкова Ю.Н., Баранова Д.О.

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия

Бактериофаги как альтернативный метод профилактики инфекционных осложнений кесарева сечения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Кошулько П.А., Самарина Д.А., Орлова Д.С.; сбор и обработка материала – Панов А.Е., Серпухин Д.Д., Якушкина Д.В.; статистическая обработка данных – Дзейтова М.Ю., Мохова Т.А., Орлова Д.С.; написание текста – Кошулько П.А., Лабзёнова М.Д., Асташкова Ю.Н.; редактирование – Кошулько П.А., Самарина Д.А., Баранова Д.О.

Подана: 26.02.2024

Принята: 15.04.2024

Контакты: nikolconnik@gmail.com

Резюме

Цель исследования. Доказать возможность применения бактериофагов наравне с антибиотиками в профилактике инфекционных осложнений кесарева сечения.

Материалы и методы. В исследование вошли 240 пациенток, которые составили две группы: 1-я (основная) группа была представлена 108 женщинами, у которых в качестве профилактики использовался пиобактериофаг, а во 2-ю группу (группу сравнения) вошли остальные 132 пациентки, у которых в качестве профилактики применялся цефазолин. Микрофлору влагалища исследовали микроскопическим (с посевом на чувствительность к антибиотикам и бактериофагам, выполнялся диско-диффузионным методом), бактериологическими методами и методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. При анализе исходов кесарева сечения были получены следующие данные: нормальное течение послеоперационного периода отмечалось у 96% пациенток из основной группы и 87% пациенток группы сравнения, послеродовый эндометрит – у 5% пациенток основной группы и 13% – группы сравнения. Основными микроорганизмами у пациенток с послеродовым эндометритом оказались *S. epidermidis*, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *E. coli* и *Candida* spp. В основной группе исследования у всех пациенток была обнаружена *Candida* spp., у 2 пациенток в количестве 10^4 , а у 3 пациенток – 10^5 . В группе сравнения ситуация оказалась следующей: *S. epidermidis* и *Streptococcus* spp. – у 2 пациенток в количестве 10^4 и 10^5 , *Enterococcus* spp. – у 4 пациенток в количестве 10^6 и у одной пациентки в количестве 10^5 , *E. coli* – у 5 пациенток в количестве 10^6 и у 3 пациенток в количестве 10^5 . В основной группе 100% пациенток с послеродовым эндометритом оказались не чувствительны к проводимой ранее профилактике. В группе сравнения 52,94% пациенток оказались не чувствительны к проводимой профилактике.

Заключение. На основании данных исследования была доказана возможность применения бактериофагов наравне с антибиотиками в профилактике инфекционных осложнений кесарева сечения. Нами была выяснена одна из проблем неэффективности профилактики осложнений кесарева сечения как бактериофагами, так и антибиотиками, заключающаяся в резистентности микроорганизмов к используемым препаратам.

Ключевые слова: пиобактериофаг, цефазолин, послеродовый эндометрит, тазовые перитонеальные спайки, кесарево сечение

Koshulko P. , Serpukhin D., Panov A., Samarina D., Yakushkina D., Labzenkova M., Dzeytova M., Mokhova T., Orlova D., Povalyaeva S., Astashkova J., Baranova D.
Ryazan State Medical University named after Acad. I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

Bacteriophages as an Alternative Method for Preventing Infectious Complications of Cesarean Section

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design – Koshulko P., Samarina D., Orlova D.; collection and processing of material – Panov A., Serpukhin D., Yakushkina D.; statistical data processing – Dzeytova M., Mokhova T., Povalyaeva S.; text writing – Koshulko P., Labzenkova M., Astashkova J.; editing – Koshulko P., Samarina D., Baranova D.

Submitted: 26.02.2024

Accepted: 15.04.2024

Contacts: nikolconnik@gmail.com

Abstract

Purpose of the study. To demonstrate the feasibility of using bacteriophages alongside antibiotics in preventing infectious complications of cesarean section.

Materials and methods. The study included 240 patients who were divided into two groups: the first group (the main group) consisted of 108 women who received pyobacteriophage as prophylaxis. The second group (the comparison group) comprised the remaining 132 patients who received cefazolin for prophylaxis. Vaginal flora was examined using microscopic methods (with seeding for sensitivity to antibiotics and bacteriophages, performed by disc diffusion), bacteriological methods, and quantitative real-time polymerase chain reaction.

Results. Upon analysis of the outcomes of cesarean section, the following data were obtained: normal postoperative course was observed in 96% of patients in the main group and 87% in the comparison group, while postpartum endometritis occurred in 5% of patients in the main group and 13% in the comparison group. The main microorganisms identified in patients with postpartum endometritis were *S. epidermidis*, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *E. coli*, and *Candida* spp. In the main study group, *Candida* spp. was detected in all patients, with 2 patients having a count of 10^4 and 3 patients with a count of 10^5 . In the comparison group, the situation was as follows: *S. epidermidis* and *Streptococcus* spp. were found in 2 patients with counts of 10^4 and 10^5 , *Enterococcus* spp. was found in 4 patients with a count of 10^6 and in one patient with a count of 10^5 , *E. coli*

was found in 5 patients with a count of 10^6 and in 3 patients with a count of 10^5 . In the main group, 100% of patients with postpartum endometritis were found to be resistant to the previously conducted prophylaxis. In the comparison group, 52.94% of patients were resistant to the prophylaxis being administered.

Conclusion. Based on the study findings, the possibility of using bacteriophages alongside antibiotics in preventing infectious complications of cesarean section has been demonstrated. We have identified one of the problems of the ineffectiveness of cesarean section complication prophylaxis, both with bacteriophages and antibiotics, which lies in the resistance of microorganisms to the drugs used.

Keywords: pyobacteriophage, cefazolin, postpartum endometritis, pelvic peritoneal adhesions, cesarean section

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время кесарево сечение является обыденным методом абдоминального родоразрешения, но, несмотря на это, велик риск различных послеоперационных осложнений, обусловленных сложностью данного операционного вмешательства [3].

Ведущую роль в осложнениях после кесарева сечения играют гнойно-воспалительные заболевания. Как правило, в этиологии данных заболеваний лежат не одиночные возбудители, а их ассоциации, что затрудняет выбор дальнейшей лечебной тактики и процесс выздоровления каждой конкретной пациентки [1, 2].

Несмотря на то что этиопатогенез послеоперационных осложнений изучен, современных методов антибиотикопрофилактики недостаточно для того, чтобы полностью искоренить данную проблему. Это связано с нерациональным назначением антибиотиков в лечении тех или иных заболеваний и с развитием антибиотикорезистентности в дальнейшем [4, 5].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Доказать возможность применения бактериофагов наравне с антибиотиками в профилактике инфекционных осложнений кесарева сечения.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 240 беременных, перенесших кесарево сечение в плановом порядке. Данные пациентки были разделены нами на 2 группы. Для пациенток из основной группы (108 пациенток) в качестве средства профилактики осложнений применялся поливалентный пиобактериофаг, который выпускается в стерильных флаконах, содержащих в себе стерильные очищенные фильтраты фаголизатов бактерий *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Proteus* (*P. vulgaris*, *P. mirabilis*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, энтеропатогенных *Escherichia coli* (с активностью по Аппельману – не менее 10^{-5}) – до 1 мл. Для другой группы – группы сравнения (132 пациентки) – в качестве профилактики был назначен антибактериальный препарат из группы цефалоспоринов – цефазолин.

Из кандидаток в группы исследования были исключены пациентки с экстренным кесаревым сечением, острыми инфекционными заболеваниями во время

беременности, половыми инфекциями во время беременности и преждевременным излитием околоплодных вод.

Проведение данного исследования было одобрено местным этическим комитетом. Также каждой из пациенток была предоставлена исчерпывающая информация об этапах данного исследования, всех возможных рисках и осложнениях. От каждой пациентки, участвующей в исследовании, было получено информированное согласие в письменном виде.

Данное исследование проводилось на базе двух учреждений: государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница № 8» и Городского клинического родильного дома № 1.

Пациенткам из основной группы во время кесарева сечения производили орошение полости матки, после извлечения плода, 30–40 мл пиобактериофага, затем орошался шов передней брюшной стенки 15 мл препарата, а по окончании операции также 15 мл производилась санация влагалища. Пациенткам же группы сравнения за 60 минут до операции внутривенно вводился 1 грамм цефазолина.

Пациентки с послеродовым эндометритом поступали в стационар на 7–15-е сутки после кесарева сечения с жалобами на боли внизу живота, повышение температуры тела свыше 37,5°, гнойные выделения.

Для оценки микрофлоры влагалища пациенток с послеродовым эндометритом было проведено ее микроскопическое (с посевом на чувствительность к антибиотикам и бактериофагам, выполнялось диско-диффузионным методом), бактериологическое и молекулярно-генетическое исследование посредством количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Для статистического анализа полученных результатов исследования использовались программы: Microsoft Excel for MAC ver. 16.24 (ID 02984-001-000001), StatSoft Statistica 13.0 (номер лицензии – JPZ811I521319AR25ACD-W, США).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием: проверки данных на нормальность распределения, числовых характеристик вариационного ряда. Для оценки статистической значимости различий между сравниваемыми группами применялись параметрические критерии Стьюдента (для двух групп), однофакторный дисперсионный анализ (с апостериорными сравнениями по Стьюденту – Ньюману – Кюлзу) и непараметрические методы Манна – Уитни и Краскала – Уоллиса (для множественных сравнений). Уровень статистической значимости (p) принимался равным при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки, включенные в исследование, не имели различий по антропометрическим, возрастным показателям и показателям акушерско-гинекологического анамнеза, что отражено в табл. 1 и 2.

При анализе случаев инфекционно-воспалительных заболеваний до беременности у пациенток исследования статистически значимых различий между группами выявлено не было, что представлено в табл. 3.

При анализе причин кесарева сечения не было обнаружено статистически значимых различий между основной группой и группой сравнения, что представлено в табл. 4.

Таблица 1
Антропометрические и возрастные показатели
Table 1
Anthropometric and age indicators

Показатели	Основная группа	Группа сравнения	p
Возраст	31,07±3,2	29,73±2,83	>0,05
Масса	66,6±11,05	68,86±13,2	>0,05
Рост	164,6±6,27	163,7±8,94	>0,05

Таблица 2
Показатели акушерско-гинекологического анамнеза
Table 2
Indicators of obstetric and gynecological history

Группа	Количество беременностей	Количество родов	Количество медицинских аборт	Количество несостоявшихся выкидышей	Количество полных абортов	Количество неполных абортов
Основная	3,95±2,9	2,48±1,1	2,07±0,92	1,95±0,52	1,89	1,71
Сравнения	3,42±2,43	2,12±1,06	2,58±1,22	1,68±0,6	1,74	2,1
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Таблица 3
Количество исследуемых с инфекционно-воспалительными заболеваниями до беременности в анамнезе, n (%)
Table 3
Number of patients with infectious-inflammatory diseases in their medical history before pregnancy, n (%)

Инфекционно-воспалительные заболевания	Основная группа	Группа сравнения	p
Наличие заболеваний	15 (14%)	22 (17%)	0,679
Отсутствие заболеваний	93 (86%)	110 (83%)	0,679

Таблица 4
Причины планового кесарева сечения, n (%)
Table 4
Reasons for elective cesarean section, n (%)

Причины планового кесарева сечения	Основная группа	Группа сравнения	p
Рубец на матке	37 (34%)	40 (30%)	0,607
Экстрагенитальная патология	34 (31%)	38 (29%)	0,755
Плацентарная недостаточность	16 (15%)	24 (18%)	0,601
Узкий таз	6 (6%)	10 (8%)	0,715
Тазовое предлежание плода	15 (14%)	20 (15%)	0,927

При анализе исходов кесарева сечения были получены следующие данные: нормальное течение послеоперационного периода отмечалось у 96% пациенток из основной группы и 87% пациенток группы сравнения, послеродовый эндометрит – у 5% пациенток основной группы и 13% группы сравнения. Различия между исследуемыми группами статистически значимы, что указано в табл. 5.

Нами было рассчитано отношение шансов (OR) (табл. 6) по формуле: $OR = (A \times D) / (B \times C) = (5 \times 115) / (103 \times 17) = 0,328$. Значение нижней границы, рассчитанной по указанной формуле, составило 0,117, а верхней – 0,922. Таким образом, исследование



Таблица 5
Исходы кесарева сечения, n (%)
Table 5
Outcomes of cesarean section, n (%)

Исходы кесарева сечения	Основная группа	Группа сравнения	p
Норма	103 (96%)	115 (87%)	0,048
Послеродовый эндометрит	5 (4%)	17 (13%)	0,048

Таблица 6
Шансы возникновения послеродового эндометрита в исследуемых группах
Table 6
The odds of developing postpartum endometritis in the study groups

	Послеродовой эндометрит диагностирован	Послеродовой эндометрит не диагностирован	Всего
Основная группа	5 (A)	103 (B)	108
Группа сравнения	17 (C)	115 (D)	132
Всего	22	218	240

показало, что шансы невынашивания беременности в основной группе в 0,328 раза выше, чем среди женщин в группе сравнения.

Основными микроорганизмами у пациенток с послеродовым эндометритом оказались *S. epidermidis*, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *E. coli* и *Candida* spp. В основной группе исследования у всех пациенток была обнаружена *Candida* spp., у 2 пациенток – в количестве 10^4 , а у 3 пациенток – 10^5 . В группе сравнения ситуация оказалась следующей: *S. epidermidis* и *Streptococcus* spp. – у 2 пациенток в количестве 10^4 и 10^5 , *Enterococcus* spp. – у 4 пациенток в количестве 10^6 и у одной пациентки

Таблица 7
Микроорганизмы и их количество при послеродовом эндометрите в исследуемых группах, n (%)
Table 7
Microorganisms and their quantity in postpartum endometritis among the study groups, n (%)

Условно-патогенные микроорганизмы	Основная группа	Группа сравнения
<i>S. epidermidis</i>	0	2 (11,76%): 1 (10^5), 1 (10^4)
<i>Streptococcus</i> spp.	0	2 (11,76%): 1 (10^5), 1 (10^4)
<i>Enterococcus</i> spp.	0	5 (29,42%): 4 (10^6), 1 (10^5)
<i>E. coli</i>	0	8 (47,06%): 5 (10^6), 3 (10^5)
<i>Candida</i> spp.	5 (100%): 3 (10^5), 2 (10^4)	0

Таблица 8
Оценка чувствительности микроорганизмов к проводимой профилактике при послеродовом эндометрите в исследуемых группах, n (%)
Table 8
Assessment of microorganisms' sensitivity to the conducted prophylaxis for postpartum endometritis in the study groups, n (%)

Чувствительность	Основная группа	Группа сравнения
Чувствительны	0 (0%)	8 (47,06%)
Не чувствительны	5 (100%)	9 (52,94%)

в количестве 10^5 , E. coli – у 5 пациенток в количестве 10^6 и у 3 пациенток в количестве 10^5 , что отражено в табл. 7.

Мы также оценили чувствительность микроорганизмов исследуемых пациенток с послеродовым эндометритом к проводимой им профилактике. Оказалось, что в основной группе 100% пациенток с послеродовым эндометритом оказались не чувствительны к проводимой ранее профилактике. В группе сравнения 52,94% пациенток оказались не чувствительны к проводимой профилактике, что отражено в табл. 8.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании данных исследования была доказана возможность применения бактериофагов наравне с антибиотиками в профилактике инфекционных осложнений кесарева сечения. Нами была выяснена одна из проблем неэффективности профилактики осложнений кесарева сечения как бактериофагами, так и антибиотиками, заключающаяся в резистентности микроорганизмов к используемым препаратам.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mazhidova Z.Sh., Musin I.I., Yashchuk A.G. Obstetric predictors of purulent-septic diseases after caesarean section. *Mat' i Ditya v Kuzbasse*. 2023;93(2):26–29. (in Russian)
2. Kudryashova K.V., Yashchuk A.G., Musin I.I. Possible complications during repeat caesarean section and their prevention. *Evrasijskij soyuz uchenykh*. 2021;11(1):28–32. (in Russian)
3. Gulomova R.I., Alizhonova Sh.T. Peculiarities of caesarean section operation at the present stage. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2023;63(6):66–69. (in Russian)
4. Krylov K.Yu., Ruhlyada N.N., Biryukova E.I. Prevention and treatment of wound infections after caesarean section. *Vestnik hirurgii*. 2022;181(5):70–76. (in Russian)
5. Sidorova T.A., Martynov S.A. Risk factors and mechanisms of formation of uterine scar defects after caesarean section surgery. *Ginekologiya*. 2022;24(1):11–17. (in Russian)