



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.3.006>
УДК 618.3



Кошулько П.А. ✉, Анисин Д.М., Томилина Е.Г., Голышева С.В., Власова В.Е., Трошина А.А., Мишина А.Р., Корнев С.А., Корнева Е.А., Аллахвердиева Г.Н., Ялхароева Р.М., Гриднев И.Д., Грибкова Е.Р., Матюшонок Е.Г., Антипова Е.С., Кульнева А.А., Курносов А.А. Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия

Бактериофаговая терапия вагинальной инфекции при беременности как способ ее благоприятного исхода

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – П.А. Кошулько, С.А. Корнев; сбор и обработка материала – Е.Г. Томилина, С.В. Голышева, А.Р. Мишина, Р.М. Ялхароева, И.Д. Гриднев, Е.Р. Грибкова, Е.Г. Матюшонок, А.А. Кульнева, А.А. Курносов; статистическая обработка данных – В.Е. Власова, Е.С. Антипова; написание текста – Д.М. Анисин, Е.А. Корнева, Г.Н. Аллахвердиева; редактирование – П.А. Кошулько, А.А. Трошина, С.А. Корнев.

Подана: 01.04.2024

Принята: 03.06.2024

Контакты: nikolconnik@gmail.com

Резюме

Цель. Оценить исходы беременностей и родов при использовании бактериофагов в лечении вульвовагинитов.

Материалы и методы. В исследование вошли 300 беременных пациенток с вагинальной инфекцией, которые составили 2 группы: основная группа была представлена 150 пациентками, в лечении которых применяли бактериофаги (5 мл препарата на ватный тампон и во влагалище на 3 часа 2 раза в день 10 дней), соответствующие конкретному возбудителю, определенному с помощью посева, а в группу контроля вошло 150 пациенток, лечение которых проводилось с использованием свечей с хлоргексидином по 1 свече во влагалище 2 раза в день 10 дней. Микрофлору влагалища исследовали микроскопическим, бактериологическим методами и методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. После лечения по результатам анализа в основной группе исследования количество высеванной микрофлоры значительно снизилось по сравнению с контрольной группой. По количеству случаев возбудители в контрольной группе выстроились в следующем порядке: *Enterococcus* spp., *S. epidermidis*, *E. coli*, *Streptococcus* spp. и микст-инфекция (*S. aureus* + *Enterococcus* spp.); в основной группе: *Enterococcus* spp., *E. coli* и *S. epidermidis*, *Streptococcus* spp. и микст-инфекция (*S. aureus* + *Enterococcus* spp.). При анализе исходов беременности были обнаружены статистически значимые различия по показателям неполного и полного самопроизвольных аборт, неразвивающейся беременности и преждевременных родов. Оценка состояния плода с использованием шкалы Апгар также показала преимущество применения препаратов бактериофагов для лечения вагинальной инфекции при беременности в основной группе. При нормальных и преждевременных родах, кесаревом сечении между исследуемыми группами имеются статистически

значимые различия по бипариетальному размеру головки, лобно-затылочному размеру головки, окружности головки, длине бедренной кости, окружности груди, массе тела и длине тела плода. При анализе заболеваемости новорожденных было выяснено, что между исследуемыми группами имеются статистически значимые различия.

Заключение. На основании полученных данных исследования было доказано преимущество бактериофаговой терапии вульвовагинитов при беременности по сравнению со стандартными методами лечения. При применении препаратов бактериофагов исходы беременностей, а также состояние новорожденных оказались благоприятнее.

Ключевые слова: бактериофаги, вагинальная инфекция, беременность

Koshulko P. ✉, Anisin D., Tomilina E., Golysheva S., Vlasova V., Troshina A., Mishina A., Kornev S., Korneva E., Allahverdieva G., Yalkharoeva R., Gridnev I., Gribkova E., Matyushonok E., Antipova E., Galtseva S., Kulneva A., Kurnosov A.
Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Bacteriophage Therapy for Vaginal Infections Pregnancy as a Way of its Favorable Outcome

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design – P. Koshulko, K. Pyrikova, S. Kornev; collection and processing of material – E. Tomilina, S. Golysheva, A. Mishina, R. Yalkharoeva, I. Gridnev, E. Gribkova, E. Matyushonok, A. Kulneva, A. Kurnosov; statistical data processing – V. Vlasova, E. Antipova; text writing – D. Anisin, E. Korneva, G. Allahverdieva; editing – P. Koshulko, A. Troshina, S. Kornev.

Submitted: 01.04.2024

Accepted: 03.06.2024

Contacts: nikolconnik@gmail.com

Abstract

Purpose. Demonstrate the advantages of bacteriophage therapy for vaginal infection during pregnancy compared to standard treatment methods.

Materials and methods. The study included 300 pregnant patients with vaginal infection, divided into two groups: the main group comprised 150 patients who were treated with bacteriophages (5 ml of the preparation on a cotton swab inserted into the vagina for 3 hours twice a day for 10 days), targeting the specific pathogen identified through cultivation. The control group included 150 patients treated with chlorhexidine suppositories (1 suppository in the vagina twice a day for 10 days). Vaginal microflora was analyzed using microscopic, bacteriological methods, and quantitative real-time polymerase chain reaction.

Results. After treatment, the analysis results in the main study group showed a significant reduction in the quantity of cultured microflora compared to the control group. In terms of the prevalence of pathogens, the control group exhibited the following order: *Enterococcus* spp., *S. epidermidis*, *E. coli*, *Streptococcus* spp., and mixed infection (*S. aureus* + *Enterococcus* spp.); in the main group: *Enterococcus* spp., *E. coli*, *S. epidermidis*, *Streptococcus* spp., and mixed infection (*S. aureus* + *Enterococcus* spp.). When analyzing

pregnancy outcomes, statistically significant differences were found in the rates of incomplete and complete spontaneous abortions, non-developing pregnancy and premature birth. Assessment of the fetal condition using the Apgar score also, in turn, showed the advantage of using bacteriophage preparations for the treatment of vaginal infections during pregnancy in the main group. In normal and premature births, cesarean section, there are statistically significant differences between the study groups in terms of biparietal head size, fronto-occipital head size, head circumference, femur length, chest circumference, body weight and fetal body length. When analyzing the incidence of newborns, it was found that there were statistically significant differences between the study groups.

Conclusion. Based on the study data, the advantage of bacteriophage therapy for vulvaginitis during pregnancy was proven compared to standard treatment methods. When using bacteriophage preparations, pregnancy outcomes, as well as the condition of newborns, turned out to be more favorable.

Keywords: bacteriophages, vaginal infection, pregnancy

■ ВВЕДЕНИЕ

Беременность является физиологическим процессом для организма женщины репродуктивного возраста, который должен заканчиваться нормальными родами, но, к сожалению, это не всегда бывает возможно.

Ранняя потеря беременности (в 1-м триместре) является актуальной проблемой отечественного здравоохранения, требующей поиска путей ее решения [4–6]. Одной из причин ранней потери беременности являются вагинальные инфекции, вызванные различными возбудителями [2]. Клиническая картина данного заболевания от возбудителя к возбудителю характеризуется схожими проявлениями (патологические выделения, повышение температуры, дискомфорт в области половых органов), выраженность которых зависит от агрессивности возбудителя в совокупности со своевременностью начала и эффективностью подобранного лечения.

Несмотря на то, что этиопатогенез вагинальных инфекций во время беременности изучен, данные заболевания с трудом поддаются терапии стандартными методами [2]. Это связано в первую очередь с ограниченным выбором препаратов, разрешенных для лечения данной патологии при беременности из-за доказанного негативного влияния остальных из них на развитие эмбриона. Также причинами могут являться наличие агрессивного и резистентного к назначенному лечению возбудителя, а также неверные рекомендации по применению того или иного препарата. Поэтому в настоящее время требуется поиск, исследование и анализ альтернативных методов лечения данной патологии для пролонгирования и благоприятного исхода беременности в дальнейшем.

Одним из таких альтернативных методов лечения данной патологии, по нашему мнению, являются бактериофаги [1, 3]. Бактериофаги (фаг – от греч. *phagos* – пожирающий) – группа вирусов, паразитирующих на бактериях. Препараты бактериофагов состоят из смеси стерильных фильтратов фаголизатов соответствующих бактерий, а антибактериальный эффект их обусловлен внедрением генома фага в бактериальную клетку с последующим его размножением и лизисом инфицированной клетки.

Таким образом, целью нашего исследования является наглядная демонстрация преимущества бактериофаговой терапии вагинальной инфекции при беременности по сравнению со стандартными методами лечения.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критериями включения в исследование были: наличие вагинальной инфекции, беременность 6 недель 2 дня.

Критериями исключения из исследования были: обострения хронических заболеваний во время беременности, ОРВИ во время беременности, нежеланная беременность, привычное невынашивание беременности, врожденные заболевания и пороки развития плода в предыдущих беременностях, преждевременные роды и кесарево сечение в анамнезе.

Проведение данного исследования было одобрено местным этическим комитетом.

Исследование проводилось на базе Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница № 8» и Городского клинического родильного дома № 1.

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 2 групп), однофакторный дисперсионный анализ (с апостериорными сравнениями по Стьюденту – Ньюману – Кюлзу) и непараметрические методы Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса (для множественных сравнений). Уровень статистической значимости (p) принимался равным при $p < 0,05$.

В исследование были включены 300 беременных с вагинальной инфекцией на сроке беременности 7–10 недель в возрасте 18–34 лет. Данные пациентки бы поделены на 2 группы: контрольную группу (150 исследуемых) и основную группу (150 исследуемых). У исследуемых обеих групп нет статистически значимых различий по антропометрическим, возрастным и акушерско-гинекологическим показателям, что представлено в табл. 1 и 2.

На начальном этапе исследования пациенткам обеих групп исследования для оценки микрофлоры влагалища было проведено ее микроскопическое,

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

Показатели	Контрольная группа	Основная группа	p
Возраст	32,29±2,78	31,73±3,12	>0,05
Масса	63,58±9,17	64,86±11,2	>0,05
Рост	166,13±5,54	164,79±3,94	>0,05



Таблица 2
Показатели акушерско-гинекологического анамнеза
Table 2
Obstetric and gynecological history indicators

Группа	Количество беременностей	Количество родов	Количество медицинских абортов	Количество несостоявшихся выкидышей	Количество полных абортов	Количество неполных абортов
Контрольная	2,63±1,57	2,12±1,1	1,77±0,76	1,57±0,55	1,57±0,37	1,39±0,27
Основная	2,98±1,23	2,75±1,59	1,91±0,88	1,79±0,72	1,35±0,19	1,78±0,53
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

бактериологическое и культуральное исследование посредством количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Нормальным микробиоценозом влагалища считали состояние, при котором в составе микрофлоры преобладали лактобактерии, а условно-патогенные микроорганизмы составляли <10⁴ КОЕ/мл по результатам культурального исследования. Диагноз нарушения микробиоценоза устанавливался на основании данных микроскопического, бактериологического исследований и при исследовании методом полимеразной цепной реакции с обнаружением условно-патогенных микроорганизмов в количестве >10⁴ КОЕ/мл и снижением количества лактобактерий (<10⁶ ГЭ/мл).

По результатам данного исследования вышло, что в контрольной и основной группах до лечения основным возбудителем по количеству случаев являлся *Enterococcus* spp. Далее в контрольной группе в порядке убывания идут *S. epidermidis*, микст-инфекция (*S. aureus* + *Enterococcus* spp.), *E. coli* и *Streptococcus* spp; в основной же группе – *S. epidermidis*, *E. coli*, *Streptococcus* spp. и микст-инфекция (*S. aureus* + *Enterococcus* spp.). Статистически значимых различий между исследуемыми группами нет, что отмечено в табл. 3.

Таблица 3
Спектр микробных культур, выделенных у основной и контрольных групп до лечения, n (%), Me (Q1; Q3) log. 10
Table 3
The spectrum of microbial cultures isolated from the main and control groups before treatment, n (%), Me (Q1; Q3) log. 10

Выделенные культуры	Контрольная группа		Основная группа		p
	Количество культуры	Количество Lactobacillus	Количество культуры	Количество Lactobacillus	
<i>S. epidermidis</i>	30 (20%): 5 (5; 6)	4 (3; 4)	36 (24%): 5 (5; 6,7)	4 (2,7; 4)	>0,05
<i>Streptococcus</i> spp.	22 (14,67%): 5 (4; 6)	4 (3; 5)	17 (11,33%): 5 (4; 6)	4 (3; 5)	>0,05
<i>Enterococcus</i> spp.	46 (30,67%): 5 (4; 6)	4 (3; 5)	52(34,67%): 5 (4; 6)	4 (3; 5)	>0,05
<i>E. coli</i>	25 (16,66%): 5 (5; 6)	4 (3; 4)	30 (20%): 5 (5; 6)	4 (3; 4)	>0,05
Микст-инфекция (<i>S. aureus</i> + <i>Enterococcus</i> spp.)	27 (18%): 5 (4,7; 6)	4 (3;5)	15 (10%): 5 (5; 7)	4 (2; 4)	>0,05

Таблица 4
Препараты бактериофагов основной группы в зависимости от выделенной культуры
Table 4
Bacteriophage preparations of the main group depending on the isolated culture

Выделенные культуры	Бактериофаги
S. epidermidis	Бактериофаг стрептококковый
Streptococcus spp.	Бактериофаг стрептококковый
Enterococcus spp.	Пиобактериофаг комплексный
E. coli	Пиобактериофаг комплексный
Микст-инфекция (S. aureus + Enterococcus spp.)	Интести-бактериофаг

В контрольной группе лечение проводилось с использованием свечей с хлоргексидином по 1 свече во влагалище 2 раза в день 10 дней. В основной же группе в качестве лечения применяли бактериофаги (5 мл препарата на ватный тампон и во влагалище на 3 часа 2 раза в день 10 дней), соответствующие конкретному возбудителю, определенному с помощью посева (табл. 4).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После лечения по результатам анализа в основной группе исследования количество высеванной микрофлоры значительно снизилось по сравнению с контрольной группой, что отражено в табл. 5. По количеству случаев возбудители в контрольной группе выстроились в следующем порядке: Enterococcus spp., S. epidermidis, E. coli, Streptococcus spp. и микст-инфекция (S. aureus + Enterococcus spp.); в основной группе: Enterococcus spp., E. coli и S. epidermidis, Streptococcus spp. и микст-инфекция (S. aureus + Enterococcus spp.). Полученные нами данные подтверждают преимущество применения бактериофагов в качестве препаратов лечения вагинальной инфекции по сравнению со стандартными методами лечения.

Таблица 5
Спектр микробных культур, выделенных у основной и контрольной групп после лечения, n (%), Me (Q1; Q3) log. 10
Table 5
Spectrum of microbial cultures isolated from the main and control groups after treatment, n (%), Me (Q1; Q3) log. 10

Выделенные культуры	Контрольная группа		Основная группа		P
	Количество культур	Количество Lactobacillus	Количество культур	Количество Lactobacillus	
S. epidermidis	11 (22%): 6 (5; 6)	3 (3; 4)	3 (25%): 6 (5; 6)	3 (3; 4)	<0,05
Streptococcus spp.	8 (16%): 6 (5; 6)	3 (3; 4)	1 (8,33%): 6 (6; 6)	3 (3; 3)	<0,05
Enterococcus spp.	14 (28%): 6 (5; 6)	3 (3; 4)	4 (33,34%): 6 (5,7; 6)	3 (3; 3,7)	<0,05
E. coli	9 (18%): 6 (5; 6)	3 (3; 4)	3 (25%): 6 (5; 6)	3 (3; 4)	<0,05
Микст-инфекция (S. aureus + Enterococcus spp.)	8 (16%): 6 (5; 6)	3 (3; 4)	1 (8,33%): 6 (6; 6)	3 (3; 3)	<0,05



Таблица 6
Исходы беременности, n (%)
Table 6
Pregnancy outcomes, n (%)

Исходы беременности	Контрольная группа	Основная группа	p
Нормальные роды	100 (66,66%)	138 (92%)	0,07
Неполный самопроизвольный аборт	10 (6,67%)	2 (1,33%)	0,02
Полный самопроизвольный аборт	9 (6%)	2 (1,33%)	0,03
Неразвивающаяся беременность	12 (8%)	2 (1,33%)	0,008
Преждевременные роды	9 (6%)	1 (0,67%)	0,01
Кесарево сечение	10 (6,67%)	5 (3,34%)	0,2

При анализе исходов беременности были обнаружены статистически значимые различия между основной и контрольной группами. Нами были получены данные о том, что между исследуемыми группами нет различий по показателям нормальных родов и кесарева сечения, а имеются различия по показателям неполного и полного самопроизвольных абортов, неразвивающейся беременности и преждевременных родов (табл. 6).

Оценка состояния плода с использованием шкалы Апгар также показала преимущество применения препаратов бактериофагов для лечения вагинальной инфекции при беременности в основной группе, что наглядно показано в табл. 7.

При анализе антропометрических показателей плода были получены следующие результаты: при нормальных и преждевременных родах, кесаревом сечении имеются статистически значимые различия между исследуемыми группами по бипариетальному размеру головки, лобно-затылочному размеру головки, окружности головки, длине бедренной кости, окружности груди, массы тела и длины тела, что наглядно показано в табл. 8.

Таблица 7
Оценка состояния плода, n
Table 7
Assessment of fetal condition, n

Исходы беременности	Оценка состояния плода (шкала Апгар)		p
	Контрольная группа	Основная группа	
Нормальные роды	9/10 баллов – 15	9/10 баллов – 48	0,0001
	8/9 баллов – 37	8/9 баллов – 71	0,004
	7/8 баллов – 26	7/8 баллов – 17	0,1
	6/7 баллов – 13	6/7 баллов – 1	0,001
	5/6 баллов – 9		
Преждевременные роды	6/7 баллов – 1	6/7 баллов – 1	0,5
	5/6 баллов – 6		
	4/5 баллов – 2		
Кесарево сечение	9/10 баллов – 1	9/10 баллов – 2	0,9
	8/9 баллов – 1	8/9 баллов – 3	0,6
	7/8 баллов – 5		
	6/7 баллов – 3		

Таблица 8
Антропометрические показатели плода в исследуемых группах, М±m
Table 8
Anthropometric indicators of the fetus in the study groups, M±m

Антропометрические показатели плода	Контрольная группа			Основная группа			
	Нормальные роды (1)	Преждевременные роды (2)	Кесарево сечение (3)	Нормальные роды (4)	Преждевременные роды (5)	Кесарево сечение (6)	P
Бипариетальный размер головки (мм)	89,7±1,2	74,3±0,9	83,5±0,3	99,3±0,6	86,2±0,8	89,4±0,7	p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₅ <0,05 p ₃₋₆ <0,05
Лобно-затылочный размер головки (мм)	108,7±1,3	99,6±1,2	109,4±0,6	114,3±0,4	108,5±0,9	112,1±1,4	p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₅ <0,05 p ₃₋₆ <0,05
Окружность головки (мм)	339,8±1,6	305,8±4,5	335,4±2,0	347,5±2,3	322,6±3,3	342,3±1,5	p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₅ <0,05 p ₃₋₆ <0,05
Длина бедренной кости (мм)	70,7±1,0	55,3±0,9	70,5±0,7	81,9±0,6	66,5±1,1	76,1±0,4	p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₅ <0,05 p ₃₋₆ <0,05
Окружность груди (мм)	329,4±3,1	297,0±5,9	321,6±3,7	343,8±4,4	309,3±2,5	332,0±2,5	p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₅ <0,05 p ₃₋₆ <0,05
Масса тела (г)	3156,73±159,3	2761,31±170,8	3097,31±163,4	3379±294,7	2983,45±185,6	3218,67±143,9	p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₅ <0,05 p ₃₋₆ <0,05
Длина тела (см)	49±1,9	45±1,1	47,1±1,2	52±2,3	46,5±0,6	48,2±0,8	p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₅ <0,05 p ₃₋₆ <0,05

Таблица 9
Показатели заболеваемости новорожденных, n (%)
Table 9
Neonatal morbidity rates, n (%)

Заболевания	Контрольная группа	Основная группа	p
Родовая травма	7 (5,88%)	2 (1,39%)	0,05
Врожденные пороки развития	5 (4,2%)	1 (0,69%)	0,06
Замедление роста и недостаточность питания	9 (7,56%)	1 (0,69%)	0,005
Внутриутробная гипоксия, асфиксия при родах	34 (28,57%)	19 (13,19%)	0,01
Респираторные нарушения у новорожденных, возникшие в перинатальном периоде	16 (13,45%)	7 (4,86%)	0,02
Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода	8 (6,72%)	1 (0,69%)	0,009
Неонатальная желтуха, обусловленная чрезмерным гемолизом и неуточненными причинами	10 (8,4%)	2 (1,39%)	0,009

При анализе заболеваемости новорожденных было выяснено, что между исследуемыми группами есть статистически значимые различия по показателям замедления роста и недостаточности питания; внутриутробной гипоксии, асфиксии в родах; респираторным нарушениям у новорожденных, возникшим в перинатальном периоде; инфекционным болезням, специфичным для перинатального периода;

неонатальной желтухе, обусловленной чрезмерным гемолизом и неуточненными причинами (табл. 9).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных данных исследования было доказано преимущество бактериофаговой терапии вульвовагинитов при беременности по сравнению со стандартными методами лечения. При применении препаратов бактериофагов исходы беременностей, а также состояние новорожденных оказались благоприятнее.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Belopol'skaya H.A., Sidorova I.S., Shahgireeva L.S., Belopol'skij A.A. Possibility of phage therapy for gynecological infections. *Difficult patient*. 2014;12(9):6–9. (in Russian)
2. Ahundova G.I., Pluzhnikova G.I., Shamhalova I.A. Causes of threatened miscarriage and pregnancy loss in the first trimester. *Reproductive health*. 2021;48(3):5–13. (in Russian)
3. Andreeva M.V., Neklyudova A.V., Kovaleva T.S. Bacteriophages in gynecology. Myth or modern reality? *Medicinal bulletin*. 2018;12(3):33–38. (in Russian)
4. Koshul'ko P.A., Kovalenko M.S., Abalenihina Yu.V., et al. Biochemical markers of non-developing pregnancy. *Reproduction problems*. 2021;27(6):138–142. (in Russian)
5. Koshul'ko P.A., Shevchenko A.A., Zajcev A.A., et al. Markers of incomplete miscarriage (incomplete spontaneous abortion). *Reproductive health. Eastern Europe*. 2023;13(5):481–488. (in Russian)
6. Koshul'ko P.A., Denisov S.N., Lamzov S.V. Biochemical markers of complete miscarriage (complete spontaneous abortion). *Reproductive health. Eastern Europe*. 2023;13(5):489–495. (in Russian)