

ХИРУРГИЯ / SURGERY

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.138.68>

ФАГОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРИТОНИТА

Научная статья

Иванов Ф.В.^{1,*}, Гумилевский Б.Ю.², Котив Б.Н.³¹ORCID : 0009-0006-5923-2123;²ORCID : 0000-0001-8755-2219;³ORCID : 0000-0001-7537-1218;^{1,2,3} Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (felache3[at]yandex.ru)

Аннотация

Актуальные возбудители абдоминальных хирургических инфекций характеризуются высокой резистентностью к современным антибактериальным препаратам, что побуждает к поиску и применению альтернативных способов антимикробного воздействия. Цель исследования – оценить клинический эффект от фаготерапии в составе комплексного антимикробного лечения пациентов с вторичным распространенным перитонитом. *Материалы и методы.* Результаты лечения 89 пациентов с вторичным распространенным перитонитом. Группы пациентов сопоставимы по тяжести состояния и сложности перенесенного оперативного лечения. В основной группе пациентов (n=41) комплексное лечение было дополнено назначением поливалентных бактериофагов (Секстафаг), которые применяли местно, перорально или через энтеральный зонд по 20 мл 3 раза в день. Контрольная группа (n=48) в качестве антимикробного лечения получала только антибактериальные препараты. Оценивалась динамика течения воспалительного процесса, смена структуры микробиологического пейзажа и исходы лечения. *Основные результаты.* При наличии чувствительности микрофлоры пациентов к бактериофагам назначение антибиотиков в сочетании с фаготерапией позволяет ускорить нормализацию лейкоцитоза, температурной реакции и продолжительность антибактериальной терапии в среднем на 3 суток. *Вывод.* Назначение бактериофагов в составе комплексного антимикробного лечения пациентов с вторичным распространенным перитонитом способствует ускорению купирования воспалительного процесса, снижению продолжительности и потребности в замене антибактериальной терапии в ходе лечения.

Ключевые слова: возбудители хирургических инфекций, антимикробная терапия, резистентность к антибиотикам, фаготерапия, поливалентные бактериофаги.

PHAGOTHERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF PERITONITIS

Research article

Ivanov F.V.^{1,*}, Gumilevskii B.Y.², Kotiv B.N.³¹ORCID : 0009-0006-5923-2123;²ORCID : 0000-0001-8755-2219;³ORCID : 0000-0001-7537-1218;^{1,2,3} Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russian Federation

* Corresponding author (felache3[at]yandex.ru)

Abstract

Relevant pathogens of abdominal surgical infections are characterized by high resistance to modern antibacterial drugs, which prompts the search for and application of alternative methods of antimicrobial action. *The aim of the study* was to evaluate the clinical effect of phagotherapy as a part of complex antimicrobial treatment of patients with secondary disseminated peritonitis. *Materials and methods.* The results of treatment of 89 patients with secondary widespread peritonitis. The groups of patients were comparable by the severity of the condition and complexity of the undergone operative treatment. In the main group of patients (n=41) the complex treatment was supplemented with the administration of polyvalent bacteriophages (Sextaphag), which were used locally, orally or through enteral tube 20 ml 3 times a day. The control group (n=48) received only antibacterial drugs as antimicrobial treatment. The dynamics of the course of inflammatory process, change of microbiological landscape structure and treatment outcomes were evaluated. *Main results.* In the presence of sensitivity of patients' microflora to bacteriophages, the prescription of antibiotics in combination with phagotherapy allows to accelerate the normalization of leukocytosis, temperature reaction and duration of antibacterial therapy on average by 3 days. *Conclusion.* Administration of bacteriophages as a part of complex antimicrobial treatment of patients with secondary widespread peritonitis promotes acceleration of inflammatory process control, reduction of duration and need for replacement of antibacterial therapy in the course of treatment.

Keywords: surgical pathogens, antimicrobial therapy, antibiotic resistance, phage therapy, polyvalent bacteriophages.

Введение

Основными возбудителями хирургических инфекций является группа бактерий «ESKAPE»: *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.* [1]. Эти микроорганизмы характеризуются высокой мультирезистентностью и панрезистентностью к антибактериальным препаратам [2]. Несмотря на то, что антибиотики являются жизненно важными лекарственными препаратами для этой категории пациентов, в последнее время

эффективность их применения снижается в связи с распространением антибиотикорезистентности у микроорганизмов [3]. Многочисленные исследования свидетельствуют о наличии узкого спектра антибактериальных препаратов для эффективной терапии, что диктует необходимость применения других способов противодействия возбудителям хирургических инфекций. Одним из таких способов является применение бактериофагов [2].

Цель исследования – оценить клинический эффект от фаготерапии в составе комплексного антимикробного лечения пациентов с вторичным распространенным перитонитом.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 89 пациентов обоего пола в возрасте от 18 лет и старше с вторичным распространенным перитонитом проходивших лечение в специализированных хирургических стационарах г. Санкт-Петербурга. Критерии включения в исследование: вторичный распространенный перитонит; устраненный в ходе операции первичный источник перитонита; наличие данных о возбудителях инфекции. Критерии исключения из исследования: крайняя тяжесть состояния больного (рефрактерный инфекционно-токсический шок); проведение противоопухолевой химиотерапии, лучевой и иммунодепрессивной терапии. В основной проспективной группе пациентов (n=41) комплексное антимикробное лечение было дополнено назначением фаготерапии (ФГТ) в виде препарата «Секстафаг», которые применяли перорально или через энтеральный зонд по 20 мл 3 раза в день. Контрольная ретроспективная группа (n=48) в качестве антимикробного лечения получала только антибактериальную терапию (АБТ). Группы пациентов были сопоставимы по степени тяжести состояния (оценивалась по шкале АРАСНЕ II) и распространенности воспалительного процесса в брюшной полости (оценивалась с помощью Мангеймского индекса перитонита). Клиническая эффективность ФГТ оценивалась по динамике купирования воспалительного процесса и по изменению структуры микробиологического пейзажа в первые 7 суток лечения. Микробиологический мониторинг инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи проводили с соблюдением регламентированных принципов [4]. Оценку фагочувствительности выделенных штаммов и ФГТ проводили в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [5]. Статистическая обработка данных проведена с применением методик, рекомендуемых для медицинских исследований [6].

Основные результаты

Оценка этиологической структуры возбудителей абдоминальных хирургических инфекций показала, что из 395 штаммов микроорганизмов, полученных от пациентов с перитонитом, 271 (68,6%) штамм обладал чувствительностью к ФГТ. Выявлено 304 (76,9%) штаммов грамотрицательных и 91 (23,1%) штаммов грамположительных бактерий. Доля чувствительных к ФГТ штаммов *K. pneumoniae* составила 82%, а *S. aureus* – 50%.

Сформированы 2 группы пациентов сопоставимых по степени тяжести перитонита с выявленной микрофлорой чувствительной к ФГТ. Основная группа пациентов (n=41) получала комбинированную антимикробную терапию в виде сочетания АБТ и ФГТ. Контрольная группа пациентов (n=48) получала только АБТ (таб. 1).

Таблица 1 - Динамика микробиологического спектра

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.138.68.1>

Возбудители абдоминально-хирургической инфекции	Число выявленных штаммов								P
	Основная группа «АБТ+ФГТ» (n=41)				Контрольная группа «АБТ» (n=48)				
	в начале лечения		на 7 сутки		в начале лечения		на 7 сутки		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<i>K. pneumoniae</i>	15	36,6	5	12,2	18	37,5	11*	22,9*	0,04
<i>S. aureus</i>	19	46,4	6	14,6	22	45,8	13*	27*	0,04
Микст ГОБ / ГПБ	7	17	2	4,87	8	16,7	5	10,4	0,36

Примечание: число штаммов; сопоставлено число выявленных штаммов на 7 сутки лечения

В начале лечения частота встречаемости возбудителей хирургических инфекций в обеих группах была сопоставима. На 7-е сутки лечения в основной группе выявлено статистически значимо меньшее число всех штаммов возбудителей хирургических инфекций (p=0,04).

У пациентов с перитонитом при назначении комбинированной антимикробной терапии среднее время нормализации уровня лейкоцитов составило 6,2 [4,75; 7,25] суток против 9,2 [7,75; 11,5] суток у пациентов,

получавших только АБТ ($p=0,01$). Также при назначении комбинированной антимикробной терапии сократилось время нормализации температурной реакции с 11,3 [9,5; 13] суток у пациентов, получавших АБТ до 8,2 [7,25; 9,25] суток у пациентов, получавших АБТ и ФГТ ($p=0,01$). Отмечена тенденция к более раннему прекращению оттока отделяемого по дренажам ($p=0,15$).

Применение ФГТ повлияло на характер этиотропной терапии. Применение комплексной антимикробной терапии позволило снизить длительность АБТ с 10,3 [8,75; 12,25] суток у пациентов, получавших АБТ в сочетании с ФГТ до 7,1 [6,75; 8,25] суток у пациентов, получавших только АБТ ($p=0,01$). Назначение комплексной антимикробной терапии позволило снизить потребность в смене АБТ в процессе лечения ($p=0,03$) (табл. 2).

Таблица 2 - Клиническое течение абдоминальной хирургической инфекции

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.138.68.2>

Критерии сравнения	Группы пациентов		p	
	Основная группа «АБТ+ФГТ», n=41	Контрольная группа «АБТ», n=48		
Скорость купирования воспалительной реакции, сутки				
Лейкоциты $< 10 \times 10^9$ /л, сутки	6,2 [4,75; 7,25]	9,2 [7,75; 11,5]*	0,01	
Температура $\leq 37^\circ\text{C}$, сутки	8,2 [7,25; 9,25]	11,3 [9,5; 13]*	0,01	
Объём экссудата по дренажу ≤ 50 мл/сутки, сутки	4,9 [3,75; 6,25]	5,9 [5,0; 8,0]	0,15	
Характеристика антибактериальной терапии				
Длительность АБТ, сутки	n	7,1 [6,75; 8,25]	10,3 [8,75; 12,25]*	0,01
Количество пациентов со сменой АБТ в процессе лечения	n	13	29*	0,03
	%	31,7	60,4*	
Исходы лечения				
Выздоровление	n	38	43	0,35
	%	92,7	89,6	
Летальный исход	n	3	5	0,38
	%	7,3	10,4	

В группе пациентов, получавших комплексную антимикробную терапию, отмечена тенденция к меньшему числу неблагоприятных исходов лечения (7,3%), чем среди больных, получавших только АБТ (10,4%).

Обсуждение

Широкая распространенность устойчивости к антибактериальным препаратам и необходимость поиска более безопасных альтернатив лечения инфекций актуализировали исследования по применению бактериофагов [7]. В поисках альтернативных стратегий профилактики и контроля бактериальной инфекции все чаще привлекает внимание ФГТ. Сторонники такой терапии выделяют несколько основных преимуществ, которые имеет ФГТ по сравнению с АБТ: специфичность, саморазмножение, способность к разрушению микробных биопленок и низкая токсичность [8]. Подтверждена клиническая эффективность применения ФГТ при лечении пациентов с острым деструктивным панкреатитом и панкреонекрозом, а также при инфекционных осложнениях в неотложной хирургии [9], [10]. Для улучшения антимикробного действия необходим постоянный мониторинг чувствительности микроорганизмов к препаратам бактериофагов и постоянное обновление препаратов для ФГТ к микрофлоре конкретного стационара или пациента [11].

Заключение

Среди микроорганизмов, выделенных от больных хирургического профиля, значительная часть штаммов обладает чувствительностью к бактериофагам. Применение бактериофагов в комплексе антимикробной терапии вторичного распространенного перитонита улучшает исходы лечения за счет ускорения купирования воспалительного процесса и сокращения продолжительности лечения. Современная антимикробная терапия хирургических инфекций должна быть основана на данных систематического микробиологического мониторинга и носить комплексный характер.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Гельфанд Б.Р. Абдоминальная хирургическая инфекция: Российские национальные рекомендации / Б.Р. Гельфанд, А.И. Кириенко, Н.Н. Хачатрян. — Москва: МИА, 2018. — 168 с.
2. Гумилевский Б.Ю. Инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи в хирургическом стационаре / Б.Ю. Гумилевский, Б.Н. Котив, Ф.В. Иванов [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. — 2022. — № 4. — С. 19-23. — DOI: 10.24412/2075-4094-2022-4-1-3.
3. Яковлев С.В. Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / С.В. Яковлев, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко [и др.] — М.: Перо, 2018. — 156 с.
4. Котив Б.Н. Микробиологический мониторинг инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи в военно-медицинских организациях Министерства обороны Российской Федерации (методические рекомендации) / Б.Н. Котив, Б.Ю. Гумилевский, Ф.В. Иванов [и др.] — Санкт-Петербург: ВМедА, 2023. — 56 с.
5. Асланов Б.И. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике. Методические рекомендации / Б.И. Асланов, Л.П. Зуева, Л.А. Кафтырева [и др.] — Москва, 2022. — 32 с.
6. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев. — СПб., 2011. — 317 с.
7. Álvarez A. Phage Therapy: Unexpected Drawbacks to Reach Hospitals / A. Álvarez, L. Fernández, B. Iglesias [et al.] // *Future Virol.* — 2019. — Vol. 14. — P. 779-782. — DOI: 10.2217/fvl-2019-0154.
8. Bourdin G. Coverage of Diarrhoea-associated Escherichia Coli Isolates from Different Origins with Two Types of Phage Cocktails / G. Bourdin, A. Navarro, S.A. Sarker [et al.] // *Microb Biotechnol.* — 2014. — № 7. — P. 165176. — DOI: 10.1111/1751-7915.12113.
9. Никулина В.П. Профилактическая и лечебная эффективность поливалентного пубактериофага в комплексной терапии острого деструктивного панкреатита / В.П. Никулина, З.М. Озова, М.А. Годков // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. — 2016. — Т. 16. — № 3. — С. 35-41.
10. Паршин Д.С. Результаты фаготерапии инфекционных осложнений в неотложной абдоминальной хирургии / Д.С. Паршин, М.А. Топчиев, С.Н. Пятаков [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. — 2022. — Т. 25. — № 2. — С. 72-80. — DOI: 10.37279/2070-8092-2022-25-2-72-80.
11. Перепанова Т.С. Терапевтическое применение бактериофагов: назад в будущее / Т.С. Перепанова, А.В. Казаченко, П.Л. Хазан // КМАХ. — 2021. — № 1. — С. 55-64. — DOI: 10.36488/cmasc.2021.1.55-64.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Gel'fand B.R. Abdominal'naja hirurgicheskaja infekcija: Rossijskie nacional'nye rekomendacii [Abdominal Surgical Infection: Russian national recommendations] / B.R. Gel'fand, A.I. Kirienko, N.N. Hachatrjan. — Moscow: MIA, 2018. — 168 p. [in Russian]
2. Gumilevskij B.Ju. Infekcija, svjazannaja s okazaniem medicinskoj pomoshhi v hirurgicheskom stacionare [Infection Associated with the Provision of Medical Care in a Surgical Hospital] / B.Ju. Gumilevskij, B.N. Kotiv, F.V. Ivanov [et al.] // *Vestnik novyh medicinskih tehnologij* [Bulletin of New Medical Technologies]. — 2022. — № 4. — P. 19-23. — DOI: 10.24412/2075-4094-2022-4-1-3. [in Russian]
3. Yakovlev S.V. Programma SKAT (Strategija Kontrolja Antimikrobnaj Terapii) pri okazanii stacionarnoj medicinskoj pomoshhi [The SCAT program (Antimicrobial Therapy Control Strategy) in the provision of inpatient medical care]: Russian clinical recommendations / S.V. Yakovlev, N.I. Briko, S.V. Sidorenko [et al.] — M.: Pero, 2018. — 156 p. [in Russian]
4. Kotiv B.N. Mikrobiologicheskij monitoring infekcii, svjazannoj s okazaniem medicinskoj pomoshhi v voenno-meditsinskih organizacijah Ministerstva obrony Rossijskoj Federacii (metodicheskie rekomendacii) [Microbiological monitoring of infection associated with the provision of medical care in military medical organizations of the Ministry of Defense of the Russian Federation (methodological recommendations)] / B.N. Kotiv, B.Ju. Gumilevskij, F.V. Ivanov [et al.] — Saint-Petersburg: VMedA, 2023. — 56 p. [in Russian]
5. Aslanov B.I. Racional'noe primenenie bakteriofagov v lechebnoj i protivopepidemicheskoj praktike. Metodicheskie rekomendacii [Rational Use of Bacteriophages in Therapeutic and Antiepidemic Practice: Federal clinical (methodological) recommendations] / B.I. Aslanov, L.P. Zueva, L.A. Kaftyreva [et al.] — Moscow, 2022. — 32 p. [in Russian]
6. Junkerov V.I. Matematiko-statisticheskaja obrabotka dannyh medicinskih issledovanij [Mathematical and Statistical Processing of Medical Research Data] / V.I. Junkerov, S.G. Grigor'ev, M.V. Rezvancev. — SPb., 2011. — 317 p. [in Russian]
7. Álvarez A. Phage Therapy: Unexpected Drawbacks to Reach Hospitals / A. Álvarez, L. Fernández, B. Iglesias [et al.] // *Future Virol.* — 2019. — Vol. 14. — P. 779-782. — DOI: 10.2217/fvl-2019-0154.
8. Bourdin G. Coverage of Diarrhoea-associated Escherichia Coli Isolates from Different Origins with Two Types of Phage Cocktails / G. Bourdin, A. Navarro, S.A. Sarker [et al.] // *Microb Biotechnol.* — 2014. — № 7. — P. 165176. — DOI: 10.1111/1751-7915.12113.

9. Nikulina V.P. Profilakticheskaja i lechebnaja jeffektivnost' polivalentnogo piobakteriofaga v kompleksnoj terapii ostrogo destruktivnogo pankreatita [Preventive and Curative Efficacy of Polyvalent Pyobacteriophage in the Complex Therapy of Acute Destructive Pancreatitis] / V.P. Nikulina, Z.M. Ozova, M.A. Godkov // Neotlozhnaja medicinskaja pomoshh'. Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo [Emergency Medical Care. N.V. Sklifosovsky Journal]. — 2016. — Vol. 16. — № 3. — P. 35-41. [in Russian]
10. Parshin D.S. Rezul'taty fagoterapii infekcionnyh oslozhnenij v neotlozhnoj abdominal'noj hirurgii [Results of Phage Therapy of Infectious Complications in Emergency Abdominal Surgery] / D.S. Parshin, M.A. Topchiev, S.N. Pjatakov [et al] // Tavriceskij mediko-biologicheskij vestnik [Tavricesky Medico-biological Bulletin]. — 2022. — Vol. 25. — № 2. — P. 72-80. — DOI: 10.37279/2070-8092-2022-25-2-72-80. [in Russian]
11. Perepanova T.S. Terapevticheskoe primenenie bakteriofagov: nazad v budushhee [Therapeutic Use of Bacteriophages: Back to the Future] / T.S. Perepanova, A.V. Kazachenko, P.L. Hazan // KMAH. — 2021. — № 1. — P. 55-64. — DOI: 10.36488/cmac.2021.1.55-64. [in Russian]