



О. Є. Каніковський,
С. В. Сандер,
С. І. Андросов,
О. Л. Маховський

Вінницький національний
медичний університет
ім. М. І. Пирогова

© Колектив авторів

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ БАКТЕРІОФАГІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ РАНОВОЇ ІНФЕКЦІЇ

Резюме. *Вступ.* Інфекція в загалі, і хірургічна (ранова) зокрема, являється однією з найбільш складних та найбільш актуальних проблем сьогодення. На початку ери антибіотиків здавалось, що відкритий клас протимікробних препаратів нарешті вирішить цю проблему. Але, через 20-30 років з'ясувалось, що мікроби мають дуже досконалу систему захисту від антибіотиків. Виникла проблема антибіотикорезистентності, зокрема поліантибіотикорезистентності. Збільшення разових і добових доз антибіотиків, розробка нових антибіотиків проблему не вирішило. Проте, все більш широке запровадження фагової терапії загрожує появою проблеми резистентності до бактеріофагів.

Мета — аналіз власного досвіду застосування фагової терапії та формулювання підходів до попередження бактеріофагорезистентності та мінімізації її наслідків. Матеріали і методи. Обстежено 14 пацієнтів з гнійними та некротичними формами ранової інфекції, у яких були великі дефекти шкіри та глибше розташованих тканин. В зв'язку із формуванням поліантибіотикорезистентної флори у даних пацієнтів розпочинали фагову терапію.

Результати та їх обговорення. Пацієнти тривалий час перебували у стаціонарі та отримували різні антибіотики. В наслідок цього відбувся відбір і формування поліантибіотикостійких штамів. На початку лікування рівень засіяності ($\lg$ КУО/см²) ранової поверхні у пацієнтів обох груп був ідентичним: ($9,2 \pm 0,2$) та ($9,1 \pm 0,2$). Впродовж 10 днів рівень засіяності знижувався: в основній групі — ($4,9 \pm 0,3$), в контрольній — ($6,8 \pm 0,3$). Зниження рівня засіяності нижче «критичного» в контрольній групі - лише у двох пацієнтів (18,1%), в основній — у 10 (78,9%) пацієнтів ($p < 0,05$). Перебіг ранового процесу у хворих основної групи був більш сприятливим: на півтори доби раніше з'являлись грануляції та майже на дві доби раніше рана очищувалась від змертвілих тканин, гною та фібрину. Між появою грануляцій та очищенням рани у хворих основної групи проходило в середньому 2,3 доби. Серед пацієнтів контрольної групи «перехідний» період тривав майже 3 дні, що на 30% більше. Висновок. Застосування полівалентних бактеріофагів є дієвим методом лікування ранової інфекції. Для запобігання розвитку резистентності до бактеріофагів їх клінічне застосування має бути чітко регламентованим і контрольованим. Його застосування потрібно обмежувати випадками важкого перебігу ранової інфекції. При відсутності очевидного клініко-бактеріологічного ефекту застосування бактеріофагу потрібно припинити і перейти на інші методи лікування (активна механічна та фізична антисептика).

Ключові слова: *ранова інфекція, бактеріофаги, фагова терапія*

Вступ

Інфекція в загалі, і хірургічна (ранова) зокрема, являється однією з найбільш складних та найбільш актуальних проблем сьогодення. На початку ери антибіотиків здавалось, що відкритий клас протимікробних препаратів нарешті вирішить цю проблему. Але, через 20-30 років з'ясувалось, що мікроби мають дуже доскона-

лу систему захисту від антибіотиків. Виникла проблема антибіотикорезистентності, зокрема поліантибіотикорезистентності. Збільшення разових і добових доз антибіотиків, розробка нових антибіотиків проблему не вирішило.

Понад 100 років тому були відкриті віруси бактерій та явище бактеріофагії. Лікувальне використання бактеріофагів (фагова терапія)

було дуже популярним в 1920-1930-і роки. Проте, широке впровадження в медичну практику антибіотиків спричинило падіння інтересу до лікувального застосування бактеріофагів. В останні 10-15 років фагову терапію знову розглядають як перспективний метод лікування бактеріальних інфекцій, що спроможний вирішити проблеми, які спричинені поширенням антибіотикорезистентних штамів [1-3].

Проте, все більш широке запровадження фагової терапії загрожує появою проблеми резистентності до бактеріофагів [4, 5].

Мета роботи

Аналіз власного досвіду застосування фагової терапії та формулювання підходів до попередження бактеріофагорезистентності та мінімізації її наслідків.

Матеріали і методи досліджень

Було обстежено 14 пацієнтів (57- 75 років) з гнійними та некротичними формами ранової інфекції, у яких були великі дефекти шкіри та глибше розташованих тканин. Жінок було — 8, чоловіків — 6. У всіх пацієнтів патологічний процес був локалізований на нижніх кінцівках.

З приводу ранової інфекції щодня проводили перев'язки з використанням різноманітних антисептиків. В зв'язку із формуванням поліантибіотикорезистентної флори у даних пацієнтів розпочинали фагову терапію. Для цього використовували препарат «Піофаг», який застосовували місцево (на ранову поверхню накладали серветки, що були просочені розчином «Піофагу»). Перед накладанням серветок із бактеріофагом рану ретельно промивали стерильним 0,9 % розчином натрію хлориду. Тривалість лікування складала 7–15 днів.

В контрольній групі (11 хворих) лікування проводили за традиційною методикою, яка відрізнялось тривалим місцевим застосуванням різних антисептиків.

Перебіг ранового процесу оцінювали на підставі динаміки очищення рани від змертвілих тканин, фібрину та гною, появи грануляцій, регресії болю та набряку тканин навколо рани. Проводили ідентифікацію ранової мікрофлори, визначали чутливість її до антибіотиків та ступінь засіяності рани.

Статистичну обробку проводили методом варіаційної статистики з використанням критерію Ст'юдента. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$, тобто при ймовірності помилки менше за 5%.

Результати досліджень та їх обговорення

Пацієнти тривалий час перебували у стаціонарі та отримували різноманітні антибіотики. В наслідок цього відбувся відбір і формування

поліантибіотикостійких штамів. У всіх випадках флора була стійка, як мінімум до п'яти антибіотиків. З ран висівали у вигляді монокультури або мікробних асоціацій *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*. При цитологічному дослідженні в мазках відбитках знаходили грамнегативні палички та грампозитивні коки (ймовірно анаероби роду *Bacterioides*, *Fusobacterium*, *Peptococcus* та *Peptostreptococcus* тощо).

Засіяність ранової поверхні досліджували на початку лікування та через 10 днів. На початку лікування рівень засіяності ($\lg$ КУО/см²) у пацієнтів основної і контрольної груп був ідентичним і становив відповідно ($9,2 \pm 0,2$) та ($9,1 \pm 0,2$). Впродовж 10 днів рівень засіяності знижувався. В основній групі він становив ($4,9 \pm 0,3$), в контрольній - ($6,8 \pm 0,3$). Відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$). Зниження рівня засіяності нижче «критичного» в контрольній групі відбулась лише у двох пацієнтів (18,1%), в основній групі - у 10 (78,9%) пацієнтів ($p < 0,05$). В одному випадку фагова терапія виявилась неефективною: у хворого прогресував гнійно-некротичний процес, зберігалась висока (10^7 КУО/см²) бактеріальна засіяність рани, висівалась *Pseudomonas aeruginosa*, в мазках-відбитках була присутня змішана кокково-паличкова флора.

Перебіг ранового процесу у хворих основної групи був більш сприятливим (табл. 1).

Таблиця 1
Порівняльна характеристика динаміки симптомів ранового процесу, дні

Симптоми ранового процесу	Основна група	Контрольна група
Поява грануляцій	$4,2 \pm 0,2$	$5,7 \pm 0,3^*$
Очищення рани від змертвілих тканин	$6,5 \pm 0,2$	$8,6 \pm 0,2^*$
Регресії болю	$4,7 \pm 0,2$	$6,9 \pm 0,2^*$
Регресії набряку	$10,3 \pm 0,3$	$13,1 \pm 0,3^*$

Примітка: * відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$).

Як бачимо з таблиці 1 у пацієнтів, які отримували фагову терапію, на півтори доби раніше з'являлись перші грануляції та майже на дві доби раніше рана очищувалась від змертвілих тканин, гною та фібрину. Між появою грануляцій та очищенням рани у хворих основної групи проходило в середньому 2,3 доби. Серед пацієнтів контрольної групи «перехідний» період тривав майже 3 дні, що на 30% більше.

Клінічний приклад. Хвора М., 75 років. Хворіє на цукровий діабет II типу. лімфостаз. Перенесла некротичну бешиху правої гомілки (рис. 1). Проведено некректомію та етапні аутодермопласитки розщеленими клаптями на тлі



проведення фагової терапії. Досягнуто повну епітелізацію дефекту ранової поверхні (рис. 2).



Рис. 1. Стан гомілки та стопи на початку лікування: змертвіла шкіра, клітковина та фасція, гній, набряк, лімфорея



Рис. 2. Загоєння рани: епітелізація дефекту м'яких тканин гомілки, зменшення набряку, відсутності лімфореї

Позитивний вплив застосування фагової терапії у комплексі лікувальних заходів при важких гнійних та некротичних форм ранової інфекції зумовлений тим, що при цьому в рані створюються умови, що є достатньо несприятливими для вегетації мікрофлори та успішне вирішується завдання деконтамінації ранової мікрофлори. Менш успішне лікування хворих контрольної групи (тривале застосування одного або декількох антимікробних агентів), як правило, спричиняється до адаптації мікрофлори до них, набуття резистентності, в тому числі до антисептиків [6-8].

Пригнічення мікрофлори в таких випадках відбувалось переважно за рахунок захисних чинників макроорганізму. Лікування, що проводилось, не в повній мірі вирішувало завдання

деконтамінації ранової мікрофлори та її пригнічення.

Сприятливий перебіг ранового процесу у хворих основної групи ми, у певній мірі, пов'язуємо із ефективною протимікробною дією поліфагу на полірезистентну флору. Як відомо 1 мл препарату містить специфічні бактеріофаги у концентрації не менше 10^{10} фагових часток до *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*. Бактеріофаги розмножуються всередині бактеріальної клітини та руйнують її шляхом лізису. Бактеріофаг активує фагоцитоз, підвищує активність нейтрофілів, що запобігає хронізації запального процесу. При цьому препарат не порушує стан нормальної мікрофлори (Інструкція «Піофаг бактеріофаг полівалентний»).

Ефективне пригнічення ранової флори сприяло купіруванню запалення, запобіганню його хронізації, очищенню ранової поверхні, створювало сприятливі умови для епітелізації, приживлення шкірного клаптя.

Цінним, з погляду поширеності поліантибіотико- та антисептикорезистентності, є дія бактеріофагу на структури-мішені бактеріальної клітини, які ще не мають ефективного захисту та протидії бактеріофагу [6-8].

Висновки

1. Застосування полівалентних бактеріофагів є дієвим методом лікування ранової інфекції.

2. Для запобігання розвитку резистентності до бактеріофагів їх клінічне застосування має бути чітко регламентованим і контрольованим. Його застосування потрібно обмежувати випадками важкого перебігу ранової інфекції.

3. За відсутності очевидного клініко-бактеріологічного ефекту застосування бактеріофагу потрібно припинити і перейти на інші методи лікування (активна механічна та фізична антисептика).

REFERENCES

1. McCallin S, Sacher JC, Zheng J, Chan BK. Current State of Compassionate Phage Therapy. *Viruses*. 2019 Apr 12;11(4):343. doi: 10.3390/v11040343.
2. Cisek AA, Dąbrowska I, Gregorczyk KP, Wyżewski Z. Phage Therapy in Bacterial Infections Treatment: One Hundred Years After the Discovery of Bacteriophages. *Curr Microbiol*. 2017 Feb;74(2):277-283. doi: 10.1007/s00284-016-1166-x. Epub 2016 Nov 28.
3. Liu K, Wang C, Zhou X, Guo X, Yang Yi, Liu W, et al. Bacteriophage therapy for drug-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024 Jan 31;14:1336821. doi: 10.3389/fcimb.2024.1336821. eCollection 2024.
4. Egido JE, Costa AR, Aparicio-Maldonado C, Haas P-J, Brouns SJJ. Mechanisms and clinical importance of bacteriophage resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2022 Feb 9;46(1):fuab048. doi: 10.1093/femsre/fuab048.
5. Oechslin F. Resistance Development to Bacteriophages Occurring during Bacteriophage Therapy *Viruses*. 2018 Jun 30;10(7): 351. doi: 10.3390/v10070351.
6. Mao X, Auer DL, Buchalla W, Hiller K-A, Maisch T, Hellwig E. et al. Cetylpyridinium Chloride: Mechanism of Action, Antimicrobial Efficacy in Biofilms, and Potential Risks of Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Jul 22; 64(8): e00576-20. doi: 10.1128/AAC.00576-20. Print 2020 Jul 22.
7. Souza C, Mota HF, Faria YV, Oliveira Cabral F, Oliveira DR, Oliveira Sant'Anna..., et al. Resistance to Antiseptics and Disinfectants of Planktonic and Biofilm-Associated Forms of *Corynebacterium striatum*. *Microb Drug Resist*. 2020 Dec;26(12):1546-1558. doi: 10.1089/mdr.2019.0124. Epub 2020 May 19.
8. Barreto R, Barrois B, Lambert J, Malhotra-Kumar S, Santos-Fernandes V, Monstrey S. Addressing the challenges in antisepsis: focus on povidone iodine. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Sep;56(3):106064. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106064. Epub 2020 Jun 26

EXPERIENCE IN THE USE
OF BACTERIOPHAGES
IN THE COMPLEX
TREATMENT OF WOUND
INFECTION

*O. E. Kanikovskiy,
S. V. Sander, S. I. Androsov,
O. L. Makhovskiy*

Summary. Infection in general, and surgical (wound) infection in particular, is one of the most complex and most urgent problems of our time. At the beginning of the antibiotic era, it seemed that the open class of antimicrobial drugs would finally solve this problem. But, after 20-30 years, it turned out that microbes have a very advanced system of protection against antibiotics. The problem of antibiotic resistance, in particular polyantibiotic resistance, arose. Increasing single and daily doses of antibiotics, the development of new antibiotics did not solve the problem. However, the increasingly widespread introduction of phage therapy threatens the emergence of the problem of resistance to bacteriophages.

The aim is to analyze one's own experience of using phage therapy and formulate approaches to preventing bacteriophage resistance and minimizing its consequences/

Materials and methods. 14 patients with purulent and necrotic forms of wound infection, who had large defects of the skin and deeper tissues, were examined. In connection with the formation of polyantibiotic-resistant flora, phage therapy was started in these patients.

Results and their discussion. The patients were hospitalized for a long time and received various antibiotics. As a result, the selection and formation of polyantibiotic-resistant strains took place. At the beginning of treatment, the seeding level (lg CFU/cm²) of the wound surface in patients of both groups was identical: (9.2 ± 0.2) and (9.1 ± 0.2). During 10 days, the seeding level decreased: in the main group — (4.9 ± 0.3), in the control group — (6.8 ± 0.3). A decrease in the seeding level below the “critical” level in the control group - only in two patients (18.1%), in the main group - in 10 (78.9%) patients ($p < 0.05$). The course of the wound process in patients in the main group was more favorable: granulations appeared one and a half days earlier, and the wound was cleaned of dead tissues, pus and fibrin almost two days earlier. An average of 2.3 days passed between the appearance of granulations and wound cleansing in patients of the main group. Among patients in the control group, the “transitional” period lasted almost 3 days, which is 30% longer.

Conclusion. The use of polyvalent bacteriophages is an effective method of treating wound infection. To prevent the development of resistance to bacteriophages, their clinical use should be clearly regulated and controlled. Its use should be limited to cases of severe wound infection. In the absence of an obvious clinical and bacteriological effect, the use of bacteriophage should be stopped and switched to other methods of treatment (active mechanical and physical antiseptics)

Keywords: *wound infection; bacteriophages; bacteriophage therapy.*