

ПРИМЕНЕНИЕ БАКТЕРИОФАГОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНФИЦИРОВАННЫХ РАН

Use of bacteriophages in the treatment of infected wounds

Моисеева К. В., преподаватель,

Уральский государственный аграрный университет
(Екатеринбург, ул. Карла Либкнехта, д. 42)

Ченцова А. Е., ветеринарный врач-хирург,

Ветеринарная клиника «Неовит»
(Екатеринбург, ул. Белинского, д. 112 А)

Аннотация

Более 50 % от всех обращений к ветеринарному врачу-хирургу являются инфицированные раны различной этиологии, но схожего патогенеза. Методы хирургического и консервативного лечения могут варьироваться от места локализации патологического процесса и его стадии. Единым остается принцип применения антимикробных препаратов. В нашей работе рассмотрен опыт применения бактериофагов как отдельно, так и в комбинации с антимикробными препаратами.

Ключевые слова: бактериофаг, абсцесс, инфицированная рана, консервативное лечение, антибиотик.

Summary

More than 50% of all visits to a veterinary surgeon are infected wounds of various etiologies, but similar pathogenesis. Methods of surgical and conservative treatment can vary from the location of the pathological process and its stage. The principle of antimicrobial use remains the same. Our work considers the experience of using bacteriophages both separately and in combination with antimicrobial drugs.

Keywords: bacteriophage, abscess, infected wound, conservative treatment, antibiotic.

Введение. Локализованный очаг инфекции кожи и мягких тканей, наиболее частая причина обращения к ветеринарным специалистам. Основные причины возникновения: укусы других животных, травматизация экзогенными предметами, самотравмирование. Рана является повреждением отдельных частей тела, которое приводит к нарушению целостности анатомических структур. Абсцесс это ограниченное гнойное воспаление в органе или ткани. Локализация абсцесса различна, может развиваться на разной глубине и в разных участках тела, вследствие проникновения патогенной микрофлоры [1, 2, 3].

Методы лечения инфицированных ран подбираются индивидуально, исходя из места локализации и степени повреждения [4].

Классическим лечением гнойно-септических ран является использование антибиотиков в сочетании с местными хирургическими обработками, а так же при необходимости хирургического вмешательства. [5].

Бактериофаги - вирусы, способные инфицировать патогенные бактерии. Используются в профилактике и антибактериальной терапии заболеваний, возбудителями которых являются патогенные бактерии [6,7].

Бактериофаги имеют широкое распространение в окружающей среде: в почве, в пресных и соленых водах. [8]. Бактериофаги, активные против разных видов кишечной, дизентерийной, тифозной и паратифозной палочек, часто встречаются в содержимом кишечника человека и животных, сточных водах и загрязненных водоемах. Фаги фитопатогенных микроорганизмов чаще всего выделяются из остатков растений, пораженных этими микроорганизмами [9].

В настоящее время бактериофаги применяют повсеместно в различных отраслях, в частности в медицине, ветеринарии, сельском хозяйстве, пищевой промышленности, а так же нано- и биотехнологиях [10, 11].

Использование бактериофагов для лечения инфекционных заболеваний и их углубленного изучения начинается сразу после их открытия. В начале 20 века проводились исследования по клиническому применению бактериофагов для лечения инфекционных заболеваний различного генеза, еще до открытия антибиотиков [12, 13].

После открытия антибиотиков интерес к фаготерапии угас, и получил свое продолжение спустя несколько десятилетий, при широком применении и развитии резистентности ко многим группам АМП у патогенных микроорганизмов [14, 15].

Любой вид антибактериальной терапии, с помощью бактериофагов или с применением антибиотиков, имеет свои преимущества и недостатки [16].

Преимущества применения бактериофагов: специфичность, сохранение и размножение при наличии бактериальной клетки, не повреждают нормофлору, не сохраняются в организме после лечения, эффективен, при низких дозах и кратности применения в отличие от антибиотиков. В некоторых случаях применяется комбинация бактериофагов и АМП [17,20].

При местном применении бактериофаги используют в виде орошения, примочек и тампонирования жидким фагом. Количество бактериофага зависит от размеров пораженного участка [18].

В связи с нарастающей тенденцией к развитию антибиотикорезистентности, а также в условиях снижения темпов разработок новых АМП, ВОЗ и ведущие организации здравоохранения многих стран указывают на необходимость решения проблемы лекарственной устойчивости. Одним из эффективных компонентов борьбы с формирующейся антибиотикорезистентностью является разработка альтернативных АБП. В качестве таких препаратов могут выступать бактериофаги. В связи с этим применение фаготерапии является перспективной для лечения инфицированных ран и послеоперационных осложнений [1,2,3].

В настоящее время в зарубежной и отечественной медицинской и научной практике имеется значительный опыт успешного использования фагов для терапии бактериальных инфекций [20,21]. Использование бактериофагов при соблюдении определенных принципов позволяет добиться значительного терапевтического результата [21, 22].

Научные исследования последних лет показали, что бактериофаги могут представлять собой жизнеспособную альтернативу или быть частью традиционной противомикробной терапии в сочетании с антибиотиками [19].

Цель исследования – изучить эффективность применения фаготерапии, как в комбинации с АМП, так и без использования антибактериальных препаратов. Для достижения поставленной цели были определены следующие **задачи**: подобрать оптимальное консервативное лечение без применения АПМ при инфицированных ранах мягких тканей у мелких домашних животных.

Материалы и методы. Исследования проводились на базе кафедры инфекционной и незаразной патологии Уральского государственного аграрного университета и ветеринарной клинике «Неовит». В работе применялись клинические, лабораторные, хирургические методы исследования. Объектом исследования были кошки.

Результаты исследования. В хирургическое отделение ветеринарных клиник ежедневно поступает большое количество пациентов с травмами различного генеза. За летний период около 30% приходится на инфицированные раны, флегмоны или сформировавшиеся абсцессы.

В ходе исследований животных разделили на 2 группы, состоящие из кошек с однотипными жалобами и клиническими проявлениями, возраст варьировал от 2 до 5 лет. При сборе анамнеза все животные находились на свободном выгуле, ранее обращавшиеся с подобными жалобами и получавшие АБП широкого спектра действия, пол, порода и возраст не учитывались. В ходе хирургического осмотра поставлен диагноз абсцесс мягких тканей. При цитологическом исследовании пунктата выявлено нейтрофильное воспаление, значительное количество макрофагов и кокковой микрофлоры, что предположительно

свидетельствует о наличии острого септического процесса. Состояние оценивалось как удовлетворительное, температура, ЧДД, ЧСС в пределах физиологической нормы.

Всем животным были установлены дренажные системы и проведена первичная хирургическая обработка раны.

Первой группе животных применялась обработка дренажной полости раствором хлоргексидина 0,05% в сочетании с местным АМП «Левомеколь» 2 раза в день. При повторном осмотре на 3-ие и 5-е сутки выделение гнойного экссудата и полость незначительно уменьшилась, на 7-е сутки проведено снятие дренажа, дренажная полость уменьшилась, экссудат выделялся в меньшем объеме, на 10-е сутки полость инфицированной раны находилась в стадии фиброплазии, экссудативные выделения отсутствуют, дренажные отверстия затянулись.

Второй группе животных в качестве консервативного лечения применяли: обработку полости раствором хлоргексидина 0,05% совместно с пиобактериофагом в количестве 5-10 мл в полость раны 2 раза в день. Повторный осмотр проводился на 3-ие, 5-е и 7-е сутки. На 3-й сутки наблюдалась положительная динамика, полость инфицированной раны уменьшилась, выделение гнойного экссудата минимально. На 5-е сутки проведено снятие дренажа, полость абсцесса уменьшилась, экссудативные выделения отсутствуют. На 7-е сутки инфицированная рана находилась в стадии заживления (таблица 1).

Таблица 1

Стадии заживления инфицированной раны

Сутки	Применение местных АМП	Применение пиобактериофага
3-й	выделение гнойного экссудата, незначительное уменьшение полости раны	выделение гнойного экссудата и полость раны уменьшились
5-е	выделение гнойного экссудата, незначительное уменьшение полости раны	выделение гнойного экссудата отсутствует, уменьшение полости раны, снятие дренажа
7-е	выделение гнойного экссудата отсутствует, полость раны уменьшилась, снятие дренажа	выделение гнойного экссудата отсутствует, рана в стадии фиброплазии
10-е	полость раны в стадии фиброплазии	-

Выводы и рекомендации. В связи с глобальной проблемой антимикробной резистентности все больше научных работ направлено на ее решение. В виду большого количества пациентов с рецидивами абсцессов при выгульном содержании, постоянное использование антибиотиков приводит к резистентности микрофлоры. В связи с этим нами предложено альтернативное лечение в сочетании местных антисептических обработок и фаготерапии, которое показало выздоровление на 5-7 сутки, без использования системных антибиотиков.

Библиографический список

1. Бокарев, И. Н. Внутренние болезни: дифференциальная диагностика и лечение : учебник / И. Н. Бокарев. – Ереван : МИА, 2015. – 776 с. – ISBN: 978-5-9986-02
2. Бактериофаги: современные аспекты применения, перспективы на будущее [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.remedium.ru/drugs/detail.php?ID=64539>. - 15.12.15.
3. Дарбеева О.С. Фаготерапия гнойно-воспалительных заболеваний в урологическом стационаре / Дарбеева О.С. Майская Л.М., Малышева В.Ф. и соавт. // Материалы междунар. конф. памяти акад. РАМН И.Н. Блохиной "Фундаментальные и прикладные проблемы медицинской биотехнологии". – 2000. – С. 67-69.
4. Ефремова О.В. Практическое применение бактериофагов / О.В. Ефремова, О.Н. Николаева // Материалы VIII Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум»
5. Ильина Т.С. Взгляд на фаготерапию через 100 лет после открытия бактериофагов / Т.С. Ильина, Э.Р. Толордава, Ю.М. Романова // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2019. № 37(3) – С. - 103-112. <https://doi.org/10.17116/molgen201937031103>

6. Каттер Э. Бактериофаги: биологическое и практическое применение / Э. Каттер, А. Сулаквелидзе / пер. с англ.; науч. ред. А.В. Летаров. - М.: Научный мир. - 2012. - 640 с.
7. Малофеева, Н.И. Выделение и изучение основных биологических свойств бактериофагов *Escherichia coli* O157 и их применение в диагностике / Н.И. Малофеева: автореферат дисс. канд. биол. наук. – Саратов, 2004. – 20 с.
8. Поздеев О.К. Бактериофаги (строение, свойства, практическое применение). Учебно-методическое пособие для студентов / Под ред. Поздеев О.К., Федорова Е.Р., Валева Ю. В. - Казань: КГМУ - 2012. – 50 с.
9. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей / Под ред. М. И. Кузина, Б. М. Костюченко. – М.: Медицина, 1990. – 592 с.
10. Тимофеев С. В. Общая хирургия животных : учебник / С. В. Тимофеев, Ю. И. Филиппов, С. Ю. Концевая – Москва : Зоомедлит. - 2007. - 686 с. – ISBN 978-5-91223-001-1.
11. Тимаков В.Д., Гольдфарб Д.М. Основы экспериментальной медицинской бактериологии. - М.: Медгиз, 1958. - 347 с.
12. Цыганова С.В. Выделение бактериофагов против возбудителей бактериальных болезней птиц и изучение их биологических свойств: автореф. дис. канд. вет. наук. - СПб. - 2009. - 23 с.
- 13 Чиркова, И.В. Биологические свойства бактериофагов к *Salmonella typhimurium* и их применение в борьбе с сальмонеллезом голубей / И.В. Чиркова: автореферат дисс. канд. биол. наук. – Москва - 2008. – 20 с.
14. Щербаков, Г. Г. Внутренние болезни животных : учебник / Г. Г. Щербаков, А. В. Яшин, С. П. Ковалев – 4-е изд., стер. – Санкт-Петербург : Лань. - 2019. – 496 с. — ISBN 978-5- 8114-4328-4.
15. Abedon S.T. Ecology of anti-biofilm agents I: antibiotics versus bacteriophages. *Pharmaceuticals* (Basel). – 2015 – № 8(3) – Pp. - 525-558.
16. Cisek A. Phage therapy in bacterial infections treatment. One hundred years after the discovery of bacteriophages / A. Cisek, I. Dabrowska, K. Gregorczyk, Z.Wyzewski // *Curr Microbiol.* – 2016 - № - 74. – Pp. 277-283.
17. Górski A. Bacteriophages in medicine. In: Mc Grath S, van Sinderen D, editors. *Bacteriophage: Genetics and Microbiology.* / A.Górski, J. Borysowski, R. Miedzybrodzki, B. Weber-Dabrowska, // Norfolk. UK: Caister Academic Press. - 2007. — Pp. 125–158.
18. Kutateladze M. Bacteriophages as potential new therapeutics or supplement antibiotics / M. Kutateladze, R.Adamia // *Trends Biotechnol.* – 2010 - № 28. – Pp. 591-595. PMID:20810181.<https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2010.08.001>,
19. Lin D.M Phagotherapy: an alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance / D.M. Lin, B.Koskella, H.C. Lin // *World J Gastrointest Pharmacol Ther* – 2017 - № 6:8(3) – Pp. 162-173.
20. Prescott L (1993). *Microbiology.* Wm. C. Brown Publishers. ISBN 0-697-01372-3., Popescu, Medeea; Van Belleghem, Jonas D.; Khosravi, Arya; Bollyky, Paul L. (29 September 2021). "Bacteriophages and the Immune System". *Annual Review of Virology.* 8 (1): 415–435. doi:10.1146/annurev-virology-091919-074551. ISSN 2327-056X. PMID 34014761.
21. FSIS Directive 7120: Safe and Suitable Ingredients Used in the Production of Meat, Poultry, and Egg Products" (PDF). Food Safety and Inspection Service. Washington, DC: United States Department of Agriculture. Archived from the original (PDF) on 18 October 2011
22. World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310:2191–2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053.)