

УДК 579.222:591.132

DOI: 10.15587/2519-8025.2018.153838

## ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ З ВИКОРИСТАННЯМ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА ПОЛІВАЛЕНТНОГО ПОБАКТЕРІОФАГУ

© Войцеховський В. Г., Поточилова В. В.

*Серед хірургічних захворювань черевної порожнини гострий некротичний панкреатит має важливе значення. Загальна летальність при цьому захворюванні становить 4,28-5,50 %, а при її деструктивних формах в післяопераційному періоді досягає 20-40 % [1,2,3]. Значно збільшилася кількість випадків, коли в розвитку захворювання брали участь мікроорганізми, стійкі до антибіотиків. У зв'язку з цим лікування гострого некротичного панкреатиту потребує поліпшення.*

**Мета.** Удосконалення лікування хворих на гострий некротичний панкреатит з комплексним застосуванням полівалентного піобактеріофагу і антибактеріальних препаратів.

**Метод.** Бактеріологічне дослідження було проведено на пацієнтах з гострим некротичним панкреатитом, в якому згною було виділено 49 штамів мікроорганізмів як в контрольній, так і в основній (експериментальній) групі. Для лікування гострого некротичного панкреатиту антибіотики використовувалися в поєднанні з полівалентним піобактеріофагом (основна група). Для лікування пацієнтів контрольної групи використовувалися тільки антибіотики.

**Результати.** У експериментальній групі пацієнтів з гострим некротичним панкреатитом були виділені асоціації мікроорганізмів, що діють разом з антибіотиками та полівалентним піобактеріофагом.

*Згідно отриманих даних, застосування антибіотиків в комплексному лікуванні гострого некротичного панкреатиту, у поєднанні з полівалентним піобактеріофагом, прискорювалось загоєння хірургічних ран та одужання хворих.*

*Таким чином, дані, отримані в результаті комплексного лікування гострого некротичного панкреатиту з використанням антибіотиків та полівалентного піобактеріофагу, вказують на те, що лікування пацієнтів у основній групі порівняно з контрольною було більш ефективним.*

**Висновки.** Використання комплексної терапії з антибіотиком з полівалентним піобактеріофагом знижує вартість лікування, що має важливе соціальне та економічне значення.

*Доведено, що застосування в комплексному лікуванні гострого некротичного панкреатиту полівалентного піобактеріофагу разом з антибіотиками зменшувало тривалість лікування до  $39 \pm 4$ , а з застосуванням тільки антибіотиків лікування тривало  $42 \pm 6$ .*

*При використанні даної методики у хворих пришвидшувалося загоєння рани на  $6 \pm 2$  доби, при лікуванні тільки антибіотиками рана очищувалась на  $12 \pm 3$*

**Ключові слова:** бактеріофаги, гострий некротичний панкреатит, антибактеріальні препарати, бактерії, мікрофлора, комплексне лікування

### 1. Вступ

Глобальною проблемою сучасної медицини є формування резистентності мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. У зв'язку з цим постійно виникає необхідність пошуку нових продуцентів антибіотиків та розробки ефективних діючих речовин. Гострий некротичний панкреатит розвивається динамічно із різноманітними патофізіологічними механізмами розвитку осередкових та системних ускладнень. Тому основним резервом поліпшення результатів лікування хворих є розробка нових способів діагностики гострого некротичного панкреатиту та його ускладнень. Відомо, що при гострому некротичному панкреатиті з вмісту сальникової сумки виділяються як облигатно – анаеробні так і факультативно – анаеробні мікроорганізми: як протягом доби від початку захворюваності, так і в подальші періоди. Це свідчить про важливу роль у патогенезі захворювання,

хоча з'ясування цієї ролі ще потребує подальших глибоких досліджень [1].

### 2. Літературний огляд

З використанням бактеріофагів відкриваються нові можливості в подоланні стійкості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів [2, 3]. За всю історію застосування не було відмічено серйозних побічних ефектів фаготерапії. Фаги можна застосовувати в комбінації з іншими препаратами, в тому числі антибіотиками і пробіотиками [4]. Застосування полівалентного піобактеріофагу очищеного (ППО) [4, 5] в поєднанні з антибактеріальними препаратами при гострому некротичному панкреатиті дає змогу зменшити лікувальну дозу та термін прийому антибіотику, а також зменшує формування стійкості бактерій до антибактеріальних препаратів [6, 7].

### 3. Мета та задачі дослідження

Мета дослідження – удосконалення схеми лікування хворих на гострий некротичний панкреатит комплексним застосуванням полівалентного піобактеріофагу та антибактеріальних препаратів.

Для досягнення мети були поставлені наступні задачі:

1. Визначити чутливість до полівалентного піобактеріофагу очищеного у мікроорганізмів виділених з вмісту сальникової сумки від хворих на гострий некротичний панкреатит.

2. Удосконалити методичні підходи комплексного лікування хворих на гострий некротичний панкреатит з урахуванням мікробного фактору та визначенням чутливості бактерій до антибіотиків та полівалентного піобактеріофагу очищеного.

### 4. Матеріали та методи досліджень

До Комунального закладу Київської обласної ради «Київська обласна клінічна лікарня» у період з 2010 по 2016 рр. поступило 98 пацієнтів з діагнозом гострий некротичний панкреатит. Із них 59 пацієнтів (59,31 %) були чоловічої статі, і 39 (40,69 %) жіночої статі. Середній вік пацієнтів був в межах 41–70 років. Хворих розподіляли за характером перебігу захворювання згідно класифікації Atlanta 2012 року у хірургічному відділенні лікуючими лікарями [8].

Основну групу склали пацієнти (49 осіб з них 29 чоловічої статі та 20 жіночої статі) з гострим некротичним панкреатитом, у яких з вмісту сальникової сумки виділяли факультативно-анаеробні мікроорганізми, відносно яких, згідно з інструкцією, можна було використовувати полівалентний піобактеріофаг очищений виробництва ФДУП «НВО «Мікроген» Мінздравсоцрозвитку Росії. Препарат здатний специфічно лізувати такі бактерії: *Staphylococcus ssp.*, *Streptococcus ssp.*, *Proteus ssp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*.

У контрольну групу увійшли 49 осіб, з них 32 чоловічої статі та 17 жіночої статі, що проходили комплексне лікування гострого некротичного панкреатиту без застосування полівалентного піобактеріофагу.

Матеріал для первинного бактеріологічного дослідження відбирали під час ендоскопічного обстеження підшлункової залози, на етапі госпіталізації пацієнта до відділення до призначення антибіотикотерапії. Вдруге, через 5–10 діб під час санації черевної порожнини або після оперативного втручання, втретє матеріал відбирався ще через 10–15 діб (під час санації) в процесі комплексного лікування.

На етапі ендоскопічного дослідження проводилось обстеження на ультразвуковому сканері EsaoteMyLabTwice (Італія) з використанням конвексних та лінійних датчиків. За результатами обстеження вміст сальникової сумки відбирали, за допомогою ехоконтрольованого мініінвазивного дренивання гострих рідинних скупчень (ЕМДГРС). Для отримання

вмісту рідинних скупчень використовували дренажні системи фірми Balton № 9–14.

Вміст сальникової сумки доставлявся до бактеріологічної лабораторії впродовж 30 хвилин, відповідно до правил забору і доставки біоматеріалу. Для виділення факультативно-анаеробних мікроорганізмів використовували класичні селективні та елективні поживні середовища і розсівали матеріал за методом Голда. Одночасно матеріал засівали у цукровий бульйон, з якого кожні 24 години робили пересів на щільні поживні середовища.

Ідентифікацію мікроорганізмів проводили на мікробіологічному аналізаторі VITEK 2 compact 5 (Франція) згідно з існуючими нормативними та методичними документами.

Після ідентифікації мікроорганізмів за морфологічними, тинкторіальними, культуральними та ферментативними (біохімічними) властивостями відбирали штами для подальшого визначення їх лізису полівалентним піобактеріофагом. Видову належність виділених культур встановлювали згідно з визначником бактерій Bergey's [9]. Визначення спектру лізуючої активності бактеріофагів здійснювали в чашках Петрі з агаром Мюллере-Хінтона за методом Отто [7, 10].

Якщо бактерії проявляли чутливість до піобактеріофагу (у 39 осіб із 49, всі пацієнти давали згоду на використання даної схеми лікування), його застосовували в комплексному лікуванні гострого некротичного панкреатиту. Контрольна група також складала 49 пацієнтів. Для них здійснювали лікування гострого некротичного панкреатиту без застосування полівалентного піобактеріофагу [11]. Цим пацієнтам призначалися тільки антибіотики, до яких були чутливі виділені мікроорганізми. Визначення чутливості бактерій до антибіотиків здійснювали диско-дифузійним методом та епілометричним (Е-тест) методами.

Розчин полівалентного піобактеріофагу вводили через дренажні трубки в сальникову сумку та заочеревинний простір пацієнтам основної групи після оперативного втручання під час перев'язок шляхом перетискання дренажних трубок на 10–15 хвилин.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програми та електронних таблиць MS Excel 2007. Вірогідність відмінностей кількісних результатів визначали за допомогою t-критерію надійності Стьюдента та стандартні відхилення ( $M \pm m$ ).

### 5. Результати дослідження та їх обговорення

У хворих з гострим некротичним панкреатитом при первинному дослідженні, під час ендоскопічного дослідження, були виділені наступні види мікроорганізмів (рис. 1). Як у основній так і у контрольній групі було виділено по 49 штамів мікроорганізмів на які можна було діяти полівалентним піобактеріофагом.

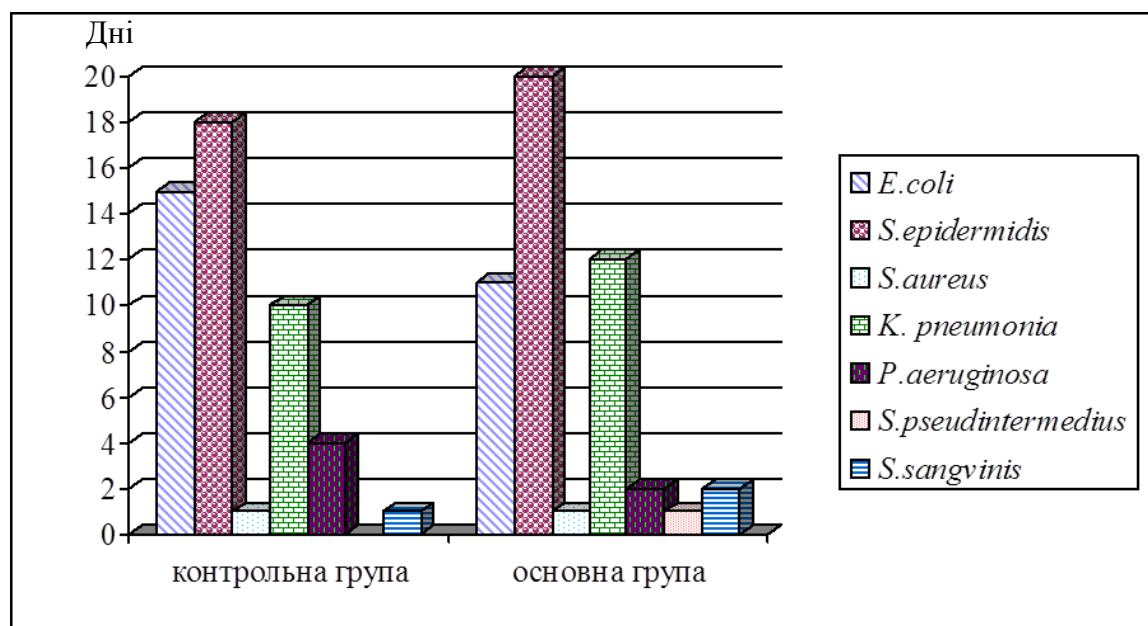


Рис. 1. Спектр виділених штамів мікроорганізмів при ендоскопічному дослідженні як в основній так і в контрольній групах.

Як видно з рис. 1, кількість штамів що були виділені з матеріалу, що відбирали при ендоскопічному дослідженні, на момент госпіталізації пацієнта до хірургічного відділення. Штами *Escherichia coli* було виділено в основній групі 11, в контрольній 15. В основній групі виділено 20 штамів *Staphylococcus epidermidis*, в контрольній – 18. *Staphylococcus aureus* виділялися, як в основній, так і в контрольній групі, по 1 штаму. *Klebsiella pneumoniae* було виділено 12 штамів у основній групі та 10 у контрольній. В основній та контрольній групах виділено 2 та 4 штами *Pseudomonas aeruginosa* відповідно. *Staphylococcus pseudintermedius* виділено лише в одному випадку в основній групі. *Streptococcus sanguinis* було виділено 2 штами в основній групі та 1 в контрольній.

Використання полівалентного піобактеріофагу та антибіотиків в комплексному лікуванні гострого некротичного панкреатиту дало можливість суттєво покращити стан пацієнтів та прискорити терміни їх одужання.

Як видно з табл. 1 в основній групі, де лікування відбувалось з використанням антибіотиків та полівалентного піобактеріофагу, було обстежено 39 пацієнтів. У 8 (20,51 %) пацієнтів через 7 діб продовжувались гнійні виділення через дренажні трубки з рани, а у 1 пацієнта (2,56 %) гнійні виділення з дренажних трубок відбувались впродовж 14 діб. У 31 пацієнта (79,48 %) на 7 добу лікування гнійні виділення припинялись, рана загоювалась. В контрольній групі лікування здійснювали тільки антибіотиками.

У 2 хворих було виділено мікробну асоціацію *Escherichia coli* і *Streptococcus sanguinis*, штами якої були чутливі до полівалентного піобактеріофагу. Мікробна асоціація з *Escherichia coli* та *Streptococcus sanguinis* продовжувала виділятися через 5 діб після початку використання полівалентного піобактеріофагу з одночасним введенням антибактеріального препарату. Через 10–15 діб після застосування ППО та

антибіотиків у одного із 2 пацієнтів, де продовжувала виділятися мікробна асоціація *Escherichia coli* та *Streptococcus sanguinis*, продовжував виділятися штам *Escherichia coli*. Тобто з часом, ще залишився один із штамів асоціації, елімінація якого не відбулася. У досліджуваного пацієнта гній з дренажів ще продовжував виділятися.

У 1 пацієнта виявлено мікробну асоціацію *Klebsiella pneumoniae* та *Pseudomonas aeruginosa*. Як у *Klebsiella pneumoniae*, так і у *Pseudomonas aeruginosa*, спостерігалась чутливість до полівалентного піобактеріофагу. Дані мікроорганізми продовжували виділятися і через 5 діб з моменту початку комплексного лікування відповідним антибіотиком та полівалентним піобактеріофагом. У пацієнта, від якого виділялась асоціація *Klebsiella pneumoniae* та *Pseudomonas aeruginosa*, через 10–15 діб комплексного лікування рана очистилась, а з дренажу перестав виділятися гній.

У 3 хворих на гострий некротичний панкреатит виділено мікробну асоціацію *Staphylococcus epidermidis* та *Klebsiella pneumoniae*. Ці мікроорганізми були чутливі до полівалентного піобактеріофагу, в подальшому, в процесі лікування, вказана асоціація бактерій не виділялась. Як *Staphylococcus epidermidis*, так і *Klebsiella pneumoniae* були чутливі до полівалентного піобактеріофагу.

Мікробна асоціація що складалась з *Staphylococcus epidermidis* та *Escherichia coli* була виділена у 2 пацієнтів. Чутливими до полівалентного піобактеріофагу, у первинному матеріалі, були обидва штами. Через 5 діб після початку лікування у одного пацієнта ще виділялися як *Staphylococcus epidermidis*, так і *Escherichia coli*. Через 10 діб лікування полівалентним піобактеріофагом в комбінації з антибактеріальним препаратом відбулось покращення стану пацієнта, гнійне виділення з дренажів повністю припинилось. Штами даної асоціації не виділялись.

Таблиця 1

## Виділені мікробні асоціації в основній групі в динаміці лікування

№ п/п	Штами та їх асоціації	Кількість штамів, що виділялися з гною, чутливих до полівалентного піобактеріофагу					
		Первинний забір матеріалу (ендоскопічне дослідження)		Через 5–10 діб (під час операції)		Через 10–15 діб (під час санації) в процесі комплексного лікування	
		Основна група	Контрольна група	Основна група	Контрольна група	Основна група	Контрольна група
1	<i>Escherichia coli</i>	2	1	2	1	1	1
	<i>Streptococcus sanguinis</i>	2	1	2	1	–	1
2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	3	1	3	–	2
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	3	1	3	–	2
3	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	3	1	3	–	2
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	3	1	3	–	2
4	<i>Escherichia coli</i>	2	2	1	1	–	1
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	2	1	1	–	1
5	<i>Escherichia coli</i>	7	12	–	10	–	8
6	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12	13	–	8	–	5
7	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	–	1	–	0
8	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	4	–	4	–	3
9	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	–	1	–	1
10	<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	1	0	–	0	–	0
11	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ;	3	0	–	0	–	0
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	0	–	0	–	0

Примітки: 1 – цифри означають кількість виділених штамів; 2 – комплексне лікування починали через 3 доби після первинного забору матеріалу і здійснювали щоденно впродовж 7–15 діб

Порівнюючи дані наведені в таблиці 1 видно що в основній групі при первинному обстеженні як з основної так і з контрольної групи виділяли по 49 штамів мікроорганізмів. Через 5–10 діб (під час операції) в процесі комплексного лікування в основній групі виділено 10 штамів, а у контрольній (без використання бактеріофагу) 40 штамів мікроорганізмів. Через 10–15 діб (під час санації) в процесі комплексного лікування полівалентним піобактеріофагом у основній групі було виділено лише 1 штам мікроорганізмів, натомість у контрольній групі виділилось 29 штамів мікроорганізмів.

Таким чином, дані, що були одержані в результаті комплексного лікування гострого некротичного панкреатиту з використанням антибіотиків та полівалентного піобактеріофагу очищеного, свідчать про те, що лікування пацієнтів основної групи, у порівнянні з контрольною, виявилось більш ефективним.

Як представлено в табл. 2 та згідно з даними дослідження, комплексне використання в лікуванні гострого некротичного панкреатиту полівалентного піобактеріофагу та антибіотиків пришвидшувало загоєння операційної рани та одужання.

Таблиця 2

Порівняння показників одужання хворих на гострий некротичний панкреатит із застосуванням антибіотикотерапії та комплексної терапії (антибіотик + полівалентний піобактеріофаг)

№ з/п	Вид лікування	Критерії одужання	Антибіотик + полівалентний піобактеріофаг (основна група) (дні)	Антибіотики (контрольна група) (дні)
1	Проведених ліжок, дні		39±4	42±6
2	Дні, впродовж яких виділялись мікроорганізми		7±1	11±3
3	Очищення рани, звільнення від дренажів /доба/		6±2	12±3

Без використання полівалентного піобактеріофагу припинення виділення гною з ранової поверхні

та очищення рани відбувалося в середньому на 12±3 добу. При використанні полівалентного піобак-

теріофагу в поєднанні з антибіотиком очищення рани та її загоєння відбувалося на  $6\pm 2$  добу, зменшувалась тривалість перебування в стаціонарі в середньому з  $42\pm 6$  діб до  $39\pm 4$  доби.

## 6. Висновки

1. Доведено, що застосування в комплексному лікуванні гострого некротичного панкреатиту

полівалентного піобактеріофагу разом з антибіотиками зменшувало тривалість лікування до  $39\pm 4$ , а з застосуванням тільки антибіотиків лікування тривало  $42\pm 6$ .

2. При використанні даної методики у хворих пришвидшувалося загоєння рани на  $6\pm 2$  доби, при лікуванні тільки антибіотиками рана очищувалась на  $12\pm 3$ .

## Література

1. Сучасні уявлення про формування та поширення резистентності мікроорганізмів до антибіотиків: мат. наук.-пр. конф. / Ширококов В. П. та ін. // Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності. Чернівці, 2018. С. 102–107.
2. Препараты бактериофагов: краткий обзор современного состояния и перспектив развития / Красильников И. В. и др. // Сибирский медицинский журнал. 2011. Т. 26, № 2 (2). С. 33–37.
3. Марков И. С. Осторожно, антибиотики: оранжевый сигнал тревоги! Киев: Издательство «АртЭк», 2012. 32 с.
4. Мубаракшина О. А. Применение препаратов бактериофагов для лечения и профилактики бактериальных ЛОР инфекций // Фарматека. Спецвыпуск: педиатрия. 2013. № s1-11. С. 10–14.
5. Габриэлян Н. И., Горская Е. М., Цирульникова О. М. Возможности использования бактериофагов в хирургии и трансплантологии // Весник трансплантологии искусственных органов. 2012. Т. 14, № 1. С. 106–113.
6. d'Hérelle F. Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques // Comptes Rendus de l'Académie des Sciences–Series D. 1917. Vol. 165. P. 373–375.
7. Алешкин А. В. Исторический обзор опыта применения бактериофагов в России // Медицинский совет. 2015. № 7. С. 12–17.
8. Класифікація гострого панкреатиту: перегляд інтернаціональним консенсусом у 2012 р. класифікації прийнятої в Атланті / Криворучко А. І. та ін. // Клінічна хірургія. 2014. № 9. С. 19–24.
9. Хоулт Дж. Определитель бактерий Берджи. Москва: Мир, 1997. 800 с.
10. Бактериофаги биология и практическое применение / ред. Каттер Э., Сулаквелидзе А. Москва: Научный мир, 2012. 640 с.
11. Выделение бактериофагов, специфичных к *Bacillus anthracis*: сб. мат. III Междунар. форума / Климушкин Е. И., Феоктистова Н. А., Васильев Д. А. и др. // БиоКириов-2015. 2015. С. 12.

*Дата надходження рукопису 23.10.2018*

**Войцеховський Валерій Григорович**, доктор медичних наук, професор, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бул. Тараса Шевченка, 13, Київ, Україна, 01601  
E-mail: val.voitsekhovsky@ukr.net

**Поточилова Вікторія Володимирівна**, завідувач відділу, Бактеріологічний відділ ЦКДЛ, Комунальний заклад Київської обласної ради "Київська обласна клінічна лікарня", вул. Богговутівська, 1, м. Київ, Україна, 04107  
E-mail: Vika.ptch@gmail.com