

## Применение адаптированных бактериофагов в комплексном лечении больных деструктивным холециститом с сопутствующей сердечной недостаточностью ишемического генеза



**Р.В. Бондарев, В.М. Иванец,  
В.Г. Мишалов**

Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца, Киев

**Цель работы** — обосновать этиопатогенетически повышение эффективности лечения острого деструктивного холецистита (ОДХ), профилактику послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений и проявлений ишемии миокарда во время фаготерапии с сопутствующей сердечной недостаточностью (СН) ишемического генеза.

**Материалы и методы.** Проведен сравнительный анализ результатов лечения 339 пациентов с ОДХ и ОДХ, осложненным перфорацией, перитонитом, паравезикальным абсцессом, возрастной группы старше 60 лет с сопутствующей ишемической болезнью сердца, то есть СН I—IIА, функциональный класс I—III, перенесших лапароскопическую холецистэктомию (ЛХЭ). Группу сравнения (n = 214) составили пациенты, которым после ЛХЭ проводили санацию очага воспаления раствором декаметоксина, основную группу (n = 125) — пациенты, которым для орошения очага воспаления применили адаптированные бактериофаги (БФ). В обеих группах изучены бактериологический статус экссудата при ОДХ, осложненном перфорацией, перитонитом, паравезикальным абсцессом, характер послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений, частота эпизодов ишемии миокарда, по данным холтеровского мониторинга.

**Результаты и обсуждение.** Во время микробиологического исследования экссудата у больных с ОДХ, осложненным перфорацией, перитонитом, паравезикальным абсцессом, обеих групп обнаружен рост микрофлоры, а уровень микробной контаминации превышал нормальное значение в 2—2,5 раза независимо от характера микробной флоры. При легкой степени тяжести в экссудате чаще всего наблюдали монокультуру — 67,7 % случаев. При умеренной и тяжелой степени тяжести преобладали микробные ассоциации — у 76,9—84,6 % больных. В послеоперационный период в группе сравнения осложнения со стороны раны возникли у 6,1 % больных, со стороны брюшной полости (БП) — у 5,1 % пациентов. В основной группе со стороны раны осложнения возникли у 3,2 % больных, со стороны БП — у 3,2 % пациентов. Гнойных осложнений со стороны раны и БП в основной группе не отмечено. Количество эпизодов ишемии в основной группе было уменьшено на 88 %, в то время как в группе сравнения — на

Стаття надійшла до редакції 10 листопада 2014 р.

**Бондарев Ростислав Валентинович**, д. мед. н., проф. кафедри хірургії № 4  
01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (044) 440-03-22  
E-mail: rosbond@mail.ru

64,2 %. Отмечено уменьшение времени общей продолжительности ишемии в группе сравнения за сутки на 71,7 %, в основной — на 92,2 %. В основной группе наблюдали более значимое уменьшение частоты сердечных сокращений к 3 сут лечения (на 18,5 %), чем в группе сравнения (на 10,2 %).

**Выводы.** Предложенный метод местного воздействия БФ на воспалительный процесс БП при ОДХ и его осложнениях позволяет активно воздействовать на все компоненты микрофлоры, обеспечивает в 2,3 раза выше темпы элиминации микроорганизмов из перитонеального экссудата, как во время операции, так и при фракционном введении БФ через дренажи в БП в послеоперационный период. Применение БФ позволяет предупредить возникновение гнойных осложнений со стороны раны и БП и сопровождается уменьшением частоты эпизодов ишемии миокарда у больных с СН ишемического генеза на 23,8 %.

**Ключевые слова:** острый деструктивный холецистит, лапароскопическая холецистэктомия, лечебные бактериофаги.

**О**стрый холецистит в наше время — наиболее частая ургентная абдоминальная патология. При остром деструктивном холецистите (ОДХ), протекающем с клиническими признаками гнойной интоксикации или перитонита, надо применять активную лечебную тактику [4, 5].

Относительное количество деструктивных форм острого холецистита у больных старше 60 лет составляет, по данным литературы, от 40,5 до 92,8 % [2, 8, 9]. С возрастом у больного увеличиваются количество заболеваний, степень их деконтаминации, общая дезадаптация и дезорганизация функциональных систем организма. Хотя начало таких заболеваний приходится преимущественно на средний возраст, результат их суммарного накопления начинает проявляться уже в пожилом возрасте [2]. Именно поэтому проблема улучшения результатов лечения ОДХ наиболее актуальна. Сопутствующие заболевания, которые взаимно отягощают течение ОДХ, заставляют применять неагрессивную тактику как метод лечения у лиц старшей возрастной группы. Для борьбы с гнойно-воспалительными заболеваниями и осложнениями разрабатывают новые виды и классы антибиотиков. Однако это не спасает положение, потому что и к ним быстро развивается устойчивость, что способствует глобализации проблемы антибиотикорезистентности [3, 7]. Токсичное действие антибиотиков, усугубляющих полиорганный недостаток, а также их относительная низкая концентрация в инфицированных тканях стали основой поиска новых методов, с помощью которых можно было бы улучшить результаты лечения больных с ОДХ.

В последнее время возобновился интерес к лечебным бактериофагам (БФ). Отмечены их положительные качества: отсутствие токсического действия на организм, развития аллергических реакций и дисбактериоза. Противопоказаний к применению БФ не установлено. В связи с этим применение БФ, активных в отношении многих микроорганизмов, выделяемых у больных с ОДХ и ОДХ, осложненным перитонитом, может существенно повысить эффективность лечения пациентов в возрастной группе старше 60 лет с сопутствующей сердечной недостаточностью (СН) ишемического генеза.

**Цель работы** — обосновать этиопатогенетически повышение эффективности лечения острого деструктивного холецистита, профилактику послеоперационных гнойно-воспалительных ослож-

нений и проявлений ишемии миокарда во время фаготерапии с сопутствующей сердечной недостаточностью ишемического генеза.

## Материалы и методы

В основу работы легли клинические наблюдения и исследования 339 пациентов с ОДХ в возрасте старше 60 лет с сопутствующей ишемической болезнью сердца, то есть с СН I—II А, функциональный класс I—III, которым проводили лапароскопическую холецистэктомию (ЛХЭ). Мужчин было 63 (18,6 %), женщин — 276 (81,4 %). В возрасте от 60 до 74 лет было 225 (66,4%) больных, от 75 до 89 лет — 108 (31,9 %), в возрасте от 90 лет и более — 6 (1,7 %) пациентов. Тяжесть состояния больных определяли по критериям, предложенным в Токио в 2006 году и улучшенным в Токио Guidelines 2013 (TG13) [10]. Острый холецистит I степени (легкий) выявлен у 112 (33 %) пациентов, II степени (умеренный) — у 218 (64,3 %) человек, III степени (тяжелый) — у 9 (2,7 %) больных.

Диагностическая программа включала исследование показателей тяжести острого холецистита [10], инструментальные методы исследования (ультразвуковое исследование органов брюшной полости (БП), компьютерную томографию, контрастное исследование желчных путей у больных с механической желтухой по показаниям (эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию)). Для оценки частоты и продолжительности эпизодов ишемии использовали холтер ВТЛ-08 (Чехия). Регистрацию 24-часовой ЭКГ осуществляли в 1 и 3 сут наблюдения.

Комплексная терапия включала коррекцию жизненно важных органов и систем организма, а также антибиотикотерапию. Препаратами выбора были цефалоспорины в комбинации с орнидазолом. Больные с острым холециститом III степени, осложненным перитонитом, в начале принимали карбопенемы.

По способу реализации программы хирургического вмешательства больных разделили на две группы. В первой группе (группа сравнения, n = 214) после ЛХЭ проводили санацию очага воспаления раствором декамтоксина. Во второй группе (основная группа, n = 125) для орошения очага воспаления применили адаптированные БФ. Распределение больных в обеих группах по тяжести состояния (TG13), характеру некардиальной сопутствующей патологии, морфологических из-

■ Таблица 1  
**Распределение больных по TG13, характеру некардиальной сопутствующей патологии, морфологических изменений в ЖП и по клиническому течению**

Показатель	Группа сравнения	Основная группа
TG13		
I степень	79 (36,9 %)	33 (26,4 %)
II степень	131 (61,2 %)	87 (69,6 %)
III степень	4 (1,9 %)	5 (4 %)
Некардиальная сопутствующая патология		
Сахарный диабет	15 (7 %)	9 (7,2 %)
Ожирение III—IV степени	101 (47,1 %)	65 (52 %)
Хроническая почечная недостаточность	6 (2,8 %)	5 (4 %)
Хроническое обструктивное заболевание легких	9 (4,2 %)	4 (3,2 %)
Хронический гепатит	4 (1,9 %)	4 (3,2 %)
Морфологические изменения в ЖП и клиническое течение		
Флегмонозная форма	129 (60,3 %)	55 (44 %)
Гангренозная форма	85 (39,7 %)	70 (56 %)
Паравезикальный инфильтрат	163 (76,2 %)	98 (78,4 %)
Перфорация ЖП	23 (10,7 %)	15 (12 %)
Местный перитонит	113 (52,8 %)	79 (63,2 %)
Диффузный перитонит	9 (4,2 %)	12 (9,6 %)

менений в желчном пузыре (ЖП) и клиническому течению представлено в табл. 1.

Использовали такие лечебные БФ: колипротейный, способный специфически лизировать распространенные энтеропатогенные эшерихии и протеи (*Pr. Mirabilis*, *Pr. Vulgaris*); пиобактериофаг поливалентный (сесктафаг), обладающий способностью специфически лизировать *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella*; интести-бактериофаг, обладающий способностью специфически лизировать *Shigella*, род *Salmonella*, *Staphylococcus* и *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*.

После выполнения основного этапа хирургического вмешательства (АХЭ) область операции орошали раствором БФ в объеме 20—40 мл. Как правило, использовали сесктафаг или смешанный БФ в равных пропорциях. При перитоните проводили санацию БП физиологическим раствором натрия хлорида с последующим ее орошением БФ в объеме 50—100 мл. По показаниям проводили этапную видеолaparоскопическую санацию (ВАС) БП с использованием БФ. Заканчивали оперативное вмешательство установкой в БП 2—3 трубчатых дренажей в под- и надпеченочные пространства и в полость малого таза (в зависимости от распространенности перитонита). Место извлечения контейнера с ЖП (троакарную рану) орошали БФ в объеме 3—5 мл. Если происходило повреждение контейнера, накладывали отсроченные швы и рану на сутки тампонируют рыхло-марлевым тампоном, смоченным в БФ. В послеоперационный период через каждый трубчатый дренаж в БП вводили один из БФ в объеме

20 мл, спустя 8 ч вводили второй БФ и еще через 8 ч — третий БФ в тех же объемах. Дренажи пережимали по времени на 1 ч, после чего открывали и осуществляли пассивную аспирацию.

Выделение и идентификацию бактерий выполняли по общепринятым бактериологическим методам. Посев экссудата для культивирования микроорганизмов осуществляли на плотные и жидкие питательные среды. Качественный состав микробной флоры определяли с помощью биохимических тестов идентификации. Для численного определения степени микробной контаминации единицы объема использовали метод секторных посевов. Для определения чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам использовали метод бумажных дисков. Выполняли две серии исследований. В первой производили посев экссудата, взятый интраоперационно, для определения выбора антибактериальных препаратов в послеоперационный период. Во второй серии использовали пробы отделяемого экссудата из дренажа в БП на 1, 3, 5, 7 сут для оценки проводимого лечения и его коррекции.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи программы Excel. В зависимости от вида распределения исходных данных определяли параметрические и непараметрические показатели и другие программы из пакета «Статистика».

## Результаты и обсуждение

Во время микробиологического исследования экссудата у больных с ОДХ, осложненным перфорацией, перитонитом, паравезикальным абсцессом, в обеих группах обнаружен рост микрофлоры, а уровень микробной контаминации превышал нормальное значение в 2—2,5 раза независимо от характера микробной флоры.

При легкой степени тяжести в экссудате чаще всего наблюдали монокультуру — 67,7 % случаев. При умеренной и тяжелой степени преобладали микробные ассоциации — у 76,9—84,6 % больных. Основными возбудителями были грамотрицательные аэробы и факультативные анаэробы, в особенности *Escherichia coli* (21,5—64,6 % случаев), *Klebsiella spp.* (9,2—15,4 %), *Enterobacter spp.* (6,2—9,2 %), *Pseudomonas aeruginosa* (3,0—33,8 %), *Proteus Vulgaris* (3,1—6,2 %), *Candidas spp.* (6,2 %), а также грамположительные аэробы и факультативные анаэробы — *Streptococcus spp.* (10,7—9,2 %), *Enterococcus spp.* (6,2—24,6 %), *Staphylococcus aureus* (1,5—9 %). Немаловажное значение в развитии перитонита в результате ОДХ имела анаэробная инфекция, среди возбудителей были: *Bacteroides fragilis* (6,2—46,2 % случаев), *Bacteroides* (3,0—18,5 %), *Fusobacterium spp.* (13,8—6,1 %), *Peptococcus/streptococcus spp.* (4,6—6,1 %). Обращает на себя внимание тот факт, что качественный состав микрофлоры изменялся в зависимости от тяжести острого холецистита. Так, в случае сохранения ведущей роли в качестве возбудителей энтеробактерий

их вклад в прогрессирование воспалительного процесса уменьшался с 89,2 % у больных с легкой степенью тяжести до 36,9 % у больных с тяжелой степенью. В то же время возросла роль *Pseudomonas aeruginosa* с 3 % у больных с легкой степенью тяжести до 23,8 % у больных с тяжелой степенью. Высокое число стрептококков (26,2 %) у больных со средней степенью тяжести снижалось до 9,2 % у больных с тяжелой степенью, в то же время количество представителей *Enterococcus spp.* выросло с 6,2 % у больных с легкой степенью тяжести до 24,6 % с тяжелой степенью. В микробиологической структуре больных с тяжелой формой особое значение имели анаэробы, госпитальные штаммы возбудителей.

Чувствительность основных выделенных культур бактерий свидетельствовала о том, что в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий имеют широкий спектр антимикробного действия цефалоспорины III—IV поколения. Фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин) активны в отношении грамотрицательных бактерий, включая *Pseudomonas spp.* Вместе с тем их активность не достаточна в отношении грамположительной и анаэробной микрофлоры. В то же время комбинированные препараты активны в отношении грамположительной и анаэробной микрофлоры. Карбопенемы обладали широким спектром антимикробного действия (почти все этиологически значимые аэробные и анаэробные микроорганизмы).

Обращает на себя внимание факт, что штаммы *E. coli*, которые у больных с легкой и умеренной степенью тяжести были чувствительны практически ко всем используемым антибиотикам (аминогликозиды, включая гентамицин, цефалоспорины III—IV поколения, фторхинолоны, карбопенемы, комбинированные препараты), у больных с тяжелой степенью имеют низкий процент чувствительности к указанным препаратам, кроме карбопенемов (меропенем — 84,4 %, эртапенем — 86,2 %). Подобную картину можно наблюдать к штаммам *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* у больных с легкой и умеренной степенью тяжести. Высокая чувствительность сохранялась к амикацину, цефтазидиму, ципрофлоксацину, эртапенему, меропенему, в то время как у больных с тяжелой степенью к штаммам *Klebsiella* наблюдали высокую чувствительность лишь к меропенему, соответственно к штаммам *Proteus spp.* — цефтазидиму, ципрофлоксацину, меропенему и эртапенему. Следует отметить факт снижения чувствительности *P. aureginosa* к меропенему (90 %) у больных с тяжелой формой.

Изменялась также характеристика чувствительности грамположительной флоры к используемым антибиотикам. Так, у больных с легкой и умеренной степенью тяжести отмечены штаммы энтерококков, в 100 % случаев сохранявших свою чувствительность к цефазолину, цефтазидиму, меропенему, эртапенему, в то время как у больных

с тяжелой степенью выявляли штаммы, почти резистентные к изучаемым препаратам. Следует отметить, что тестирование чувствительности грамположительной флоры к антибиотикам выявило отсутствие резистентности у всех пациентов, кроме амикацина.

Таким образом, на момент хирургического вмешательства у больных с перитонитом в экссудате отмечалось значительное разнообразие микроорганизмов, чувствительных к традиционно используемым в хирургии антибиотикам в среднем в 73,8 % наблюдений.

При этом характер микробной флоры, рост уровня микробной контаминации в экссудате, по-видимому, отражает ведущую роль в формировании общей картины полиорганных нарушений у больных ОДХ, осложненным перитонитом.

Флора в экссудате на 1—3 сут послеоперационного периода в группе сравнения была разнообразной. Уровень микробной контаминации варьировал от 104 до 107 КОЕ/мл. Преобладали представители *Enterobacter* (33,8 % случаев), *Citrobacter* (27,7 %), *St. Epidermidis* (24,6 %), *E. coli* (30,8 %), *Micrococcus* (4,6 %), *Pseudomonas aeruginosa* (23,5 %). Следует отметить и появление грибов *Candida* у 16,9 % больных. Радикально изменялась чувствительность к вводимым антибактериальным препаратам. Флора была абсолютно резистентна к цефалоспорином II поколения, аминогликозидам, полусинтетическим пенициллинам, к фторхинолонам — у 30,8 % пациентов, цефалоспорином III—IV поколений — в 36,9 % случаев, карбопенемам — у 13,8 % больных. Следовательно, традиционное парентеральное применение антибиотиков оказывается недостаточно эффективным. Появление в посевах грибковой флоры свидетельствует о развитии выраженной иммуносупрессии, вызванной применением мощных антибактериальных препаратов широкого спектра действия [6]. Все это свидетельствует о необходимости дифференцированного подхода к системной антибактериальной терапии в комплексном лечении ОДХ, осложненного перитонитом. Этапную ВЛС БП выполнили у 6 (2,8 %) пациентов, оперированных по поводу ОДХ, осложненного диффузным перитонитом, и у 2 (0,9 %) больных в связи с формированием биломы (n = 1) и с абсцедированием биломы (n = 1) во время желчеистечения. Показанием к ВЛС у 6 больных были признаки эндогенной интоксикации: тахикардия выше 110 уд./мин, отсутствие перистальтики, лейкоцитоз, сохраняющиеся высокие цифры лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) — 3 и выше, молекул средней массы (МСМ) — более 0,6. ВЛС осуществляли в сроки от 18 до 36 ч. Указанным больным проведено по 1 ВЛС.

Во время бактериологического исследования экссудата в основной группе на 1—3 сут наблюдали снижение быстрыми темпами частоты высеваемости микроорганизмов и их концентрации. Показания к проведению ВЛС были только у

## ■ Таблица 2

## Характер послеоперационных осложнений у больных ОДХ

Осложнения	Основная группа	Группа сравнения
Нагноение послеоперационной раны	0	4 (1,9 %)
Инфильтрат послеоперационной раны	2 (1,6 %)	4 (1,9 %)
Серома послеоперационной раны	2 (1,6 %)	5 (2,3 %)
Абсцесс БП	0	1 (0,5 %)
Желчеистечение по дренажу	3 (2,4 %)	5 (2,3 %)
Инфильтрат БП	1 (0,8 %)	5 (2,3 %)
Послеоперационная летальность	0	0

2 (1,6 %) пациентов. Релапароскопию в связи с желчеистечением выполнили 2 (1,6 %) больным.

Между анализируемыми группами наблюдали отличия по компонентно-видовому составу микрофлоры. В эти сроки послеоперационного периода преобладали представители *Enterobacter* (16,5 % случаев), реже выявлялись *E. coli* (11,5 %) и бактерии *Pseudomonas* — 5,4 %. Если средняя концентрация микроорганизмов до лечения составляла  $10^8$ — $10^{10}$  ед. КОЕ/мл, то на 3 сут уровень микробного загрязнения анаэробными микроорганизмами снизился до  $10^2$ — $10^3$  ед. КОЕ/мл. Снижение концентрации аэробных микроорганизмов происходило еще более быстрыми темпами. Результаты микробиологических исследований показали, что достоверное снижение концентрации аэробных микроорганизмов от исходного уровня заметно уже к концу 1 сут, анаэробных — на 3 сут. В группе сравнения средняя концентрация аэробных микроорганизмов снизилась до  $10^3$  ед. КОЕ/мл на 5 сут, анаэробных — на 7 сут. Следует также подчеркнуть, что доля монофлоры увеличивалась и была значительно больше у больных основной группы (69,2 %), в группе сравнения (36,9 %) при посевах экссудата на 3 сут. К 5 сут отмечено уменьшение доли смешанной флоры в основной группе до 4,5 % случаев, в группе сравнения — до 19,5 %.

Характер послеоперационных осложнений в обеих группах представлен в табл. 2.

Применение лечебных БФ привело к клиническому улучшению состояния больных в послеоперационный период, что было заметно уже на 1 сут: уменьшении жажды, болевого синдрома, уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в среднем до  $(99,8 \pm 6,29)$  за 1 мин ( $(80,1 \pm 5,4)$  — на 3 сут), снижение температуры тела —  $(37,6 \pm 0,4)^\circ\text{C}$ , более активное поведение больных — могли поворачиваться и даже подниматься в постели спустя 12 ч с момента окончания операции. Парез ки-

шечника возник лишь у 6 (4,8 %) пациентов. К 4 сут замечена тенденция к нормализации крови, ЛИИ снижались до  $(1,5 \pm 0,11)$ , а уровень МСМ — до  $(0,448 \pm 0,006)$  усл. ед. В то время как в группе сравнения в те же сроки послеоперационного периода ЧСС удерживалась в пределах  $(109,50 \pm 7,63)$  за 1 мин ( $(98,3 \pm 6,5)$  — на 3 сут), температура тела была в пределах  $(38,1 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ , активация больных осуществлялась через 18—24 ч, парез кишечника наблюдали у 18 (8,4 %) больных. Тенденция к нормализации показателей ЛИИ, МСМ отметилась к 7—8 сут. Время пребывания в стационаре в основной группе составило 5,9, в группе сравнения — 8,6 койко-дня.

По данным холтеровского мониторинга, динамика ишемических изменений в ходе проводимого лечения имела такой характер: в обеих группах наблюдалось уменьшение количества эпизодов ишемии, при этом в основной группе их количество уменьшилось на 88 %, в то время как в группе сравнения — на 64,2 %. Отмечено уменьшение времени общей продолжительности ишемии в группе сравнения за сутки на 71,7 % и в основной — на 92,2 %. Также в основной группе наблюдали более значимое уменьшения ЧСС к 3 сут лечения (на 19,7 %), чем в группе сравнения (на 10,2 %). Динамика уменьшения общей продолжительности ишемии была наиболее выраженной в основной группе относительно группы сравнения, что может быть обусловлено более быстрым регрессированием воспалительного процесса в основной группе на фоне применения лечебных БФ. Это уменьшает проявления эндогенной интоксикации, снижая степень ишемического и гипоксического повреждения миокарда, что позитивно сказывается на условиях гемодинамики (в частности и на снижении ЧСС) и, в свою очередь, приводит к уменьшению проявлений ишемии миокарда.

## Выводы

Предложенный метод местного воздействия бактериофагов на воспалительный процесс брюшной полости при остром деструктивном холецистите и его осложнениях позволяет активно воздействовать на все компоненты микрофлоры, обеспечивает в 2,3 раза выше темпы элиминации микроорганизмов из перитонеального экссудата как во время операции, так и при фракционном введении бактериофагов через дренажи в брюшную полость в послеоперационный период. Применение бактериофагов дает возможность предупредить возникновение гнойных осложнений со стороны раны и брюшной полости и сопровождается уменьшением частоты эпизодов ишемии миокарда у больных с сердечной недостаточности ишемического генеза на 23,8 %.

## Література

1. Брискин Б.С., Ломидзе О.В. Влияние полиморбидности на диагностику и исход в абдоминальной хирургии у пожилых // Клиническая геронтология.— 2008.— № 4.— С. 30.
2. Ермолов А.С., Гуляев А.А. Острый холецистит: современные методы лечения // Лечащий врач.— 2005.— № 2.— С. 16—18.
3. Козлов Р.С. Держим оборону: антимикробные препараты и резистентность микроорганизмов // проАНТИБИОТИК.— 2011.— № 1.— С. 11—14.
4. Лазаренко В.А., Горшунова Н.К., Григорьев С.Н. и др. Малоинвазивные технологии в лечении острого деструктивного калькулезного холецистита у лиц среднего, пожилого и старческого возраста // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».— 2011.— № 2.— С. 56—59.
5. Некрасов А.Ю., Касуных С.А., Зубарев В.В. и др. Использование веерообразного лапаролифта при лапароскопической холецистэктомии у пациентов пожилого возраста // Новости хирургии.— 2011.— Т. 19, № 1.— С. 22—25.
6. Прокопенко Л.Г., Лазарева А.Н., Конопли А.И. Окислительный, энергетический и иммунный гомеостаз (нарушение и коррекция).— Курск, 2003.— 334 с.
7. Суборова Т.Н., Гончарова А.Е., Кузин А.А. Карбапенем-резистентные штаммы *Pseudomonas aeruginosa* в специализированном хирургическом стационаре по лечению тяжелых ранений и травм // КМАХ.— 2012.— Т. 14, № 2.— С. 50.
8. Хатьков И.Е., Чудных С.М., Кулезнева Ю.В. и др. Новые малоинвазивные методы лечения больных острым холециститом // Эндоскопическая хирургия.— 2012.— № 1.— С. 3—8.
9. Agrusa A., Romano G., Frazzetta G. et al. Role and outcomes of laparoscopic cholecystectomy in the elderly // International Journal of Surgery.— 2014.— Vol. 12, Iss. 11.— P. 1—3.
10. Takada T., Strasberg S.M., Solomkin J.S. et al. Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences.— 2013.— Vol. 20, N 1.— P. 1—7.

## Застосування адаптованих бактеріофагів у комплексному лікуванні хворих на деструктивний холецистит із супутньою серцевою недостатністю ішемічного генезу

Р.В. Бондарев, В.М. Іванцок, В.Г. Мішалов

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

**Мета роботи** — обґрунтувати етіопатогенетично підвищення ефективності лікування гострого деструктивного холециститу (ГДХ), профілактику післяопераційних гнійно-запальних ускладнень та виявів ішемії міокарда під час фаготерапії із супутньою серцевою недостатністю (СН) ішемічного генезу.

**Матеріали та методи.** Проведено порівняльний аналіз результатів лікування 339 пацієнтів із ГДХ та ГДХ, ускладненим перфорацією, перитонітом, паравезикальним абсцесом, вікової групи старше 60 років із супутньою ішемічною хворобою серця, тобто СН I—II А, функціональний клас I—III, які перенесли лапароскопічну холецистектомію (ЛХЕ). Групу порівняння (n = 214) склали пацієнти, яким після ЛХЕ виконували санацію осередку запалення розчином декаметоксину, основну групу (n = 125) — пацієнти, яким для зрошення осередку запалення застосували адаптовані бактеріофаги (БФ). В обох групах вивчено бактеріологічний статус ексудату при ГДХ, ускладненому перфорацією, перитонітом, паравезикальним абсцесом, характер післяопераційних гнійно-запальних ускладнень, частоту епізодів ішемії міокарда, за даними холтерівського моніторингування.

**Результати та обговорення.** Під час мікробіологічного дослідження ексудату у хворих обох груп із ГДХ, ускладненим перфорацією, перитонітом, паравезикальним абсцесом, виявлено зростання мікрофлори, а рівень мікробної контамінації перевищував нормальне значення в 2—2,5 разу незалежно від характеру мікробної флори. У випадках легкого ступеня тяжкості в ексудаті найчастіше спостерігали монокультуру — 67,7 %. У разі помірного і важкого ступеня тяжкості в 76,9—84,6 % випадків переважали мікробні асоціації. У післяопераційний період у групі порівняння ускладнення з боку рани виникли у 6,1 % хворих, з боку черевної порожнини (ЧП) — у 5,1 % пацієнтів. В основній групі з боку рани ускладнення виникли в 3,2 % випадків, з боку ЧП — у 3,2 % пацієнтів. Гнійних ускладнень з боку рани і ЧП в основній групі не було. Кількість епізодів ішемії в основній групі зменшено на 88 %, тоді як у групі порівняння відзначено зниження цього показника на 64,2 %. Помічено зменшення часу загальної тривалості ішемії в групі порівняння за добу на 71,7 % та в основній — на 92,2 %. В основній групі спостерігали більш значуще зменшення частоти серцевих скорочень до 3 доби лікування (на 18,5 %), ніж у групі порівняння (на 10,2 %).

**Висновки.** Запропонований метод місцевого впливу БФ на запальний процес ЧП при ГДХ і його ускладненнях дає змогу активно впливати на всі компоненти мікрофлори, забезпечує в 2,3 разу вищі темпи елімінації мікроорганізмів із перитонеального ексудату як під час операції, так і під час фракційного введення БФ через дренажі в ЧП в післяопераційний період. Застосування БФ дає змогу запобігти виникненню гнійних ускладнень з боку рани та ЧП і супроводжується зменшенням частоти епізодів ішемії міокарда у хворих із СН ішемічного генезу на 23,8 %.

**Ключові слова:** гострий деструктивний холецистит, лапароскопічна холецистектомія, лікувальні бактеріофаги.

## Adapted bacteriophages in complex treatment of destructive cholecystitis with concomitant heart failure of ischemic origin

R.V. Bondarev, V.M. Ivantsok, V.G. Mishalov

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

**The aim** — to prove etiopathogenically the efficiency of acute destructive cholecystitis (ADH) treatment, the prevention of postoperative inflammatory complications and manifestations of myocardial ischemia during phagotherapy in elderly and senile patients with concomitant heart failure (HF) of ischemic origin.

**Materials and methods.** The treatment results comparative analysis for 339 patients of older age group (over 60 years) with HBS complicated by perforation, peritonitis, paravesical abscess and with concomitant coronary heart disease and heart failure I—IIA, functional class I—III, who underwent laparoscopic cholecystectomy (LCE) was held. The comparison group (n = 214) included patients who had sanitation of inflammatory focus with decasan solution after LCE, adapted bacteriophage (BF) for irrigation of the inflammatory focus was used in the main group (n = 125). Bacteriological status of exudate in patients with ADH complicated by perforation, peritonitis, perivesical abscess, the character of postoperative pyo-inflammatory complications, the frequency of

myocardial ischemia by Holter monitoring were studied in both groups. ECG Holter was used to estimate the frequency of the ischemic episodes duration.

**Results and discussion.** During microbiological fluid study in patients of both groups with ADC complicated by perforation, peritonitis, paravesical abscess the growth of microflora was found and microbial contamination level exceeded the normal value 2—2.5 times regardless the nature of the microbial flora. Monoculture was observed in 67.7 % patients with easy severity level. Microbial associations were observed in 76.9—84.6 % patients with moderate-severe level. Wound complications were found in 6.1 % patients, abdominal cavity complications — in 5.1 % patients in the comparison group. The wound complications occurred in 3.2 % patients of the main group, abdominal cavity complications — in 3.2 %. Suppurative complications of abdominal cavity and wounds and were not registered in the study group. The number of ischemia episodes in the study group was reduced by 88 %, while in the comparison group was a decrease of this index by 64.2 %. The decrease in the total duration of ischemia time to 71.7 % per day was registered in the comparison group and to 92.2 % — in the main. The significant decrease in heart rate to the 3rd day of treatment (18.5 %) was found in the main group, than 10.2 % — in the comparison group.

**Conclusions.** The proposed method of local BF effects on inflammation in the abdominal cavity in patients with ADC and its complications allows to affect all microflora components, provides 2.3 times higher elimination of microorganisms from peritoneal exudate both during operation and during fractional introduction of BF through drains into the abdominal cavity postoperatively. Application of BF can prevent the occurrence of septic complications in the wound and the abdominal cavity and is accompanied by a 23.8 % decreasing frequency of myocardial ischemia episodes in patients with heart failure of ischemic origin.

**Key words:** acute destructive cholecystitis, laparoscopic cholecystectomy, therapeutic bacteriophages.