

DOI 10.31718/2077-1096.19.2. 19

УДК: 616.5.22-002:578.81-08

Іващенко Д.М., Дудченко М.О., Кравців М.І., Прихідько Р.А.

ОЦІНКА МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ БАКТЕРІОФАГІВ У ЛІКУВАННІ БЕШИХИ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Бешиха – інфекційне захворювання людини, яке, на жаль, в останні роки аж ніяк не зменшило свою частоту захворюваності, незважаючи на усі досягнення медицини. Просліджується тенденція до збільшення частоти випадків ускладнених форм бешихи, наслідком яких є більш вартісне та тривале консервативне лікування, більш частий перехід у рецидивуючі форми, необхідність масштабних хірургічних втручань, а іноді і пластичних операцій для закриття дефектів шкірних покривів. Отже пошук оптимальних варіантів лікування бешихи, недопущення її рецидивування або переходу у більш-тяжкі клінічні форми є нагальною проблемою, яка потребує проведення досліджень, направлених на покращення комплексного лікування даної патології. Одним із варіантів вирішення цього завдання є використання бактеріофагів у комплексі з традиційним лікуванням бешихового запалення. Метою дослідження було покращення результатів лікування бешихи шляхом додавання до комплексного лікування місцевої терапії бактеріофагами. Для цього були проведені клінічні дослідження на 28 хворих на еритематозну та еритематозно-бульозну форму бешихи. Було сформовано 2 групи хворих, у яких визначали ефективність комбінованого застосування бактеріофагів та традиційної антибактеріальної терапії. Оцінку ефективності проводили за клінічними та мікробіологічними показниками. За результатами виконаного клінічного дослідження встановлено, що при використанні у лікуванні бешихового запалення бактеріофагів у вигляді місцевих перев'язок на додачу до традиційного антибактеріального та дезінтоксикаційного лікування призводить до: статистично значимого зменшення тривалості гіпертермічних реакцій у пацієнтів на $0,6 \pm 0,13$ доби, зменшення інтенсивності та тривалості больового синдрому на $0,9 \pm 0,21$ доби, прискорення зменшення місцевого набряку тканини на $0,5 \pm 0,3$ доби, прискорення зменшення місцевої гіперемії шкіри на 27% та прискорення мікробної деконтамінації у вогнищі ураження 21%. Отже можна рекомендувати додавання місцевого лікування бактеріофагами до традиційного лікування бешихового запалення для прискорення термінів лікування та покращення клінічного стану пацієнтів.

Ключові слова: бактеріофаги, бешиха, місцеве лікування.

Вступ

Бешиха – інфекційне захворювання людини, яке здебільшого викликане β -гемолітичними стрептококами з групи А (*S. pyogenes*), яке протікає в гострій або хронічній формах і характеризується синдромом інтоксикації, а також наявністю локального ураження у вигляді відмежованого вогнища серозно-геморагічного запалення шкіри. Частіше бешиха виникає у разі екзогенного інфікування стрептококом, джерелом інфекції є носії патогенних штамів. Основним механізмом інфікування є перкутанний, що реалізується через мікротравматичні ушкодження шкіри, рідше слизових оболонок. Розвиток захворювання проходить у лімфатичних судинах дермального шару, внаслідок чого і виникає класична клінічна картина, яка в подальшому ускладнюється порушенням капіляробігу та лімфообігу в місці запалення з формуванням лімфостазу, мікротромбозів лімфатичних та кровеносних капілярів. Із найбільш загрозливих ускладнень бешихи можна відмітити тромбофлебіт, абсцеси, флегмони та такі пізні ускладнення, як стійкий лімфостаз та слоновість. У даний час частота бешихового запалення не знижується, незважаючи ні на появу нових антибактеріальних препаратів, ні на досягнення сучасної медицини. За даними досліджень, захворюваність на бешиху становить 1,4-2,2 на 1000 людей, частіше переважає у людей працездатного віку і, на жаль, характеризується високим відсотком рецидиву [4]. За клініч-

ною класифікацією виділяють первинну, рекурентну та рецидивуючі форми бешихи, а за характером місцевих проявів це захворювання поділяють на еритематозну, еритематозно-бульозну, бульозно-геморагічну, флегмонозну та некротичну форми. Найчастішою формою є еритематозна (до 75% випадків), але в останні десятиліття просліджується тенденція до збільшення частоти випадків ускладнених форм бешихи, наслідком яких є більш вартісне та тривале консервативне лікування, більш частий перехід у рецидивуючі форми, необхідність масштабних хірургічних втручань, а іноді і пластичних операцій для закриття дефектів шкірних покривів [6].

Отже, пошук оптимальних варіантів лікування бешихи, недопущення її рецидивування або переходу у більш тяжкі клінічні форми є нагальною проблемою, яка потребує проведення досліджень, направлених на покращення комплексного лікування даної патології.

Аналізуючи літературу останніх років, нами відмічено, що більшість авторів притримуються стандартної схеми комплексного лікування бешихи, яка включає у себе системну антибактеріальну терапію (перевага надається антибіотикам пеніцилінового ряду та цефалоспоринам), антиагрегантну, дезінтоксикаційну, використання антикоагулянтів, гормональну терапію глюкокортикоїдами [5,7].

Ми вирішили дослідити можливості застосування бактеріофагів для поліпшення комплекс-

ного лікування бешихи.

Виконані дослідження за останні десятиліття вже остаточно переконали суспільство, що фаги можуть бути як додатком до антибіотиків в розрізі лікування інфекційних агентів, так і повною альтернативою антибіотикам за своєю дією на бактеріальні агенти. Наразі можна виділити певні властивості завдяки яким фаги посіли своє місце у терапії септичних станів, локальних гнійних уражень шкіри та підшкірної клітковини: [3]:

1. Фаги розмножуються у макроорганізмі самостійно, у присутності чутливих до них бактерій;
2. Вони поширюються організмом через кровоносну та лімфатичну системи, отже, можуть бути доставлені до місця інфекції при лікуванні бешихи;
3. Фаги елімінуються з макроорганізму самостійно, не впливаючи при цьому на діяльність дезінтоксикаційних систем організму;
4. Фаги мають більшу специфічність, ніж антибіотики: вони є тропними до певних штамів бактерій, не впливають на нормальний мікробний баланс;
5. За літературними джерелами практично не визначаються побічні ефекти при використанні фагів, не виникають алергічні реакції;
6. Бактеріофаги можна поєднувати з антибіотиками для зниження формування резистентності мікроорганізмів;
7. Фаги інфікують та лізують «неактивні» бактерії, тим самим запобігаючи рецидиву захворювань та реінфекціям.

Сучасні препарати бактеріофагів містять у своєму складі один чи декілька різних літичних фагів, розмноження яких проходить шляхом лізису бактеріальної клітини та вивільнення нових вірусів в міжклітинний простір. Проникнення у клітини відбувається за допомогою «пептидоглікан-лізуючих ферментів» (ПЛФ). Ці ферменти є селективними щодо мембран мікроорганізмів, не впливаючи на клітини макроорганізму чи природної мікрофлори [1,2].

Підбиваючи підсумок, сучасні бактеріофаги є здебільшого комплексами бактеріальних вірусів, отриманих проти груп найпоширеніших збудників бактеріальної інфекції [4, 5]. Це дає можливість сподіватися на синергізм антибактеріальної дії бактеріофагів та антибіотиків при лікуванні бешихи, прискорення елімінації бактерій з вогнища запалення, а отже прискорення клінічного одужання хворих, запобігання рецидивів та розвиток ускладнених форм захворювання.

Мета дослідження: покращення результатів лікування бешихи шляхом додавання до комплексного лікування місцевої терапії бактеріофагами.

Матеріали та методи дослідження

З метою оцінки місцевої ефективності застосування бактеріофагів для покращення лікування бешихового запалення було проведено кліні-

чне дослідження. Для його проведення було сформовано 2 клінічні групи хворих (загалом 28 пацієнтів, по 14 в кожній групі, 18 жінок та 10 чоловіків). Середній вік склав $47 \pm 7,6$ років. Хворі у групах були репрезентативні за клінічними проявами, статтю, віком.

У дослідження включалися пацієнти віком від 18 до 65 років, з наявною клінічною симптоматикою бешихового запалення з еритематозними та еритематозно-бульозними формами, давністю захворювання до 5-ти діб, наявною гіпертермічною реакцією на момент поступлення. Усі пацієнти в обов'язковому порядку надавали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критеріями виключення з дослідних груп було: декомпенсовані стадії хронічних артеріальних та венозних захворювань, декомпенсація цукрового діабету. Також усім пацієнтам при надходженні виконувалось ультразвукове дослідження венозної системи для виключення тромбофлебиту або флеботромбозу, як причини клінічної картини захворювання. Пацієнти, які увійшли в дослідження отримували стаціонарне лікування в умовах хірургічних відділень 3-ї міської клінічної лікарні м. Полтави та Полтавської Центральної Районної Лікарні в період з 01.2017 по 01.2019 роки.

За нозологічними формами бешихи у групах був наступний розподіл: 8 хворих (29%) з еритематозними формами, 20 хворих (71%) – з еритематозно-бульозною формою. На момент первинного огляду та госпіталізації у відділення середня температура тіла пацієнтів у I групі становила $38,4 \pm 1,3$ °C, у II групі – $38,3 \pm 0,98$ °C. За локалізацією 85,7% (24 пацієнта) мали прояви захворювання на нижніх кінцівках, 14,3% (4 пацієнта) – на верхніх кінцівках. В анамнезі у 71,4% (20) пацієнтів мали місце «вхідні ворота», які полягали у наявності пошкоджень шкірних покривів. 28,6% (8) пацієнтів не вказували на можливі причини виникнення захворювання. В усіх хворих (100%) були присутні такі прояви як еритема на шкірі з чіткими контурами, місцеве підвищення температури у вогнищі запалення та набряк кінцівок, який в середньому становив (у порівнянні зі здоровою кінцівкою) $+6 \pm 1,6$ см на нижніх кінцівках та $+4 \pm 0,9$ см на верхніх кінцівках. У загальних аналізах крові визначалися запальні зміни, характерні для інфекційних захворювань шкіри та ПШК, а саме підвищення рівня лейкоцитів крові (I-ша група – $14,2 \pm 3,1$; II-га група – $13,9 \pm 3,3$), зсув лейкоцитарної формули вліво з підвищенням рівня паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів).

У якості лікування хворим усіх груп призначали антибактеріальну терапію у вигляді внутрішньовенної інфузії розчину препарату «Аугментин» по 1,2 грами тричі на добу, розведеного у 20 мл натрію хлориду 0,9%. Також призначали р-н «Пентотрен» 100 мг в/в краплинно 1 р/д, р-н «Реосорбілакт» 200 мл в/в краплинно 1 р/д, р-н «L-лізину есцинат» 10 мг на 50 мл 0,9% натрію

хлориду 1р/д. За рекомендаціями суміжних спеціалістів виконувалась корекція супутніх захворювань.

Хворим першої групи в якості місцевої терапії користувалися накладанням на уражену поверхню пов'язок, які були змочені у 0,02% («Декасан» виробництва «Юрія-Фарм»), двічі на добу. Пацієнтам другої групи до місцевої терапії додавали двічі на добу перев'язку з використанням серветок, що були змочені у розчині полівалентного піобактеріофагу, строком на 6 годин.

Запропонований метод лікування для визначення його ефективності у групах хворих порівнювали за такими показниками перебігу процесу захворювання: зменшення гіпертермічного синдрому, швидкість зменшення набряку уражених ділянок, протяжність больового синдрому, використовуючи візуальну аналогову шкалу щодо оцінки болю, зменшення місцевих проявів гіперемії шкіри, загальний період стаціонарного лікування.

Також на 1-шу, 3, 5-ту добу стаціонарного лікування проводилися мікробіологічні дослідження – посів вмісту пухирів та посів з поверхні шкіри з метою ідентифікації збудника, визначення його чутливості до антибіотиків та бактеріофагів, визначення кількості колонієутворюючих одиниць для аналізу швидкості літичної дії запропонованого методу лікування. Дослідження виконувались на базі лабораторії Полтавської обласної клінічної інфекційної лікарні.

Результати та обговорення

За результатами аналізу проведеного лікування у 2-х групах хворих нами були отримані наступні дані:

1. Гіпертермічна реакція у пацієнтів I-ї групи тривала $4,7 \pm 0,8$ доби, тоді як у пацієнтів II-ї групи становила $4,1 \pm 0,67$ доби.

2. Больовий синдром у пацієнтів I-ї групи тривав $5,8 \pm 0,49$ діб, у пацієнтів II-ї групи – $4,9 \pm 0,7$ доби;

3. Тривалість набряку уражених ділянок у па-

цієнтів I-ї групи становила $6,3 \pm 1,1$ доби, у пацієнтів II-ї групи – $5,8 \pm 0,8$ доби;

4. Інтенсивність зменшення місцевих проявів гіперемії шкірних покривів у пацієнтів II-ї групи в середньому на 27% переважала аналогічний показник пацієнтів I-ї групи.

5. Загальний строк стаціонарного лікування у хворих I-ї групи становив $8,3 \pm 1,1$ добу, у пацієнтів II-ї групи – $7,6 \pm 1,2$ доби

Аналізуючи показники порівняння даних з I-ї та II-ї груп встановлено, що використання бактеріофагів у комплексі лікування бешихового запалення призводить до статистично значимого зменшення тривалості гіпертермічних реакцій у пацієнтів на $0,6 \pm 0,13$ ($p < 0,001$) доби, зменшення інтенсивності та тривалості больового синдрому на $0,9 \pm 0,21$ ($p < 0,001$) доби. Також більш швидко зменшується вираженість та прискорюється зменшення місцевого набряку тканини на $0,5 \pm 0,3$ ($p < 0,001$) доби. Також при додаванні до місцевого лікування перев'язок з бактеріофагами у середньому на 27% зростає швидкість зменшення інтенсивності місцевих проявів гіперемії шкіри ($p < 0,001$).

Загальний строк стаціонарного лікування у нашому дослідженні у пацієнтів II-ї групи зменшився на $0,7 \pm 0,1$ ($p < 0,001$) добу, що свідчить про потенціювання протимікробного ефекту бактеріофагами та прискоренням протизапальних та місцевих репаративних процесів при використанні запропонованого способу лікування.

Мікробний пейзаж ран у проведеному дослідженні був представлений наступними мікроорганізмами: грам «+» коками – Streptococcus pyogenes (Group A Streptococcus) – у 24 випадках (86%), Group G Streptococcus у 4 (14%), S. aureus - у 15 випадках (54%) (у вигляді полімікробної асоціації). До полівалентного бактеріофагу були чутливі усі виділені мікроорганізми.

Визначена динаміка мікробної забрудненості ран наведена у таблиці.

Таблиця
Динаміка мікробної забрудненості гнійних ран ($n \times 10^7$ к/о/мл)

Доба ранозагоєння	1-а	3-я	5-а
група № I (n = 14)	$4,9 \times 10^7 \pm 1,15 \times 10^7$	$3,2 \times 10^6 \pm 0,81 \times 10^6$	$2,5 \times 10^5 \pm 0,44 \times 10^5$
група № II (n = 14)	$4,8 \times 10^7 \pm 1,32 \times 10^7$	$2,9 \times 10^6 \pm 0,64 \times 10^6$	$1,9 \times 10^5 \pm 0,35 \times 10^5$

Отримані дані свідчать про підвищення ефективності антибактеріальної дії при комбінації антибіотиків та місцевому застосуванні бактеріофагів, про зменшення кількості мікроорганізмів починаючи з 3-ї доби дослідження, що дає інформацію свідчить про можливість і доцільність застосування в клінічній практиці запропонованої схеми лікування.

Висновки

За результатами виконаного клінічного дослідження встановлено що при використанні у лікуванні бешихового запалення бактеріофагів у вигляді місцевих перев'язок на додачу до традиційного антибактеріального та дезінтоксикацій-

ного лікування призводить до: статистично значимого зменшення тривалості гіпертермічних реакцій у пацієнтів на $0,6 \pm 0,13$ доби, зменшення інтенсивності та тривалості больового синдрому на $0,9 \pm 0,21$ доби, прискорення зменшення місцевого набряку тканини на $0,5 \pm 0,3$ доби, прискорення зменшення місцевої гіперемії шкіри на 27% та прискорення мікробної деконтамінації у вогнищі ураження 21%.

Аналізуючи отримані дані дослідження, можна рекомендувати додавання місцевого лікування бактеріофагами до традиційного лікування бешихового запалення для прискорення термінів лікування та покращення клінічного стану пацієнтів.

Література

- Ivashchenko DM. Otsinka efektyvnosti kombinatsii bakteriofahiv ta dekametoksynu pry likuvanni hniinykh ran u khvorykh z alerhiieu do antybiotykyv [Estimate of effectiveness of combined application of bacteriophages and decametoxinum in treatment of purulent wounds for patients with antibiotic allergy]. Aktual'ni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi. 2018; 18(2):47-51. (Ukrainian).
- Ivashchenko DM, Lihonenko OV, Digtyar II. Use of Bacteriophages in the Treatment of Infected Wounds in Patients who have Allergy to Antibiotics. Surgical Chronicles. 2016; 4(21):201-206.
- Ivashchenko DM. Klinichna efektyvnist vykorystannia bakteriofahiv u kompleksnomu likuvanni hniinykh ran u khvorykh z polivalentnoiu alerhiieu do antybiotykyv [Clinical effectiveness of bacteriophages in complex treatment of purulent wounds in patients with polyvalent allergy to antibiotics]. Aktual'ni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi. 2015; 15(4):168-172. (Ukrainian).
- Anna B, Kristina T, Magnus R. Erysipelas, a large retrospective study of aetiology and clinical presentation. BMC Infect Dis. 2015; 15:402-10
- Kwak YG. Clinical Guidelines for the Antibiotic Treatment for Community-Acquired Skin and Soft Tissue Infection. Infect Chemother. 2017; 49(4):301-325
- Dennis LS. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 2014; 59:10-52.
- Solomon M. Corticosteroid Therapy in Combination with Antibiotics for Erysipelas. Isr Med Assoc J. 2018; 20(3):137-140

Реферат

ОЦЕНКА МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИОФАГОВ В ЛЕЧЕНИИ РОЖИ

Ивашченко Д.Н., Дудченко М.А., Кравцов Н.И., Прихидько Р.А.

Ключевые слова: бактериофаги, рожа, местное лечение.

Рожа - инфекционное заболевание человека, которое, к сожалению, в последние годы отнюдь не уменьшило свою частоту заболеваемости, несмотря на все достижения медицины. Прослеживается тенденция к увеличению частоты случаев осложненных форм рожи, следствием которых является более дорогостоящее и длительное консервативное лечение, более частый переход в рецидивирующие формы, необходимость масштабных хирургических вмешательств, а иногда и пластических операций для закрытия дефектов кожных покровов. Итак, поиск оптимальных вариантов лечения рожи, недопущения ее рецидивирования или перехода в более тяжелые клинические формы является насущной проблемой, которая требует проведения исследований, направленных на улучшение комплексного лечения данной патологии. Одним из вариантов решения этой задачи является использование бактериофагов в комплексе с традиционным лечением рожистого воспаления. Целью исследования было улучшение результатов лечения рожи путем добавления к комплексному лечению местной терапии бактериофагами. Для этого были проведены клинические исследования на 28 больных эритематозной и эритематозно-буллезной форме рожи. Было сформировано 2 группы больных, у которых определяли эффективность комбинированного применения бактериофагов и традиционной антибактериальной терапии. Оценку эффективности проводили по клиническим и микробиологическим показателям. По результатам выполненного клинического исследования установлено, что при использовании в лечении рожистого воспаления бактериофагов в виде местных перевязок в дополнение к традиционному антибактериальному и дезинтоксикационному лечению приводит к статистически значимому уменьшению продолжительности гипертермических реакций у пациентов на $0,6 \pm 0,13$ суток, уменьшению интенсивности и продолжительности болевого синдрома на $0,9 \pm 0,21$ суток, более быстрому уменьшению местного отека тканей на $0,5 \pm 0,3$ суток, ускорению уменьшения местной гиперемии кожи на 27% и ускорению микробной деконтаминации в очаге поражения на 21%. Исходя из этого, можно рекомендовать добавление местного лечения бактериофагами к традиционному лечению рожистого воспаления для ускорения сроков лечения и улучшения клинического состояния пациентов.

Summary

EVALUATION OF TOPICAL APPLICATION OF BACTERIOPHAGES IN THE TREATMENT OF ERYSIPELAS

Ivashchenko D.M., Dudchenko M.O., Kravtsiv M.I., Prikhidko R.A.

Key words: bacteriophages, erysipelas, local treatment.

Erysipelas is known as a human infectious disease, which, unfortunately, in recent years has not reduced its incidence rate in spite of all the advances of medicine. There is a tendency to an increase in the incidence of complicated forms of erysipelas, the consequences of which require prolonged conservative treatment and expenses. Moreover, there is a transition to recurrent forms often associated with large-scale surgical interventions and sometimes plastic surgeries to close skin defects. Thus, the search for best options for treating erysipelas, preventing its recurrence or transition to more severe clinical forms is an urgent issue that requires research aimed at improving the integrated treatment of this pathology. One of the solutions to this problem is the use of bacteriophages in combination with the standard treatment of erysipelas. The aim of the study was to improve the clinical results of erysipelas complex treatment by adding local bacteriophage therapy. Our clinical study included 28 patients with erythematous and erythematous-bullous forms of erysipelas. Two groups of patients were made up to compare the efficacy of the combined use of bacteriophages and standard antibacterial therapy. Evaluation of the efficacy was performed by clinical and microbiological methods. Based on the results of clinical study, we have found out that topical use of bacteriophages incorporated into dressing material in the course of erysipelas treatment, in addition to standard antibacterial therapy and detoxification leads to a statistically significant decrease in the duration of hyperthermic reactions in patients by 0.6 ± 0.13 days, lowering in intensity and the duration of pain syndrome by 0.9 ± 0.21 days, a more rapid local swelling fading by 0.5 ± 0.3 days, enhanced decrease in local skin hyperemia by 27% and accelerated microbial decontamination in the lesion areas by 21%. The results obtained allow us to recommend applying local bacteriophage treatment as a part of the standard management of erysipelas to promote the healing period and to improve the clinical condition of patients.