

БЕСЧАСТНОВ В.В., ТУЛУПОВ А.А., ШИРОКОВА И.Ю., ПОГОДИН И.Е.

**ПРИМЕНЕНИЕ ГИДРОГЕЛЕВОГО РАНЕВОГО ПОКРЫТИЯ
В КАЧЕСТВЕ НОСИТЕЛЯ БАКТЕРИОФАГОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ОЖОГОВЫХ РАН**

*Приволжский исследовательский медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации, ожоговое отделение
(взрослых) университетской клиники, г. Нижний Новгород*

**BESCHASTNOV V.V., TULUPOV A.A., SHIROKOVA I.YU.,
POGODIN I.E.**

**THE USE OF HYDROGEL WOUND COATING AS A CARRIER OF
BACTERIOPHAGES IN THE TREATMENT OF BURN WOUNDS**

*Volga region research medical university of the Ministry of Health of the
Russian Federation, burns department (adults), university hospital, Nizhny Novgorod*

Резюме. Фаготерапия - перспективное направление для преодоления антибиотикорезистентности возбудителей раневой инфекции. Техническая сложность формирования в области раны депо бактериофагов, литически активных в отношении бактерий-мишеней, ограничивает распространение фаготерапии. Авторами проведена клиническая оценка эффективности и безопасности местного применения бактериофагов в составе гидрогеля для санации ожоговых ран III степени.

Ключевые слова: ожоговые раны; раневая инфекция; фаготерапия; свободная кожная пластика

Resume. Phage therapy is a promising direction for overcoming antibiotic resistance of wound infection pathogens. The technical complexity of forming a depot of bacteriophages lytically active against target bacteria in the wound area limits the spread of phage therapy. The authors conducted a clinical evaluation of the effectiveness and safety of topical application of bacteriophages as part of a hydrogel for the rehabilitation of burn wounds of the III degree.

Keywords: burn wounds; wound infection; phage therapy; split-thickness skin grafting

Актуальность. Несмотря на обилие средств антибактериальной химиотерапии, инфекция ожоговых ран, вызванная антибиотикорезистентными патогенами, является ведущей причиной лизиса расщепленных аутодермотрансплантатов [1]. Нерациональное использование средств антибактериальной химиотерапии помимо «селекции» генов резистентности у госпитальных штаммов оказывает цитотоксическое воздействие, ведущее к нарушению процессов репаративной регенерации [2]. Применение фаготерапии для преодоления антибиотикорезистентности возбудителей раневой инфекции на этапе подготовки ожоговой раны к свободной кожной пластике является перспективным направлением, развитие которого может улучшить результаты

хирургического лечения обожжённых. Создание концентрации фагов в зоне клинического интереса на два порядка выше концентрации бактерий мишеней является основным принципом фармакокинетики бактериофагов [3]. Достичь такой концентрации в ожоговой ране возможно иммобилизацией фагов в состав гидрогеля [4, 5].

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности местного применения бактериофагов в составе гидрогеля для санации ожоговых ран, колонизированных антибиотикорезистентной микрофлорой, на этапе их подготовки к свободной кожной пластике расщепленным аутодермотрансплантатом.

Материалы и методы исследования. Для оценки эффективности и безопасности местного применения бактериофагов в составе гидрогеля для санации ожоговых ран при их подготовке к выполнению свободной кожной пластики расщепленным аутодермотрансплантатом выполнено клиническое исследование, в котором приняли участие 60 пациентов с ожоговыми ранами III степени, площадью до 5 % поверхности тела, колонизированными антибиотикорезистентными патогенами.

Гипотеза исследования заключалась в том, что местная фаготерапия раневой инфекции, в отличие от противомикробной химиотерапии, на этапе подготовки ожоговой раны к свободной кожной пластике, способствует увеличению площади приживления, расщепленного аутодермотрансплантата за счет отсутствия цитотоксического воздействия на грануляционную ткань. Предметом исследования явились: динамика микрофлоры ожоговой раны, площадь приживления, расщепленного аутодермотрансплантата, качество новообразованного эпителия и характеристика процессов репаративной регенерации тканей центральной части раневой поверхности, закрытой расщепленным аутодермотрансплантатом.

Пациентам основной группы (n=30), за семь дней до выполнения свободной кожной пластики расщепленным аутодермотрансплантатом отменяли системную антибиотикотерапию и на поверхность реципиентной раны накладывали гидрогелиевые повязки «Полипран», насыщенные литическим раствором бактериофага. Пациентам контрольной группы (n=30) на фоне этиотропной системной антибиотикотерапии, раны закрывали марлевыми повязками, пропитанными водным раствором Повидон-йода. Через 7 суток оценивали снижение степени бактериальной обсемененности реципиентной раны в обеих группах, после чего проводили свободную кожную пластику расщепленным аутодермотрансплантатом. На 7-е и 14-е сутки после аутодермопластики пациентам обеих групп выполняли инцизионную биопсию. В основной группе отмечено увеличение индекса пролиферативной активности (Ki-67), ангиогенеза (CD-31, VEGF), площади приживления аутодермотрансплантата.

Результаты и их обсуждение. В день выполнения свободной кожной пластики, снижение степени бактериальной обсемененности, в сравнении с нулевыми сутками, выявлено у 17 пациентов основной группы и шести

контрольной ($p=0,004$). Медиана степени бактериальной обсемененности ожоговых ран, перед выполнением аутодермопластики, в основной группе составила 1×10^3 [1×10^2 ; 1×10^5] КОЕ/мл., в контрольной - 1×10^4 [1×10^3 ; 1×10^5] КОЕ/мл ($p=0,012$).

Индекс пролиферативной активности (Ki-67) на седьмые сутки после выполнения свободной кожной пластики в контрольной группе составил 16 [13; 24] %, в основной 30 [22; 33] % ($p=0,017$). Доля клеток, экспрессирующих рецепторы к CD31, на седьмые сутки послеоперационного периода, в основной группе составила 19 [16; 22] % и 13 [11; 15] % в контрольной ($p=0,044$), к VEGF - 24 [21; 28] % в основной и 17 [14; 21] % в контрольной соответственно ($p=0,032$).

Площадь приживления расщепленных аутодермотрансплантатов на четырнадцатые сутки после выполнения свободной кожной пластики в контрольной группе составила 91 [39; 98] % и 96 [76; 98] % в основной ($p=0,044$).

Выводы. Местное применение бактериофагов в составе гидрогеля является эффективным и безопасным методом санации ожоговых ран, колонизированных антибиотикорезистентной микрофлорой, что приводит к увеличению площади приживления, расщепленного аутодермотрансплантата. Фаготерапия раневой инфекции в монорежиме, на этапе подготовки ожоговой раны к свободной кожной пластики, не оказывает цитотоксического воздействия на грануляционную ткань, что сопровождается большей активностью клеточной пролиферации и неангиогнеза в зоне интеграции расщепленного аутодермотрансплантата.

Список литературы:

1. Jaimes S.L., Ramírez C.E., Viviescas A.F. et al. Evaluation of Burn Wound Infection in a Referral Center in Colombia. *Indian J Plast Surg.* 2022; 55:75-80. DOI: 10.1055/s-0041-1740494.
2. Punjataewakupt A., Napavichayanun S., Aramwit P. The downside of antimicro-bial agents for wound healing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019; 38:39-54. DOI: 10.1007/s10096-018-3393-5.
3. Abedon S.T., Katsaounis T.I. Basic Phage Mathematics. *Methods Mol Biol.* 2018; 1681:3-30. DOI: 10.1007/978-1-4939-7343-9_1.
4. Бесчастнов В.В., Рябков М.Г., Леонтьев А.Е. и др. Исследование *in vitro* жизнеспособности бактериофагов в составе комплексных гидрогелевых раневых покрытий. *Современные технологии в медицине.* 2021; 13(2):32-39. DOI: 10.17691/stm2021.13.2.03.
5. Бесчастнов В.В., Рябков М.Г., Юданова Т.Н. и др. Новая возможность применения бактериофагов для профилактики инфекционных осложнений при свободной кожной пластике (бактериофаги при кожной пластике). *Бюллетень сибирской медицины.* 2021; 20(1):16–22. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-1-16-22.