

**Применение бактериофагов против супербактерий в гнойной хирургии:
систематический обзор и клинико-патофизиологический анализ.**

Научный руководитель: PhD Мансуров Бакиджан

Тулкинов Хамидулло Хамдам угли

Абдуллаев Отабек Бекпулат угли

Alfraganus University г. Ташкент, Узбекистан.

Аннотация Рост антибиотикорезистентности среди возбудителей гнойно-септических хирургических инфекций представляет глобальную угрозу современной медицине. Распространение панрезистентных штаммов микроорганизмов группы ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.) существенно лимитирует эффективность традиционной этиотропной антибактериальной терапии. В данном систематическом обзоре рассмотрены молекулярно-биологические механизмы действия литических фагов, их способность к деструкции внеклеточного полимерного матрикса бактериальных биопленок, а также эффекты синергизма при комбинации фагов с антибиотиками (PAS-эффект). На основе анализа современных клинических исследований и описаний серий случаев систематизированы данные по эффективности фаготерапии при синдроме диабетической стопы, хроническом остеомиелите, перипротезной инфекции и обширных гнойно-некротических поражениях мягких тканей.

Ключевые слова: фаготерапия, гнойная хирургия, супербактерии, антибиотикорезистентность, биопленка, ESKAPE, синергизм фагов и антибиотиков, остеомиелит, диабетическая стопа.

The use of bacteriophages against superbugs in purulent surgery: a systematic review and clinical and pathophysiological analysis.

Academic supervisor: PhD Mansurov Bakidjan

Tulkinov Hamidulla Khamdam ugli

Abdullayev Otabek Bekpulat ugli

Alfraganus University, Tashkent, Uzbekistan.

Abstract: The growth of antibiotic resistance among the pathogens of purulent-septic surgical infections poses a global threat to modern medicine. The spread of pan-resistant strains of the ESKAPE group of microorganisms (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*,

Pseudomonas aeruginosa, *Enterobacter* spp.) significantly limits the effectiveness of traditional etiotropic antibacterial therapy. This systematic review examines the molecular biological mechanisms of action of lytic phages, their ability to destroy the extracellular polymer matrix of bacterial biofilms, as well as the synergistic effects of combining phages with antibiotics (PAS effect). Based on the analysis of modern clinical studies and case series descriptions, data on the effectiveness of phage therapy in diabetic foot syndrome, chronic osteomyelitis, periprosthetic infection, and extensive purulent-necrotic soft tissue lesions are systematized.

Keywords: phage therapy, purulent surgery, superbugs, antibiotic resistance, biofilm, ESKAPE, synergism of phages and antibiotics, osteomyelitis, diabetic foot.

**Yiringli jarrohlikda superbakteriyalarga qarshi bakteriofaglardan foydalanish:
tizimli tahlil va klinik-patofiziologik tahlil.**

Ilmiy rahbar: PhD Mansurov Boqijon

Tulkinov Hamidullo Hamdam o'g'li

Abdullayev Otabek Bekpulat o'g'li

Alfraganus universiteti, Toshkent sh., O'zbekiston.

Annotatsiya: Yiringli-septik jarrohlik infeksiyalari qo'zg'atuvchilari orasida antibiotiklarga chidamlilikning o'sishi zamonaviy tibbiyot uchun global xavf tug'dirmoqda. ESKAPE guruhi mikroorganizmlarining (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.) panrezistent shtammlarining tarqalishi an'anaviy etiotrop antibakterial davolash samaradorligini sezilarli darajada cheklamoqda. Ushbu tizimli sharhda litik faglarning molekulyar-biologik ta'sir mexanizmlari, ularning bakterial biofilmlarning hujayradan tashqari polimer matritsasini parchalash qobiliyati, shuningdek, faglarni antibiotiklar bilan birlashtirganda sinergizm ta'siri (PAS-effekt) ko'rib chiqiladi. Zamonaviy klinik tadqiqotlar va holatlar seriyasini tavsiflash tahlili asosida diabetik oyoq sindromi, surunkali osteomiyelit, periprotez infeksiyasi va yumshoq to'qimalarning keng yiringli-nekrotik shikastlanishlarida fagoterapiya samaradorligi bo'yicha ma'lumotlar tizimlashtirildi.

Kalit so'zlar: fagoterapiya, yiringli jarrohlik, superbakteriyalar, antibiotiklarga chidamlilik, bioplyonka, ESKAPE, faglar va antibiotiklarning sinergizmi, osteomiyelit, diabetik oyoq.

Введение

Эпидемиология антибиотикорезистентности и проблема «супербактерий» в гнойной хирургии

В XXI веке гнойно-септическая хирургия столкнулась с беспрецедентным вызовом, обусловленным стремительным распространением штаммов микроорганизмов с множественной (MDR), экстремальной (XDR) и панрезистентностью (PDR) к существующим антибактериальным препаратам [1]. Септические осложнения, раневые инфекции мягких тканей, перитонит, остеомиелит и трофические язвы, вызванные устойчивой микрофлорой, сопровождаются высокой частотой инвалидизации, инвалидизирующих ампутаций и летальности [2].

В клинической практике наибольшую опасность представляют возбудители, объединенные в группу **ESKAPE**:

- *Enterococcus faecium* (ванкомицин-резистентные штаммы — VRE);
- *Staphylococcus aureus* (метициллин-резистентные и ванкомицин-нечувствительные штаммы — MRSA/VRSA);
- *Klebsiella pneumoniae* и *Enterobacter* spp. (продуценты бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и карбапенемаз — KPC, NDM, OXA-48);
- *Acinetobacter baumannii* (карбапенем-резистентные штаммы — CRAB);
- *Pseudomonas aeruginosa* (карбапенем-резистентная и полирезистентная синегнойная палочка — CRPA/MDRPA).

Селективный пресс традиционных антибиотиков в отделениях интенсивной терапии и гнойной хирургии приводит к формированию внутрибольничных (нозокомиальных) экосистем, в которых супербактерии вытесняют чувствительные штаммы [3]. В результате стандартные схемы эмпирической и даже целенаправленной антибактериальной терапии теряют клиническую эффективность, создавая состояние «постантибиотической эры» в рамках конкретного стационара [4].

Патофизиология биопленкообразования и лимиты фармакотерапии

Основным фактором патогенеза рецидивирующих и хронических гнойно-хирургических инфекций служит способность патогенов формировать **бактериальные биопленки (biofilms)** [5]. Биопленка представляет собой структурированное сообщество бактериальных клеток, погруженных в синтезируемый ими внеклеточный полимерный матрикс (эксаполисахариды, внеклеточная ДНК, белки и липиды) [6].

ФАКТОРЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

1. Внеклеточный матрикс (EPS) —► Физический барьер для диффузии

2. Метаболическая дормантность —► Снижение активности-мишеней
 3. Клетки-персистеры (Persisters) —► Выживание при сверхвысоких дозах
 4. Горизонтальный перенос генов —► Ускоренная передача плазмид MDR
- Функционирование биопленки обуславливает следующие ограничения классической антибиотикотерапии:

1. **Ограничение диффузии:** Полимерный матрикс механически и химически связывает молекулы антибиотиков (в особенности аминогликозиды и гликопептиды), снижая их концентрацию в глубинных слоях биопленки в 100–1000 раз ниже минимальной подавляющей концентрации (МПК) [7].
2. **Фенотип персистенции:** В глубине биопленки из-за градиента кислорода и питательных веществ бактерии переходят в состояние метаболического покоя (дормантности). Поскольку большинство антибиотиков (бета-лактамы, фторхинолоны) действуют на делящиеся клетки, бактерии-персистеры сохраняют жизнеспособность [8].
3. **Высокая системная токсичность резервных антибиотиков:** Вынужденное увеличение дозировок препаратов «последней линии» (колистин, полимиксин В, тигециклин, аминогликозиды) приводит к развитию выраженных нефротоксических, гепатотоксических и ототоксических реакций, ограничению терапевтического окна [9].

Бактериофаги как биологический терапевтический инструмент

Бактериофаги (фаги) — естественные вирусы бактерий, способные избирательно инфицировать и лизировать конкретные виды или штаммы микроорганизмов, не оказывая цитотоксического воздействия на клетки млекопитающих и не нарушая нормальную микробиоту человека [10].

Применение бактериофагов в гнойной хирургии обладает рядом уникальных патофизиологических преимуществ:

- **Автодозирование (*Auto-dosing*):** Бактериофаги размножаются экспоненциально непосредственно в очаге инфекции до тех пор, пока присутствует чувствительный бактериальный хозяин [11].
- **Ферментативная деструкция биопленок:** Многие литические фаги экспрессируют на поверхности своей капсидной структуры или выделяют деполимеразы (экзополисахаридазы, гиалуронидазы, пектин-лиазы), разрушающие матрикс биопленки и обеспечивающие проникновение вирионов к глубоко расположенным бактериям [12].

- **Отсутствие перекрестной резистентности:** Механизмы фагового лизиса не зависят от механизмов антибиотикорезистентности (бета-лактамаз, эффлюксных помп, модификации пептидогликана).
- **Низкий профиль системной токсичности:** Фаговые препараты состоят из белка и нуклеиновой кислоты, не оказывая прямого органотоксического действия при высокой степени очистки от эндотоксинов (LPS) [13].

Взаимодействие с внеклеточным полимерным матриксом (EPS)

Ключевым фактором преодоления резистентности биопленок служит наличие у фагов surface-bound или секретируемых **EPS-деполимераз**. Данные ферменты расщепляют высокомолекулярные гликозидные связи экзополисахаридов матрикса, снижая его вязкость и разрушая архитектуру биопленки [16].

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что совместное воздействие деполимераз и литического цикла приводит к:

- Падению оптической плотности биопленки *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* на 70–90% в течение 6–12 часов [17].
- Освобождению бактериальных клеток из матрикса, что делает их доступными для фагоцитоза нейтрофилами и иммунокомпетентными клетками хозяина [18].
- Деполяризации и выходу персистирующих клеток из состояния дормантности с восстановлением их чувствительности к антибактериальным средствам.

Сравнительный анализ форм и тактик фаготерапии

Анализ включенных исследований позволил выделить три основные стратегии применения фаготерапии в гнойной хирургии: монотерапия готовыми фагопрепаратами, применение персонализированных фаговых коктейлей и фаго-антибиотиковая комбинированная терапия (PAS).

Таблица 1. Сравнительная характеристика стратегий фаготерапии в гнойной хирургии (составлена на основе системного анализа литературы [19–27])

Параметр сравнения	Монофаготерапия (Готовые формы)	Персонализированный фаговый коктейль	Фаг + Антибиотик (PAS-синергизм)

Спектр действия	Узкий (конкретный штамм)	Широкий (поливалентный подход)	Максимальный (двойная мишень)
Скорость назначения	Быстрая (готовый препарат)	Задержка (24–72 ч на подбор/адаптацию)	Скорая эмпирическая / Целенаправленная
Частота развития устойчивости	Высокая (15–30% мутаций рецепторов)	Низкая (< 5% за счет перекрестной атаки)	Минимальная (< 1–2%)
Деструкция биопленки	Частичная (30–50%)	Выраженная (60–80%)	Полная эрадикация (> 90–95%)
Средний процент эрадикации MDR	45–60%	75–85%	88–98%
Основные показания	Моноинфекции, стандартные штаммы	Полимикробные раны, XDR/PDR патогены	Тяжелый остеомиелит, флегмоны, сепсис

Феномен фаго-антибиотикового синергизма (Phage-Antibiotic Synergy — PAS)

В 82% проанализированных исследований наибольшая клиническая эффективность фиксировалась при сочетании бактериофагов с антибиотиками, даже к которым высеянный штамм формально проявлял устойчивость *in vitro* [28].

Молекулярный механизм PAS-эффекта заключается в следующем:

1. Сублетальные концентрации бета-лактамов или фторхинолонов вызывают стрессовый ответ бактериальной клетки (SOS-ответ) и подавляют клеточное деление, что приводит к гипертрофии и филаментации бактерий (образованию длинных нитчатых форм) [29].
2. Увеличение площади поверхности филаментированной бактерии предоставляет большее количество доступных рецепторов для адсорбции фагов.

3. В ускоренно увеличивающейся клетке биосинтез фаговых белков и репликация вирусов происходят в 2–4 раза быстрее, сокращая latent-период и увеличивая размер выхода (*burst size*) [30].
4. В ответ на разрушение биопленки фаговыми деполимеразами антибиотик легко проникает в глубокие слои и уничтожает освобожденные бактерии.

Синдром диабетической стопы (СДС) и хронические трофические язвы

При СДС раневой процесс характеризуется смешанной полимикробной флорой (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*), сформированной биопленкой и выраженным нарушением микроциркуляции, препятствующим доставке системных антибиотиков в очаг [31].

- **Способы введения:** Местное орошение, инстиляция через дренажные системы, аппликация гидрогелей с фагами, ультразвуковая кавитация с фаговыми растворами.
- **Клинические результаты:** Анализ данных 12 исследований ($n = 480$ пациентов) показал, что добавление фаготерапии к хирургической обработке и базовой терапии привело к ускорению очищения ран от гнойно-некротических масс на $4,5 \pm 1,2$ суток раньше по сравнению с контрольной группой [32]. Эрадикация MRSA и *P. aeruginosa* достигнута у 84% пациентов. Частота высоких ампутаций снизилась на 32% [33].

Хронический остеомиелит и перипротезная инфекция (ППИ)

Лечение остеомиелита и ППИ представляет наибольшую сложность из-за адгезии патогенов к костному матриксу и элементам эндопротезов/металлоконструкций.

- **Способы введения:** Местная инстиляция в костную полость после секвестрэктомии, использование костного цемента (PMMA) или коллагеновых губок, импрегнированных фагами, длительное протокольное внутриартериальное или внутривенное введение высокоочищенных фагопрепаратов [34].
- **Клинические результаты:** В серии проспективных исследований при хроническом рецидивирующем остеомиелите, вызванном XDR *A. baumannii* и MRSA, применение персонализированных фаговых коктейлей позволило добиться стойкой ремиссии (наблюдение до 24 месяцев) у

78,5% больных, предотвратив удаление стабильных металлоконструкций в 62% случаев [35].

Обширные гнойно-некротические инфекции мягких тканей и ожоги

При тяжелых флегмонах, фасциитах и инфицированных ожогах применение фагов снижает бактериальную обсемененность ниже критического уровня (10^5 КОЕ/г ткани), что является ключевым условием для успешного выполнения ранней аутодермопластики [36].

- **Клинические результаты:** Раннее применение фаговых спреев при ожоговой травме с синегнойной инфекцией привело к сокращению сроков подготовки раневого ложа к пластике на 6–8 дней и снизило риск развития фагового сепсиса [37].

Патогенетическая интерпретация и клиническая значимость

Полученные данные подтверждают, что фаготерапия перестает быть исключительно «метод отчаяния» (*compassionate use*) и переходит в статус полноценного высокотехнологичного направления хирургической инфектологии. Основное преимущество фагов заключается в их способности воздействовать на фундаментальные механизмы хронофикации гнойного процесса — бактериальные биопленки и персистирующие формы клеток, устойчивые к стандартной антибиотикотерапии.

Важнейшим открытием последнего десятилетия является феномен «биологической цены» (*fitness cost*), которую платит бактерия при выработке антифаговой резистентности. При возникновении мутаций в поверхностных рецепторах (например, утрате LPS или О-антигена для предотвращения адсорбции фага), бактерия теряет защитные свойства против иммунной системы и одновременно **восстанавливает чувствительность к традиционным антибиотикам** [38]. Этот феномен подтверждает целесообразность параллельного применения фагов и антибактериальных препаратов.

Безопасность, иммуногенность и токсикологические аспекты

Несмотря на высокий терапевтический потенциал, применение фагов сопряжено с рядом биологических ограничений:

1. **Проблема эндотоксинов (LPS):** При массовом лизисе грамотрицательных бактерий (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*) в ране или русле крови высвобождаются липополисахариды, способные вызвать системную inflammatory ответную реакцию (СССР/SIRS), эндотоксиновый шок и ДВС-синдром [39]. В связи с этим к препаратам для системного и

парентерального применения предъявляются строжайшие требования по степени очистки (содержание эндотоксина $< 5 \text{ EU/kg/ч}$).

2. **Нейтрализующие антитела:** При длительном или повторном системном введении фагов иммунная система хозяина выбывает специфические нейтрализующие антитела (IgM, IgG), ускоряющие клиренс вирусов из кровотока и снижающие их терапевтический титр [40]. Для преодоления этого эффекта требуется циклирование фаговых коктейлей и использование методов локальной доставки.
3. **Перенос генов резистентности (Трансдукция):** При использовании невалидированных или умеренных фагов существует риск горизонтального переноса плазмид резистентности и генов токсинообразования между бактериями. Это требует обязательного полногеномного секвенирования (WGS) терапевтических фаговых штаммов перед внедрением в клинику [41].

Регуляторные, экономические и технологические барьеры
Современная фармацевтическая модель, основанная на стандартизированных массовых лекарственных препаратах, плохо адаптирована к персонализированной фаготерапии. Поскольку бактерии непрерывно эволюционируют, жестко фиксированный состав фагового препарата утрачивает эффективность через несколько лет применения [42].

В настоящее время в мировой практике формируются две концепции:

- **«Готовые» поливалентные коктейли (Prêt-à-porter):** Массовые препараты широкого спектра (например, применяемые в РФ препараты Микроген). Преимущество — немедленная доступность; недостаток — риск нечувствительности конкретного нозокомиального штамма.
- **Персонализированные препараты (Sur-mesure):** Создание индивидуального фагового коктейля под высеянный у пациента штамм (модель, реализуемая в Бельгии по магистральному рецептурному закону — *Magistral Phage Preparation*, и Институте Элиава в Грузии) [43].

Заключение :

1. Бактериофаготерапия представляет собой высокоэффективный, патогенетически обоснованный метод комплексного лечения гнойно-хирургических инфекций, вызванных полирезистентными «супербактериями» (ESKAPE-патогенами).

2. Ключевым преимуществом фагов перед традиционными антибиотиками служит их способность разрушать внеклеточный матрикс бактериальных биопленок за счет специфических EPS-деполимераз и избирательно уничтожать бактерии без поражения тканей хозяина.
3. Наибольшая клиническая и микробиологическая эффективность достигается при комбинации фагов с традиционными антибактериальными препаратами (фаго-антибиотиковый синергизм — PAS-эффект), что позволяет снизить терапевтическую дозу антибиотиков и предотвратить формирование устойчивости.
4. Приоритетными направлениями развития фаготерапии в гнойной хирургии являются:
 - Внедрение методов синтетической биологии и генной инженерии (CRISPR-Cas-инженерные фаги) для расширения спектра хозяев и устранения иммуногенности [44].
 - Создание пролонгированных раневых покрытий, гидрогелей и имплантируемых биodeградируемых матриц с импрегнированными фагами.
 - Гармонизация юридических и регуляторных протоколов для оперативного назначения персонализированных фаговых препаратов в стационарах.

Список литературы:

1. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Aguilar GR, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-655.
2. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis*. 2008;197(8):1079-1081.
3. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):318-327.
4. Gordillo Altamirano FL, Barr JJ. Phage therapy in the post-antibiotic era. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(2):e00066-19.

5. Høiby N, Bjarnsholt T, Givskov M, Molin S, Ciofu O. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(4):322-332.
6. Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(9):623-633.
7. Stewart PS. Mechanisms of antibiotic resistance in bacterial biofilms. *Int J Med Microbiol*. 2002;292(2):107-113.
8. Lewis K. Persister cells, dormancy and infectious disease. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5(1):48-56.
9. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care*. 2006;10(1):R27.
10. Kortright KE, Chan BK, Koff JL, Turner PE. Phage Therapy: A Renewed Approach to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria. *Cell Host Microbe*. 2019;25(2):219-232.
11. Loc-Carrillo C, Abedon ST. Pros and cons of phage therapy. *Bacteriophage*. 2011;1(2):111-114.
12. Lu TK, Collins JJ. Disrupting bacterial biofilms with engineered phage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(27):11197-11202.