

УДК 616.381-002

## О месте бактериофагов в комплексном лечении перитонита аппендикулярного происхождения

Е.М. МОХОВ, А.М. МОРОЗОВ, В.А. КАДЫКОВ, Э.М. АСКЕРОВ, Н.Е. СЕРОВА  
Тверской государственной медицинской университет, ул. Советская, д. 4, Тверь, 170100,  
Российская Федерация

**Актуальность.** С ведением лапароскопических методик хирургического лечения острого аппендицита в настоящее время проблема возникновения ранних послеоперационных осложнений практически не изменилась, что делает необходимым проведения профилактической мероприятий.

**Цель.** Изучение возможности улучшения результатов хирургического лечения перитонита, наиболее частого осложнения острого аппендицита, за счет снижения числа послеоперационных осложнений инфекционного генеза.

**Материалы и методы.** Выполнены исследования на 47 нелинейных белых крысах весом 200-250 граммов путем моделирования перитонита на примере биологической модели с последующим проведением антибиотикотерапии и комбинированной терапии с использованием бактериофагов. Для моделирования перитонита применено инфицирование брюшной полости музейным штаммом *E. Coli* 25922. Лабораторные животные разделены на 3 группы: первая контрольная, вторая группа получала лечение в виде однократного интраперитонеального введения Цефипима, третья группа получала лечение в виде однократной интраперитонеальной инъекции Секстофага.

**Результаты.** Оценка методик проводилась на основании изучения клинической картины течения перитонита у экспериментальных животных, данных патоморфологического и гистологического исследования секционной брюшины. В результате экспериментальных исследований не выявили значительного различия в методах периоперационной профилактики осложнений острого аппендицита, что делает возможным проведение монотерапии бактериофагами. Фаги в сравнении с антибиотиками обладают не меньшей лечебной эффективностью.

**Выводы.** Таким образом, наши экспериментальные исследования выявили вполне удовлетворительные результаты монотерапии экспериментального перитонита бактериофагом. По морфологическим данным, воспалительный процесс в брюшной полости купируется фагами достаточно быстро и при этом имеется тенденция к более скорому стиханию воспаления, чем при лечении антибиотиками.

**Ключевые слова:** острый аппендицит, перитонит, бактериофаги, периоперационная бактериофаготерапия

## The Role of Bacteriophages in the Complex Treatment of Peritonitis of Appendicular Origin

E.M. MOKHOV, A.M. MOROZOV, V.A. KADYKOV, E.M. ASKEROV, N.E. SEROVA  
Tver State Medical University, 4 Sovetskaya str., Tver, 170100, Russian Federation

**Relevance.** With the management of laparoscopic methods of surgical treatment of acute appendicitis, the problem of the occurrence of early postoperative complications has not changed at present, which makes it necessary to carry out preventive measures.

**Objective.** To study the possibility of improving the results of surgical treatment of peritonitis, the most frequent complication of acute appendicitis, by reducing the number of postoperative complications of infectious genesis.

**Methods.** Studies were performed on 47 non-linear white rats weighing 200-250 grams by modelling peritonitis using the biological model as an example, followed by antibiotic therapy and combination therapy using bacteriophages. To model peritonitis, the infection of the abdominal cavity with the *E. coli* strain 25922 was used. The laboratory animals were divided into 3 groups: the first group was control group, the second group received treatment in the form of a single intraperitoneal injection of Cefipime, the third group received treatment as a single intraperitoneal injection of the Sextophage.

**Results.** The evaluation of the methods was carried out on the basis of the study of the clinical picture of the course of peritonitis in experimental animals, the data of pathomorphological and histological examination of the sectional peritoneum. As a result of experimental studies, there was no significant difference in the methods of perioperative prevention of complications of acute appendicitis, which makes it possible to perform monotherapy with bacteriophages. Phages in comparison with antibiotics have no less therapeutic efficacy.

**Conclusions.** Thus, our experimental studies revealed completely satisfactory results of monotherapy of experimental peritonitis with a bacteriophage. According to the morphological data, the inflammatory process in the abdominal cavity is stopped by the phage fast enough and there is a tendency for a faster fading of the inflammation than in the treatment with antibiotics.

**Key words:** acute appendicitis, peritonitis, bacteriophages, perioperative bacteriophage therapy

Среди острых хирургических заболеваний органов брюшной полости острый аппендицит является одним из самых частых. Заболеваемость острым аппендицитом приблизительно равна во всех странах мира и составляет 4—5 случаев на 1000 человек в год. Летальность у больных острым аппендицитом равна, по данным разных авторов, от 0,14% до 0,5%, а у пожилых людей достигает 4,6%, превышая среднестатистические показатели в 10 раз [1]. Количество ранних инфекционных осложнений после аппендэктомии, по разным источникам, колеблется от 4 до 20% и практически не уменьшилось в связи с применением лапароскопической операционной техники. Вопросы послеоперационных осложнений при аппендэктомии остаются актуальными и требуют поисков путей профилактики этих осложнений [2, 3]. Одним из видов профилактики служит бактериофаготерапия. Бактериофаги, по мнению некоторых авторов, обладают большим потенциалом в борьбе с патогенными микроорганизмами [4, 5, 6].

Целью исследования явилось изучение возможности улучшения результатов хирургического лечения перитонита, наиболее частого осложнения острого аппендицита, за счет снижения числа послеоперационных осложнений инфекционного генеза.

При этом решалась задача провести в эксперименте сравнительную оценку результатов консервативного фрагмента лечения смоделированного перитонита при помощи антибиотикотерапии и комбинированной терапии с использованием бактериофагов.

### Материалы и методы

Выполнены исследования на 47 нелинейных белых крысах весом 200–250 граммов.

Для моделирования перитонита применено инфицирование брюшной полости музейным штаммом *E. Coli* 25922. У подопытных животных было вызвано иммунодефицитное состояние путем ограничения калорийности питания в течение 5 дней. Волосы на животе крыс сбрасывали и поверхность последнего обрабатывали 70% спиртовым раствором, затем каудальнее пупка брали в складку и в основании последней перпендикулярно прокалывали брюшную стенку, в дальнейшем иглу проводили по ходу складки и выполняли инъекцию взвеси музейного штамма *E. Coli* 10 млрд микр. тел на 100 г массы крысы в двух мл физиологического раствора.

Крысы были разделены на три группы.

Первая группа (контрольная). 3 особи. Крысы никакого лечения не получали.

Вторая группа. 20 особей. Крысы получали лечение в виде однократного интраперитонеального введения Цефипима из расчета 100 мкг/кг веса в двух мл физиологического раствора.

Третья группа. 20 особей. Крысы получали лечение в виде однократной интраперитонеальной инъекции 2,5 мл Секстофага.

Выведение животных из эксперимента проводилось на 3, 7 и 14 сутки путем передозировки наркотического препарата (в соответствии с принципами гуманного отношения к лабораторным животным).

Оценка результатов осуществлялась по клинической картине, состоянию брюшной полости и по макроскопическому и гистологическому (с окраской гематоксилином и эозином) исследованию препаратов кишки и париетальной брюшины.

### Результаты и их обсуждение

В первые сутки эксперимента существенного изменения клинической картины у животных не произошло, у крыс отмечалась незначительная вялость, аппетит не нарушался.

На вторые сутки эксперимента у 38 животных стала проявляться общая клиническая картина перитонита: адинамичность, вялость, животные старались не выходить из углов клетки, отмечалась взъерошенность шерсти, учащенное дыхание, жидкий стул. Наблюдалось также резкое снижение аппетита.

К третьим суткам похожая клиническая картина развилась у 45 животных. У двух особей признаков воспалительной реакции организма не отмечалось.

На третьи сутки два животных выведены из опытов с забором материала. При вскрытии в брюшной полости крыс найдено от одного до трёх мл фибринозного перитонеального экссудата. Брюшная стенка изнутри была покрасневшей, тусклой с наложениями фибрина. На кишечной брыжейке отмечены отдельные мелкоочаговые кровоизлияния. Петли кишок были раздуты, местами кишка выглядела отечной, сосудистый рисунок кишечной стенки представлялся усиленным. При гистологическом исследовании секционного материала были выявлены очаговые и диффузные скопления нейтрофильных лейкоцитов между мышечными волокнами стенки кишки с признаками их некроза, выраженное венозное полнокровие, отек стромы, периваскулярная лейкоцитарная инфильтрация.

На пятые сутки погибли три крысы из контрольной группы, на секции у них обнаружены признаки разлитого гнойного перитонита с единичными перфорациями петель кишечника.

На седьмые сутки была выведена из эксперимента половина (10) крыс из второй и третьей групп.

У крыс второй группы наблюдали небольшую отечность стенок кишечника, инъекция сосудов брыжейки. Гистологически в стенках обнаруживалась выраженная нейтрофильная инфильтрация и умеренная макрофагальная реакция. Сохранялись отек стромы стенок и их венозное полнокровие.

У крыс третьей группы наблюдалась сходная картина. Гистологически определялась диффузная лейкоцитарная инфильтрация кишечных стенок с большим числом макрофагов.

При сравнении результатов лечения экспериментального перитонита у крыс второй группы (санация

раствором антибиотика) и третьей группы (санация бактериофагом) на седьмые сутки существенных морфологических изменений кишечных стенок не обнаружено, в то же время создавалось впечатление, что в последней группе процессы восстановления в кишке идут более активно.

На четырнадцатые сутки оставшиеся животные были выведены из эксперимента.

У крыс второй группы состояние брюшной полости на данный срок наблюдения было близко к норме, в половине случаев отмечался умеренный спаечный процесс. При гистологическом исследовании имели место признаки остаточного воспаления, довольно заметное венозное полнокровие, умеренно выраженная инфильтрация стенок кишки нейтрофильными лейкоцитами и большое количество макрофагов.

У крыс третьей группы макроскопические признаки перитонита также купировались, отмечались мелкие спайки брюшины. Гистологически в стенке кишки сохранялась незначительная нейтрофильная реакция с небольшим количеством макрофагов. Структура брюшинного покрова была близка к норме.

В целом отмечено, что у крыс, леченных антибиотиком, к концу срока наблюдения сохранялись остаточные признаки воспаления кишечной стенки, а у крыс, леченных бактериофагом, структура брюшины кишки была более близка к норме.

## Список литературы

1. Стяжкина С.Н., Салаватуллин А.В., Кузнецов С.Ф., Александров А.Ю. Проблемные вопросы хирургического лечения острого аппендицита и его осложнений. *Современные тенденции развития науки и технологий*. 2016; 3-2: 55-57.
2. Жукова Д.А., Морозов А.М. Результаты лечения острого аппендицита. В сборнике: Молодежь, наука, медицина материалы 61-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием, посвященной 70-летию Победы в Великой отечественной войне с проведением открытого конкурса на лучшую студенческую научную работу. ГБОУ ВПО Тверской ГМУ Минздрава России; Совет молодых ученых и студентов. 2015; 138-141.
3. Асланов Б.И., Зуева Л.П., Кафтырева Л.А. *Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике Федеральные клинические рекомендации*. Москва. 2014; 39.
4. Briusov PG, Zubritskii VF, Islamov RN, Nizovoï AV, Fominykh EM. Phagoprophylaxis and bacteriophage treatment of surgical infections *Voен Med Zh*. 2011; 332(4): 34-9.
5. Kutateladze M, Adamia R. Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics. *Trends Biotechnol*. 2010; 28(12): 591-5.
6. Rios AC, Moutinho CG, Pinto FC, Del Fiol FS, Jozala A, Chaud MV, Vila MM, Teixeira JA, Balcão VM. Alternatives to overcoming bacterial resistances: State-of-the-art. *Microbiol Res*. 2016; 191: 51-80.

## Информация об авторах

1. Мохов Е.М. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Тверского государственного медицинского университета, e-mail: koch2006@mail.ru
2. Морозов А.М. – ассистент кафедры общей хирургии Тверского государственного медицинского университета, e-mail: ammorozovv@gmail.com
3. Кадыков В.А. – к.м.н., доцент кафедры общей хирургии Тверского государственного медицинского университета, e-mail: koch2006@mail.ru

## Заключение

Таким образом, наши экспериментальные исследования выявили вполне удовлетворительные результаты монотерапии экспериментального перитонита бактериофагом. Фаги в сравнении с антибиотиками обладают не меньшей лечебной эффективностью. По морфологическим данным, воспалительный процесс в брюшной полости купируется фагами достаточно быстро и при этом имеется тенденция к более скорому стиханию воспаления, чем при лечении антибиотиками.

## Дополнительная информация

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Финансирование исследования** осуществлялось из бюджетных средств, выделенных Тверским государственным медицинским университетом, финансирование публикации за счет средств авторов.

### Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам кафедры микробиологии, вирусологии, аллергологии и клинической иммунологии за предоставление культуры E.Coli, а также сотрудников вивария ТГМУ за помощь в подготовке, наблюдении и уходе за экспериментальными животными.

### Участие авторов

Мохов Е.М. – концепция и дизайн исследования, Морозов А.М., Аскеров Е.М. – проектирование биологической модели, сбор и обработка материалов исследования, Кадыков В.А. – анализ данных, написание текста, Серова Н.Е. – проведение патоморфологических и гистологических исследований секционного материала.

## References

1. Stiazhkina SN, Salavatullin AV, Kuznetsov SF, Aleksandrov AI. Problematic issues of surgical treatment of acute appendicitis and its complications. *Sovremennye tendentsii razvitiya nauki i tekhnologii*. 2016; 3-2: 55-57 (in Russ.).
2. Zhukova DA, Morozov AM. Rezul'taty lecheniya ostrogo appenditsita. V sbornike: Molodezh', nauka, meditsina materialy 61-i Vserossiiskoi mezhvuzovskoi studencheskoi nauchnoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoi 70-letiyu Pobedy v Velikoi otechestvennoi voine s provedeniem otkrytogo konkursa na luchshuyu studencheskuyu nauchnyu rabotu. GBOU VPO Tverskoi GMU Minzdrava Rossii; Sovet molodykh uchenykh i studentov. 2015; 138-141 (in Russ.).
3. Aslanov BI, Zueva LP, Kafytyreva LA. *Ratsional'noe primenenie bakteriofagov v lechebnoi i protivoepidemicheskoi praktike. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii*. Moskva. 2014; 39 (in Russ.).
4. Briusov PG, Zubritskii VF, Islamov RN, Nizovoï AV, Fominykh EM. Phagoprophylaxis and bacteriophage treatment of surgical infections *Voен Med Zh*. 2011; 332(4): 34-9.
5. Kutateladze M, Adamia R. Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics. *Trends Biotechnol*. 2010; 28(12): 591-5.
6. Rios AC, Moutinho CG, Pinto FC, Del Fiol FS, Jozala A, Chaud MV, Vila MM, Teixeira JA, Balcão VM. Alternatives to overcoming bacterial resistances: State-of-the-art. *Microbiol Res*. 2016; 191: 51-80.

## Information about the Authors

1. E.M. Mokhov – M.D., Professor, head of Department of General surgery, Tver state medical University, e-mail: koch2006@mail.ru
2. M.A. Morozov – lecturer, Department of General surgery, Tver state medical University, e-mail: ammorozovv@gmail.com
3. V.A. Kadykov – Ph.D., associate Professor of General surgery, Tver state medical University, e-mail: koch2006@mail.ru
4. E.M. Askerov – Ph.D., associate Professor of General surgery, Tver state medical University, e-mail: koch2006@mail.ru
5. N.E. Serova – Ph.D., associate Professor of pathological anatomy

4. Аскеров Э.М. – к.м.н., доцент кафедры общей хирургии Тверского государственного медицинского университета, e-mail: koch2006@mail.ru
5. Серова Н.Е. – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии Тверского государственного медицинского университета, e-mail: koch2006@mail.ru

Department of the Tver state medical University, e-mail: koch2006@mail.ru

**Цитировать:**

*Мохов Е.М., Морозов А.М., Кадыков В.А., Аскеров Э.М., Серова Н.Е. О месте бактериофагов в комплексном лечении перитонита аппендикулярного происхождения. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2017; 10: 4: 265-268. DOI: 10.18499/2070-478X-2017-10-4-265-268.*

**To cite this article:**

*Mokhov E.M., Morozov A.M., Kadykov V.A., Askerov E.M., Serova N.E. The role of bacteriophages in the complex treatment of peritonitis of appendicular origin. Journal of experimental and clinical surgery of experimental and clinical surgery 2017; 10: 4: 265-268. DOI: 10.18499/2070-478X-2017-10-4-265-268*