

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИОФАГА В ЛЕЧЕНИИ СТЕРНОМЕДИАСТИНИТА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

В.К. Ногинов¹, Д.Г. Граматиков¹, Б.И. Асланов²

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 194291, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, дом 45, к.2, лит. А

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Реферат

Введение. Стерномедиастинит — грозное инфекционное осложнение после срединной стернотомии. Несмотря на успехи в профилактике стеральной инфекции, частота развития стерномедиастинита остается высокой. В связи с возрастающей микробной антибиотикорезистентностью возникает необходимость в поиске новых эффективных противомикробных средств. Одним из безопасных и эффективных средств на сегодняшний день являются бактериофаги.

Цель. Оценка эффективности использования бактериофага в лечении гнойного медиастинита, вызванного ассоциацией полирезистентных микроорганизмов.

Материалы и методы. Пациент 66 лет, после выполнения плановой операции: бимаммарное коронарное шунтирование. В раннем послеоперационном периоде развился стерномедиастинит, ассоциированный с антибиотикорезистентными микроорганизмами. Длительная антибиотикотерапия и вакуумная-терапия с отрицательным давлением были безуспешны. Микробиологическое исследование раневого отделяемого проводилось 1 раз в 5–7 дней, с постоянным положительным результатом. Спустя 2 месяца после безуспешного комплексного лечения стеральной инфекции использовали фиобактериофаг в течение 7 суток в виде орошения раны во время выполнения перевязок, оставления турунд, смоченных раствором фиобактериофага на сутки до следующей перевязки. С третьих суток начала терапии бактериофагом отмечалась положительная динамика в виде смены характера отделяемого с гнойного на серозный с последующим исчезновением раневого отделяемого. Контрольное двукратное микробиологическое исследование материала со дна раны показало отсутствие возбудителя инфекции.

Результаты. Общий срок элиминации инфекции из раны составил 64 суток, срок с начала фаготерапии до элиминации инфекции составил 14 суток (до получения отрицательных результатов микробиологического исследования).. Полное заживление и рубцевание раны наступило через 6 месяцев после начала лечения стерномедиастинита. На сегодняшний день рецидива стеральной инфекции не наблюдалось.

Заключение. В связи с возрастающей антибиотикорезистентностью микроорганизмов, использование бактериофага в комплексном лечении стерномедиастинита является перспективным и безопасным, может уменьшать срок госпитализации и стоимость лечения стеральной инфекции.

Ключевые слова: стерномедиастинит, бактериофаг, фаготерапия, медиастинит, антибиотикорезистентность

Введение

Стерномедиастинит — это инфекционное осложнение, возникающее после рассечения грудины, с вовлечением в инфекционный процесс костной ткани грудины, тканей средостения, с вовлечением / без в процесс поверхностных мягких тканей, с наличием/без стабильности грудины [2]. Несмотря на неуклонный прогресс в профилактике развития осложнений, связанных с срединной стернотомией, частота развития стерномедиастинита сохраняется стабильно высокой и составляет по разным источникам от 0,2 до 8% [1, 3–7]. Летальность в этой группе больных также сохраняется высокой, по разным источникам литературы составляет от 6 до 47% [1, 3, 5–7].

В патогенезе развития стеральной инфекции ключевыми моментами являются: несостоятельность швов грудины (диастаз грудины), неадекватное дренирование ретростерального пространства (скопление экссудата и крови, что в свою очередь является благоприятной средой для роста и развития микроорганизмов). В настоящий момент лучшие результаты в лечении гнойного медиастинита де-

монстрирует использование VAC-терапии (Vacuum-assisted closure) с отрицательным давлением [9].

В связи с постоянно возрастающей микробной полирезистентностью к современным антибактериальным препаратам клиницисты находятся в постоянном поиске эффективных и безопасных противомикробных средств. Среди используемых препаратов на сегодняшний день распространены бактериофаги, которые обладают высокой избирательной противомикробной активностью и не оказывают побочных действий на организм пациента [8, 10].

Цель

Оценка эффективности использования бактериофага в лечении гнойного медиастинита, вызванного ассоциацией полирезистентных микроорганизмов.

Материалы и методы

На сегодняшний день мы имеем опыт лечения стерномедиастинита с использованием бактериофага у 7 пациентов, начиная с 2018 года. Использовались бактериофаги производства АО «НПО «Микроген»: клебсиелезный поливалентный для элиминации

полирезистентного штамма *Klebsiella pneumoniae*, пиобактериофаг, стафилококковый бактериофаг для элиминации ассоциации полирезистентных микроорганизмов, таких как *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, и других. Во всех случаях использования бактериофагов отмечался высокий клинический и бактериологический эффект, без рецидива стеральной инфекции на сегодняшний день при сроке наблюдения до 3 лет.

В качестве примера, представляется клинический случай успешного комплексного лечения стерномедиастинита с использованием VAC-терапии и пиобактериофага. Пациентка К., 66 лет, поступила в Ленинградскую областную клиническую больницу с диагнозом: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения III функциональный класс, состояние после баллонной ангиопластики и стентирования ветви тупого края огибающей артерии сердца для планового оперативного лечения. Из значимой сопутствующей патологии у пациента имелся сахарный диабет 2 типа, на постоянной сахароснижающей терапии, ожирение 2 степени, хроническая болезнь почек 2–3 стадии, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, хроническая ишемия нижних конечностей 2Б стадии по А.В. Покровскому. Пациентке выполнено плановое оперативное лечение: срединная стернотомия, бимаммарокоронарное шунтирование, левая внутренняя грудная артерия — огибающая ветвь левой коронарной артерии, правая внутренняя грудная артерия — передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии на работающем сердце. Антибиотикопрофилактика проводилась по стандартному алгоритму цефазолином. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Спустя 9 суток после операции отмечалось промокание повязки в области послеоперационной раны (посевы отделяемого раны были отрицательные). Была заподозрена несостоятельность швов грудины (подтверждено по данным компьютерной томографии органов грудной клетки) (рисунок 1).

У пациентки наблюдалась субфебрильная лихорадка, незначительный лейкоцитоз. В связи с высоким риском развития стеральной инфекции была назначена антибиотикотерапия по согласованию с клиническим фармакологом: ванкомицин 1,0 1 раз в день, мерексид 1,0 3 раза в день внутривенно. Выполнена операция: рестернотомия, санация переднего средостения, установка VAC-системы переднего средостения. Интраоперационный посев отделяемого раны был отрицательный. Спустя 14 суток была удалена VAC-система, выполнен реметаллоостеосинтез (реМОС) грудины провололочными швами. Критериями к реМОС послужили активные грануляции раны, минимальное количество серозного отделяемого, отсутствие лейкоцитоза. В динамике на 8-е сутки после реМОС грудины вновь выявлено промокание повязки в области послеоперационной раны с отделяемым светло-бурого цвета, диастаз грудины. Максимальные значения лихорадки до 37,8 °С, лейкоцитоз до $20 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, значения С-реактивного белка достигали максимально до 261,79 мг/л.

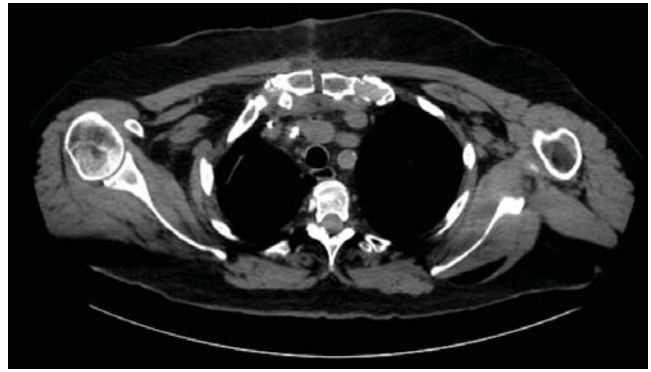


Рисунок 1. КТ-картина диастаза грудины

Figure 1. CT-scan of sternal diastasis

Была выполнена рестернотомия, повторная установка VAC-системы переднего средостения. При микробиологическом исследовании отделяемого из раны обнаружены *Acinetobacter baumannii*, чувствительный только к полимиксину В, и *Enterococcus faecium*, чувствительный к фосфомицину и гентамицину. Антибиотикотерапия корректировалась по согласованию с клиническим фармакологом и с учетом чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Каждые 2–3 суток в условиях соблюдения асептики и антисептики с использованием антисептических растворов (пронтосан, диоксидин) выполнялась смена губок от VAC-системы передне-

го средостения под местной анестезией (рисунок 2). Отделяемое раны оставалось гнойным, в большом количестве. Микробиологическое исследование материала из раны проводилось каждую неделю, сохранялись положительными с прежней ассоциацией микроорганизмов. В течение 1,5 месяцев с начала лечения стерномедиастинита VAC-системой с отрицательным давлением и многокомпонентной антибио-

тикотерапией, согласно чувствительности микроорганизмов, не отмечалось какой-либо положительной динамики. Психологическое состояние пациента ухудшалось, прогрессировала энцефалопатия, астенические расстройства, нарастала полиорганная недостаточность (печеночная, почечная, церебральная), нарастала анемия, гипокоагуляция. Пациентке проводились трансфузии эритроцитарной взвеси.

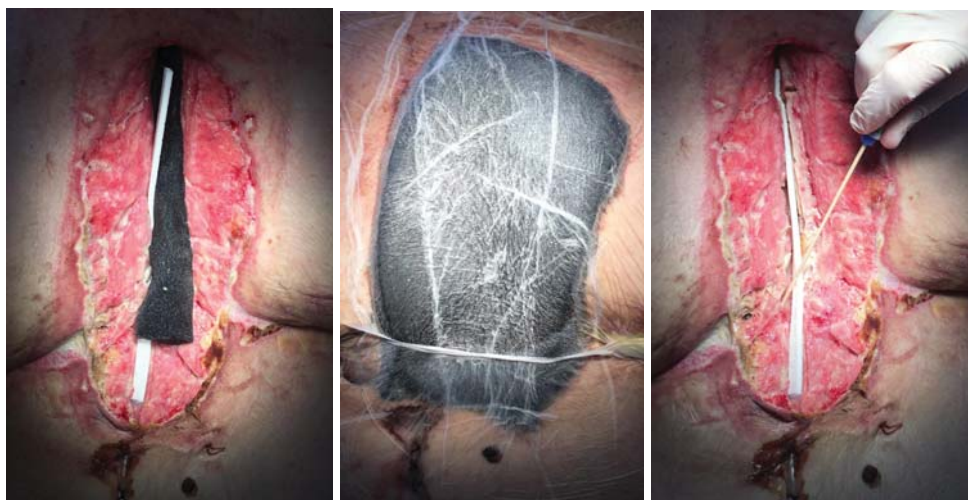


Рисунок 2. Использование VAC-терапии после получения первых положительных посевов раны

Figure 2. Use of VAC therapy after the first positive wound cultures

Учитывая отсутствие какой-либо положительной динамики (состояние раны, сохранение постоянного положительного посева отделяемого раны, отрицательную лабораторную динамику) было выполнено удаление губки от VAC-системы переднего средостения (рисунок 3). Рана велась открытым способом с ежедневными перевязками растворами антисептика, в течение 14 суток без динамики (сохранялось обильное количество гнойного отделяемого, вялые грануляции). Спустя 2 месяца после начала лечения стерномедиастинита, в связи с отсутствием эффекта от вышеуказанного лечения, к терапии был добавлен пиобактериофаг комплексный. Бактериофаг использовался в течение 7 суток в виде обильного орошения раны во время перевязок, оставления турунд, смоченных раствором пиобактериофага на сутки до следующей перевязки.

Положительная динамика состояния раны наблюдалась начиная с 3-х суток терапии бактериофагом: уменьшилось количество отделяемого, изменился характер отделяемого в последствии на серозный, появились активные грануляции, более активные на периферии раны. Контрольное микробиологическое исследование материала со дна раны (2 посева одновременно из разных участков раны) после курса терапии бактериофагом было отрицательным.

Результаты и обсуждение

Общий срок элиминации инфекции из послеоперационной раны составил 64 суток, с начала использования бактериофага до элиминации инфекции составил 14 суток (до получения отрицательного посева). Пациентка была выписана на 78-е сутки госпитализации с рекомендациями о продолжении выполнения перевязок. Пластика дефекта передней грудной

стенки не проводилась по причине отказа пациентки. Полное заживление и рубцевание раны наступило через 6 месяцев после начала лечения стерномедиастинита. В течение 1,5 лет рецидива инфекции передней грудной стенки не наблюдалось (рисунок 4).



Рисунок 3. Состояние раны на момент начала терапии пиобактериофагом

Figure 3. The condition of the wound at the time of initiation of therapy with piobacteriophage



Рисунок 4. Послеоперационный рубец спустя 1,5 года после начала лечения стерномедиастинита

Figure 4. Postoperative scar after 1.5 years after treatment of sternomediastinitis

Заключение

Таким образом, в описанном клиническом случае использование бактериофага оказалось переломным моментом в элиминации инфекции и лечении гнойного осложнения. Анализируя наш опыт лечения стеральной инфекции, мы приходим к выводу, что использование бактериофага может являться перспективным и безопасным, уменьшать срок госпитализации, стоимость лечения стерномедиастинита, однако необходимо дальнейшее наблюдение и накопление опыта применения его у кардиохирургических больных.

Список литературы / References

1. Медиастинит после кардиохирургических операций / А.Н. Шонбин, Д.О. Быстров, А.С. Заволожин, М.В. Елизаров, М.А. Ярковой // *Анналы хирургии*. — 2012. — № 4. — С. 56–60. [*Mediastinitis after cardiac surgeries* / A.N. Shonbin, D.O. Bystrov, A.S. Zavolozhin, M.V. Elizarov, M.A. Yarkovoy // *Annaly khirurgii*. = *Annals of surgery*. — 2012, no. 4. pp. 56–60. (in Russian)]

2. Реостеосинтез грудины с применением фиксаторов с эффектом памяти формы после срединной стернотомии в условиях хронического стерномедиастинита / А.А. Вишневецкий, А.А. Печетов, В.В. Головтеев, Л.А. Блатун, А.А. Звягин, И.А. Коряков, М.Ю. Коллеров,

Д.Е. Гусев // *Инфекции в хирургии*. — 2009. — Т. 7, № 2. — С. 5–9. [*Reosteosynthesis sternum with the use of clamps with the shape memory effect after median sternotomy in conditions of chronic sternomediastinitis* / A.A. Vishnevsky, A.A. Pechetov, V.V. Golovtееv, L.A. Blatun, A.A. Zvyagin, I.A. Koryakov, M.Y. Kollerov, D.E. Gusev // *Infektsii v khirurgii*. = *Infections in surgery*. 2009. Vol. 7, No. 2. P. 5–9. (in Russian)]

3. Стратегия и тактика хирургического лечения инфекционных осложнений после стернотомии / Е.А. Кормасов, С.Ю. Пушкин, А.С. Белян, М.А. Медведчиков-Ардия // *Журнал им. проф. Б.М. Костюченка*. — 2015. — № 2. — С. 15–26. [*Korymasov E.A. Post-sternotomy infectious complications: surgical treatment strategy and tactics* / E.A. Korymasov, S.Yu. Pushkin, A.S. Benyan, M.A. Medvedchikov-Ardiya // *Zhurnal im. prof. B.M. Kostjuchenka* = *The Prof. B.M. Kostyuchenok journal*. 2015, no. 2. pp. 15–26. (in Russian)]

4. Fabiana dos Santos Oliveira. Predictors of Mediastinitis Risk after Coronary Artery Bypass Surgery: Applicability of Score in 1.322 Cases / Fabiana dos Santos Oliveira, Letícia Delfino Oliveira de Freitas, Eneida Rejane Rabelo-Silva, Laura Maggi da Costa, Renato Abdala Karam Kalil, Maria Antonieta Pereira de Moraes // *Arq Bras Cardio*. 2017. 109 (3). P. 207–212.

5. Jia-Gui Ma. Deep sternal wound infection after cardiac surgery: a comparison of three different wound infection types and an analysis of antibiotic resistance / Jia-Gui Ma, Jian-Xiong An // *Journal of Thoracic Disease*. 2018. No. 10 (1). P. 377–387.

6. Liang Pan. Deep sternal wound infection after cardiac surgery in the Chinese population: a single-centre 15-year retrospective study / Liang Pan, Ran Mo, Qing Zhou, Dongjin Wang // *Journal of Thoracic Disease*. 2017. 9 (9). P. 3031–3037.

7. Motone Kuriyama. Efficacy of a novel strategy for poststernotomy deep sternal infection after thoracic aorta replacement using a prosthetic graft / Motone Kuriyama, Yukitaka Yoshida, Hitoshi Ninomiya, Shin Yamamoto, Shiro Sasaguri, Shinsuke Akita, Nobuyuki Mitsukawa // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2018 (71). P. 699–709.

8. Payne R. J., Jansen V. A. Pharmacokinetic principles of bacteriophage therapy. *Clin. Pharmacokinet*. 2003; 42 (4): 315–325.

9. Richard Baillot. Impact of deep sternal wound infection management with vacuum-assisted closure therapy followed by sternal osteosynthesis: a 15-year review of 23 499 sternotomies / Richard Baillot, Daniel Cloutier, Livia Montalin, Louise Co'te', Francois Lellouche, Chanel Houde, Genevieve Gaudreau, Pierre Voisine // *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2010. Vol. 37. P. 880–887.

10. Weld R. J., Butts C., Heinemann J. A. Models of phage growth and their applicability to phage therapy. *J. Theor. Biol*. 2004; 227 (3): 1–11.

Сведения об авторах:

Ногинов Владимир Константинович — сердечно-сосудистый хирург, 194291, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, дом 45, к 2, лит А; тел.: 8(981)888-37-48, e-mail: mrnoginov@mail.ru.

Граматинов Демис Георгиевич — сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением, 194291, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, дом 45, к 2, лит А; тел.: 8(952)380-31-19, gramdem300mailru@bk.ru.

Асланов Батырбек Исмаилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии. 195067, Санкт-Петербург, пр. Пискаревский, д. 47, пав. 2/4, тел.: 8(921)871-34-20, batyra@mail.ru.

Материал поступил в редакцию 16.06.2021

Ногинов В.К., Граматинов Д.Г., Асланов Б.И. Клинический случай успешного применения бактериофага в лечении стерномедиастинита после коронарного шунтирования // *Профилактическая и клиническая медицина*. — 2021. — № 3 (80). — С. 53–57. DOI: 10.47843/2074-9120_2021_3_53

CLINICAL CASE OF THE EFFICIENT APPLICATION OF BACTERIOPHAGE IN THE TREATMENT OF STERNO-MEDIASTINITIS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

V.K. Noginov¹, D.G. Gramatikov¹, B.I. Aslanov²

¹Leningrad Regional Clinical Hospital, Russia, 194291, Saint-Petersburg, 45 Lunacharsky avenue, building 2, letter A

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia, 191015, Saint-Petersburg, Kirochnaya st., 41

Abstract

Introduction. Sterno-mediastinitis is a threatening infectious complication after median sternotomy. Despite advances in the prevention of sternal infection, the incidence of sterno-mediastinitis remains high. Due to the increasing microbial antibiotic resistance, there is a need to search for new effective antimicrobial agents. Currently, one of the safe and effective means is the bacteriophage.

The aim of the study was to assess of effectiveness of bacteriophage in the treatment of purulent mediastinitis caused by the association of multiresistant microorganisms.

Materials and methods. The study included the patient aged 60 years old after coronary bypass surgery. In the early postoperative period, developed sterno-mediastinitis associated with antibiotic-resistant microorganisms. Long-term antibiotic therapy and negative pressure vacuum therapy were unsuccessful. Wound sampling was performed every 5-7 days with constantly positive results. Due to the lack of positive dynamics, after two months of sternal infection treatment, complex pyobacteriophage was used for seven days in the form of the wound irrigation during dressings, use of turunda moistened with bacteriophage. From the third day after beginning of phage therapy, there was a positive dynamic in changing of the nature of the discharge from purulent to serous, followed by the disappearance of the wound discharge. The double control samples from the wound were negative.

Results. The total period of elimination of infection from the wound was 64 days. From the beginning of the phage therapy, the elimination of infection was 14 days (until the negative wound samples). Complete healing and scarring of the wound occurred in six months after the sterno-mediastinitis treatment. To date, no relapse of sternal infection has been observed.

Conclusion. Due to the increase of antimicrobial resistance, the use of bacteriophages in the complex treatment of sterno-mediastinitis are promising and safe and could reduce hospitalization duration and the cost of treatment of sternal infection.

Key words: sterno-mediastinitis, bacteriophage, phage therapy, mediastinitis, antibiotic resistance.

Information about authors:

V.K. Noginov — cardiovascular surgeon. Tel.: 8(981)888-37-48, e-mail: mrnoginov@mail.ru.

D.G. Gramatikov — cardiovascular surgeon. Tel.: 8(952)380-31-19, gramdem300mailru@bk.ru.

B.I. Aslanov — D.Sc. Tel: 8(921)871-34-20, batyra@mail.ru.

Accepted 16.06.2021

Noginov V.K., Gramatikov D.G., Aslanov B.I. Clinical case of the successful application of bacteriophage in the treatment of sternomediastinitis after coronary artery bypass grafting // Preventive and clinical medicine. — 2021. — No. 3 (80). — P. 53–57 (in Russian). DOI: 10.47843/2074-9120_2021_3_53.eng