



Бактериофаготерапия и профилактика инфекционно-воспалительных осложнений после эндоскопических урологических операций

Малова Ю. А.

НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Учитывая рост антибиотикорезистентности возбудителей урологической инфекции к антимикробным препаратам, одной из актуальных проблем является поиск альтернативных методов антимикробной профилактики инфекционно-воспалительных осложнений после оперативных вмешательств, а также адекватный режим терапии в послеоперационном периоде. Альтернативным методом лечения и профилактики инфекционно-воспалительных урологических заболеваний являются препараты бактериофагов.

Цель: определить эффективную методику предоперационной антимикробной профилактики инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов с камнями почек, подвергнутых перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛТ).

Методы. В исследование вошли 90 пациентов с коралловидными или множественными крупными камнями почек, которым была выполнена ПНЛТ. До ПНЛТ всем пациентам проводили бактериологический анализ мочи с целью определения чувствительности не только к антибиотикам, но и к препаратам бактериофагов. Кроме того, забор мочи для дальнейшего микробиологического культурального исследования брали во время пункции лоханки почки, на 3-и и 7-е сутки после ПНЛТ. В зависимости от методики периоперационной профилактики сформировано три группы по 30 человек. Пациентам 1-й группы назначали ципрофлоксацин 1000 мг внутривенно капельно в течение всей операции, затем внутривенно капельно по 1000 мг 1 раз в день в течение 3–5 дней. Пациенты 2-й группы получали одну дозу цефотаксим+сульбактам (1,0+0,5) за 2 ч до оперативного вмешательства внутримышечно однократно. В 3-й группе пациенты получали иобактериофаг 40 мл поливалентный, очищенный перорально за 1 ч до оперативного вмешательства и по 40 мл 3 раза в день перорально в течение 3–5 дней после операции.

Результаты. Во всех трёх группах оценивали развитие инфекционных осложнений у пациентов: острого пиелонефрита, синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) или уросепсиса. Ни в одной из групп в раннем послеоперационном периоде не зарегистрировано серьёзных инфекционно-воспалительных осложнений. Отмечено развитие ССВР после ПНЛТ на 1–3-и сутки после операции (у 26,6, 20 и 20% пациентов 1-й, 2 и 3-й групп соответственно). Однако к 4–7-м суткам после ПНЛТ отмечена нормализация показателей крови (лейкоциты, палочкоядерные нейтрофилы), температуры и общего самочувствия.

Заключение. Показана одинаковая эффективность разных режимов антимикробной профилактики инфекционно-воспалительных осложнений после ПНЛТ. Препараты бактериофагов эффективны и могут использоваться для профилактики инфекционно-воспалительных осложнений после ПНЛТ. Развитие ССВР после ПНЛТ на 1–3-и сутки после операции нельзя соотносить только с использованными антимикробными препаратами и методом их введения (внутривенно, внутримышечно и перорально). Скорее всего, развитие ССВР связано больше с операционной травмой.

Ключевые слова: бактериофаги; бактериофаготерапия; инфекция мочевых путей; профилактика инфекционно-воспалительных осложнений; перкутанная нефролитотрипсия

Для цитирования: Малова Ю. А. Бактериофаготерапия и профилактика инфекционно-воспалительных осложнений после эндоскопических урологических операций. *Качественная клиническая практика*. 2024;(3):84–92. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-84-92>. EDN: TTHLTF.

Поступила: 29.07.2024. В доработанном виде: 30.08.2024. Принята к печати: 14.09.2024. Опубликовано: 30.09.2024

Bacteriophage therapy and prevention of infectious and inflammatory complications after endoscopic urologic surgery

Yulia A. Malova

N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. Given the growing antibiotic resistance of pathogens of urologic infection to antimicrobial drugs, one of the urgent problems is the search for alternative methods of antimicrobial prevention of infectious and inflammatory complications after surgical interventions, as well as an adequate therapy regimen during the postoperative period. Bacteriophage preparation is an alternative method for the treatment and prevention of infectious and inflammatory urological diseases.

Objective. To determine an effective method for preoperative antimicrobial prevention of infectious and inflammatory complications in patients with kidney stones subjected to percutaneous nephrolithotripsy (PNLT).

Methods. The study included 90 patients with coralloid or multiple large kidney stones who underwent PNLТ. Before PNLТ, all patients underwent bacteriological urinalysis in order to determine sensitivity not only to antibiotics and bacteriophage preparations. Urine sampling was performed for further microbiological cultural examination during renal pelvic puncture on the 3rd and 7th days after PNLТ. Depending on the technique of perioperative prophylaxis, three groups of 30 were formed. Group 1 patients were intravenously injected with 1000 mg of ciprofloxacin throughout the operation and then intravenously dipped with 1000 mg once a day for 3–5 days. Group 2 received intramuscular cefotaxime + sulbactam (1.0+0.5) twice a day 2 h before surgery intramuscularly once. In group 3, patients received oral mycobacteriophage 40 ml polyvalent purified orally 1 h before surgery and 40 ml orally 3 times a day for 3–5 days after surgery.

Results. In all three groups, the development of infectious complications in patients was assessed: acute pyelonephritis, systemic inflammatory reaction syndrome (SIRS) or urosepsis. No serious infectious or inflammatory complications were observed in any group during the early postoperative period. The development of CVD after PNLТ was noted on the 1st–3rd postoperative day (in 26.6 %, 20 and 20 % of patients of the 1st, 2nd and 3rd groups, respectively). However, on the 4th–7th day after PNLТ, normal blood parameters (leukocytes, rod-shaped neutrophils), temperature, and general well-being were noted.

Conclusion. The same effectiveness of different antimicrobial regimens for preventing infectious and inflammatory complications after PNLТ was similar. Bacteriophage preparations are effective and can prevent infectious and inflammatory complications following PNLТ. The development of CVD after PNLТ on the 1st–3rd day after surgery cannot be correlated only with the antimicrobial drugs used and the method of their administration (intravenously, intramuscularly and orally). Most likely, the development of CVD is associated with operational injury.

Keywords: bacteriophages; bacteriophage therapy; urinary tract infection; prevention of infectious and inflammatory complications; percutaneous nephrolithotripsy

For citation: Malova YuA. Bacteriophage therapy and prevention of infectious and inflammatory complications after endoscopic urologic surgery. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(3):84–92. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-84-92>. EDN: TTHLTF.

Received: 29.07.2024. **Revision received:** 30.08.2024. **Accepted:** 14.09.2024. **Published:** 30.09.2024.

Введение / Introduction

Выявление и лечение предоперационной бактериурии, соблюдение соответствующих принципов периоперационной профилактики и послеоперационного ведения таких пациентов могут предотвратить развитие инфекции мочевых путей и потенциальный риск развития уросепсиса после оперативного вмешательства [1]. В то же время, отсутствие бактериурии в моче не может быть показателем отсутствия инфекции в камнях почки. Более того, у пациентов с крупными и коралловидными камнями почек отмечено несовпадение возбудителей, выявленных при бактериологическом исследовании средней порции мочи до операции и в моче, взятой непосредственно из лоханки почки во время её пункции [2].

Согласно данным исследования, проведённого Перепановой Т. С., Раджабовым У. А. [3], при сравнении данных бактериологического анализа мочи из лоханки и посева камня несоответствие результатов

было получено в 23,6% случаев. При бактериологическом исследовании камней почек микроорганизмы выявлялись чаще (53,6%), чем при исследовании мочи из лоханки почки во время её пункции (46,4%).

В исследовании *Mariappan P, Tolley DA* [4] у пациентов с конкрементами мочеточников, которым выполняли контактную уретеролитотрипсию, получены расхождения результатов бактериологического анализа мочи, посева конкремента, а также мочи, полученной из проксимального отдела мочеточника. Бактериемия наблюдалась у 19% пациентов, из них у 58% развился синдром системной воспалительной реакции (ССВР). Положительный посев камня получен в 25% случаев, мочи из лоханки почки в 66,7%, в то время как ни у одного из этих пациентов не было положительного бактериологического посева мочи до операции ($p = 0,04$).

По данным *Eswara JR с соавт.* [5] у пациентов, перенёвших контактную уретеролитотрипсию, также получено несоответствие результатов посева сред-

ней порции мочи до операции (7%) и камня (29%). Частота развития сепсиса составила около 3–4% всех пациентов, из них у 8% пациентов с положительным бактериологическим исследованием камня, и только у 1% пациентов был негативный результат исследования камня.

По данным Liu J с соавт. [6], из 303 пациентов, которым выполняли ПНЛТ, у 95 пациентов (31,4%) был положительный бактериологический анализ мочи до операции. В большинстве случаев была выявлена *E. coli* (58,9%), и у 35,7% из них развился ССВР. Таким образом, авторы пришли к выводу, что даже при интенсивной периоперационной профилактике у пациентов с предоперационной бактериурией был более высокий уровень ССВР, чем у пациентов с отрицательным бактериологическим анализом мочи при перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛТ) ($p = 0,043$).

Учитывая рост антибиотикорезистентности возбудителей урологической инфекции к антимикробным препаратам, одной из актуальных проблем является поиск альтернативных методов антимикробной профилактики инфекционно-воспалительных осложнений после оперативных вмешательств, а также адекватный режим терапии в послеоперационном периоде. Альтернативным методом лечения и профилактики инфекционно-воспалительных урологических заболеваний являются препараты бактериофагов.

Целью нашего исследования являлось определение эффективной методики периоперационной антимикробной профилактики инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов с камнями почек, подвергшихся ПНЛТ.

Материалы и методы / Materials and methods

Проспективное сравнительное исследование проводилось в клинике НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, с 03.2017–09.2019 гг.

Исследование проведено у 90 пациентов с коралловидными или множественными крупными камнями почек, которым выполняли ПНЛТ. До ПНЛТ всем пациентам проводили бактериологический анализ мочи, с целью определения чувствительности не только к антибиотикам, но и к препаратам бактериофагов. Во время пункции лоханки почки у всех пациентов забирали мочу для дальнейшего микробиологического культурального исследования. В работе, помимо хорошо известных антибиотиков — фторхинолона: ципрофлоксацина и ингибитор-защищённого (сульбактамом) цефа-

лоспорина 3 поколения — цефотаксима мы применяли препарат пиобактериофаг поливалентный, очищенный. Пиобактериофаг представляет собой смесь очищенных фильтратов фаголизатов бактерий *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*. Препарат обладает способностью специфически лизировать эти бактерии.

Все пациенты были разделены на три группы по 30 человек, которым проводили периоперационную профилактику инфекционно-воспалительных осложнений после ПНЛТ:

Группа № 1–30 пациентов, получали 1000 мг ципрофлоксацина в/в капельно в течение всей операции (в среднем, около 60 минут), с последующим продолжением терапии внутривенно капельно по 1000 мг 1 раз в день в послеоперационном периоде в течение 3–5 дней;

Группа № 2–30 пациентов, получали одну дозу цефотаксим/сульбактама (1,0 г + 0,5 г) за 2 часа до оперативного вмешательства, внутримышечно, однократно. В послеоперационном периоде антибактериальная терапия не проводилась, за исключением тех пациентов, у которых имелись показания: отмечалось развитие ССВР. Необходимо отметить, что мы применяли эту методику в основном у пациентов без предоперационной бактериурии.

Группа № 3–30 пациентов, которым мы назначали перорально за 1 час до оперативного вмешательства 40 мл препарата пиобактериофаг поливалентный очищенный, строго по чувствительности к нему уропатогенов и в послеоперационном периоде продолжали терапию этими бактериофагами по 40 мл 3 раза в день, перорально, в течение 3–5 дней. В этой же группе пациентов, с целью борьбы с формированием биоплёнок на поверхностях катетеров мы обрабатывали уретральные катетеры и дренажи (путём их погружения) препаратом пиобактериофаг поливалентный очищенный, время экспозиции 30 минут.

До начала нашего исследования, с целью подбора (повышения литической активности) препаратов бактериофагов к уропатогенам, мы отсеяли и направили на фаговое производство (г. Уфа) 100 штаммов уропатогенной кишечной палочки, выделенной у наших пациентов. Для наблюдения за состоянием пациента, контролем течения послеоперационного периода, мы оценивали показатели температуры тела, общего анализа крови, результаты бактериологического анализа мочи на 3-е, 7-е сутки и мочи, полученной из лоханки почки. Также оценивали такие данные, как: возраст; длительность заболевания; характеристику конкрементов (единичные/ множе-

ственные, размеры); сопутствующие заболевания; наличие оперативных вмешательств в анамнезе; предоперационную бактериурию; вид выполненного оперативного вмешательства; количество оперативных доступов; установку послеоперационных дренажей/внутреннего стента; результаты которых мы вносили в таблицу EXEL.

При статистическом анализе мы использовали критерий Крускала-Уоллиса + *post-hoc*-анализ с ис-

пользованием Steel — Dwass — Critchlow — Fligner теста, включающего в себя корректировку на множественные сравнения.

Результаты / Results

В табл. 1 приведены данные бактериологического анализа мочи до оперативного вмешательства во всех трёх группах пациентов.

Таблица 1

Данные бактериологического анализа мочи до оперативного вмешательства в трёх группах пациентов

Table 1

The data of bacteriological analysis of urine before surgery in three groups of patients

Бактериурия до операции ПНЛТ	Ципрофлоксацин (n=30)	Цефотаксим+сульбактам (n=30)	Бактериофаги (n=30)	Всего (n=90)
Число пациентов с бактериурией	15 (50,0%)	12 (40,0%)	14 (46,7%)	41 (45,5%)
Escherichia coli	11 (73,3%)	7 (58,3%)	11 (78,6%)	29 (70,7%)
Enterococcus faecalis	5 (33,3%)	3 (25%)	2 (14,3%)	10 (24,4%)
Klebsiella pneumoniae ssp.	3 (20%)	2 (16,7%)	1 (7,1%)	6 (14,6%)
Corynebacterium spp.	1 (6,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,4%)
Streptococcus anginosus	1 (6,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,4%)
Providencia stuartii	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (7,1%)	1 (2,4%)
Citrobacter freundii	0 (0,0%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	1 (2,4%)
Staphylococcus haemolyticus	0 (0,0%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	1 (2,4%)
Enterobacter sp.	0 (0,0%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	1 (2,4%)

Примечание: Сумма процентов в каждом столбце будет равна более 100%, так как в большинстве случаев при бактериологическом анализе выявлялась микст-инфекция.

Note: The sum of the percentages in each column will be more than 100%, since in most cases, a mixed infection was detected during bacteriological analysis.

Таблица 2

Данные бактериологического исследования мочи, полученной из лоханки почки во время ПНЛТ

Table 2

Data from a bacteriological examination of urine obtained from the kidney pelvis during PNLТ

Посев мочи при пункции лоханки почки во время ПНЛТ	Ципрофлоксацин (n=21)	Цефотаксим+сульбактам (n=26)	Бактериофаги (n=25)	Всего (n=72)
Число пациентов с бактериурией	11 (52,4%)	7 (26,9%)	14 (52,0%)	32 (44,4%)
Escherichia coli	6 (54,4%)	5 (71,4%)	11 (78,6%)	22 (68,7%)
Enterococcus faecalis	4 (36,4%)	3 (42,8%)	4 (28,6%)	11 (34,4%)
Klebsiella pneumoniae ssp.	4 (36,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (12,5%)
Proteus mirabilis	0 (0,0%)	1 (14,3%)	2 (14,3%)	3 (9,4%)
Streptococcus anginosus	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (7,1%)	1 (3,1%)

Посев мочи при пункции лоханки почки во время ПНЛТ	Ципрофлоксацин (n=21)	Цефотаксим+сульбактам (n=26)	Бактериофаги (n=25)	Всего (n=72)
Morganella morganii	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (7,1%)	1 (3,1%)
Providencia stuartii	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (7,1%)	1 (3,1%)
Pseudomonas aeruginosa	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (7,1%)	1 (3,1%)
Proteus sp.	0 (0,0%)	1 (14,3%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)

Примечание: сумма процентов в каждом столбике может превышать 100%, так как часто встречалась микс-инфекция.
Note: the amount of interest in each column may exceed 100%, as mix infection was common.

Во всех 3-х группах пациентов основным возбудителем была кишечная палочка (от 58 до 78%). Антибиотики и препараты бактериофагов назначали строго по чувствительности к ним выделенных уропатогенов, хотя в более чем 50% случаев (особенно в группе, получавшей только 1 дозу цефотаксим/сульбактама) бактериурии перед операцией не было.

При исследовании мочи, полученной во время пункции лоханки почки, в группе пациентов, получивших ципрофлоксацин, бактериурия наблюдалась у 52,4% пациентов, в группе пациентов, получивших цефотаксим/сульбактам этот показатель составлял 26,9%, и в группе пациентов получивших, пубактериофаг — 52%. Итак, отмечено несоответствие результатов посевов мочи до операции и полученной во время пункции лоханки почки во всех 3-х группах пациентов. Среди выделенных микроорганизмов, преимущественно была *E. coli*: в первой группе пациентов — 54,4%, в группе №2—71,4% и в группе №3—78,6%.

Проведено межгрупповое сравнение в трёх группах пациентов по следующим показателям: лейкоциты крови, палочкоядерные нейтрофилы, температура тела на 1, 3 и 7 сутки после операции.

Согласно полученным данным, при сравнении показателей лейкоцитов крови в трёх группах на 1 и 3 сутки после оперативного вмешательства статистически достоверных различий не получено (уровень значимости $p = 0,05$) (рис. 1).

Однако на 7 сутки статистически значимые отличия получены между 2-ой группой (цефотаксим+сульбактам), в сравнении с первой группой (ципрофлоксацин) (p -value = 0,0016), а также между группами №1 (ципрофлоксацин) против группы №3 (бактериофаги) (p -value = 0,0221). К 7 суткам в трёх группах пациентов уровень лейкоцитов крови нормализовался, однако в группе №2 (цефотаксим+сульбактам), скорость снижения лейкоцитов была наименьшей.

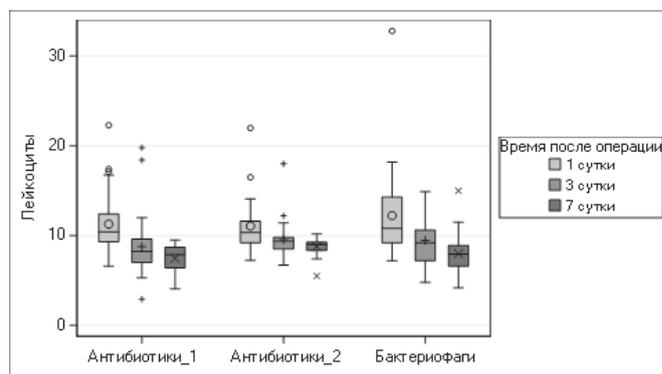


Рис. 1. Межгрупповое сравнение по изменению лейкоцитов крови в трёх группах пациентов

Fig. 1. An intergroup comparison of changes in blood leukocytes in three groups of patients

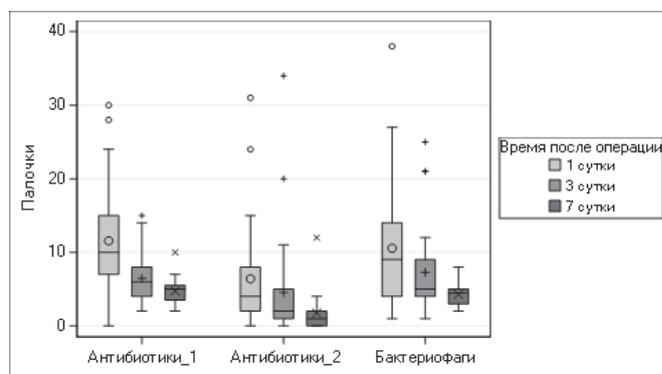


Рис. 2. Межгрупповое сравнение по изменению палочкоядерных нейтрофилов крови в трёх группах пациентов

Fig. 2. An intergroup comparison of changes in blood rod-shaped neutrophils in three groups of patients

При сравнении показателей палочкоядерных нейтрофилов (см. рис. 2) на 1 сутки статистически значимые отличия получены между группой пациентов №2 (цефотаксим+сульбактам) против группы пациентов №1 (ципрофлоксацин) (p -value = 0,0033), а также между группой №1 (ципрофлоксацин) против группы №3 (бактериофаги) (p -value = 0,0401).

Таким образом, при межгрупповом сравнении уровня палочкоядерных нейтрофилов крови на 1 сут-

ки после оперативного вмешательства наименьшие значения были получены в группе № 2 (цефотаксим+сульбактам) (медиана 4,0), при сравнении с группой № 1 (ципрофлоксацин) (медиана 10,0) и группой пациентов № 3 (бактериофаги) (медиана 9,0).

При сравнении показателей палочкоядерных нейтрофилов крови после оперативного вмешательства на 3 сутки между группой пациентов № 2 (цефотаксим+сульбактам) против группы пациентов № 1 (ципрофлоксацин) (p -value = 0,0033) и группы № 1 (ципрофлоксацин) против группы пациентов № 3 (бактериофаги) (p -value = 0,0065) были получены статистически значимые отличия.

В группе пациентов № 2 (цефотаксим+сульбактам) уровень палочкоядерных нейтрофилов на 3 сутки был наименьший (медиана 2,0), при сравнении данного показателя с пациентами группы № 1 (ципрофлоксацин) (медиана — 6,0) и группой пациентов № 3 (бактериофаги) (медиана — 5,0).

При сравнении палочкоядерных нейтрофилов крови на 7 сутки получены статистически значимые отличия между группой № 2 (цефотаксим+сульбактам) против группы пациентов № 1 (ципрофлоксацин) (p -value <0,0001) и между группой № 1 (ципрофлоксацин) против группы № 3 (бактериофаги) (p -value <0,0001).

В группе № 2 (цефотаксим+сульбактам) уровень палочкоядерных нейтрофилов крови на 7 сутки наименьший (медиана 1,0), при сравнении с группой № 1 (ципрофлоксацин) (медиана 5,0) и группой № 3 (бактериофаги) (медиана — 4,5).

При межгрупповом сравнении температуры тела на 1 сутки были получены статистически значимые отличия между группой № 2 (цефотаксим+сульбактам) против группы № 1 (ципрофлоксацин) (p -value = 0,0160).

Показатели температуры тела на 1 сутки у пациентов группы № 2 (цефотаксим+сульбактам) были ниже (медиана — 36,8 °С), при сравнении данного показателя с группой № 1, (ципрофлоксацин) (медиана — 37,5 °С). При межгрупповом сравнении температуры тела на 3 и 7 сутки — статистически значимых межгрупповых отличий нет (уровень значимости α = 0,05) (рис. 3).

При анализе полученных данных бактериологического анализа мочи на 3 сутки после выполнения оперативного вмешательства, бактериурия в группе № 1 (ципрофлоксацин) отмечена в 42,9% случаев, в группе № 2 (цефотаксим+сульбактам) отмечалась в 70,4% случаев, и в группе № 3 (бактериофаги) — в 67,9% случаев (табл. 3).

На 7 сутки после выполнения оперативного вмешательства бактериурия в группе пациентов № 1 (ципрофлоксацин) отмечалась в 35,7% случаев, в группе № 2 (цефотаксим+сульбактам) 65,2% случаев, и в группе № 3 (бактериофаги) — 46,4% случаев. (табл. 4).

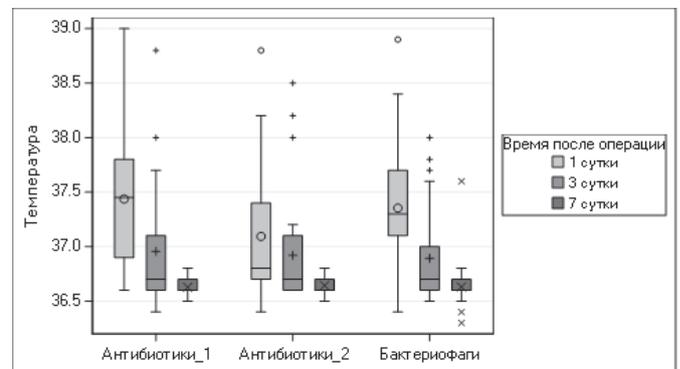


Рис. 3. Межгрупповое сравнение температуры тела в трёх группах пациентов

Fig. 3. Intergroup comparison of body temperature in three groups of patients

Таким образом, необходимо отметить, что снижение послеоперационной бактериурии отмечено больше всего в первой группе, где применяли ципрофлоксацин, внутривенно в больших дозах — 1000 мг, в течение всей ПНЛТ и далее в послеоперационном периоде. Одна доза 1,5 г цефотаксим/сульбактама, в качестве периоперационной профилактики является недостаточной для снижения риска развития бактериурии после операции, однако она достаточна для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений и развития ССВР. Применение пиобактериофага поливалентного, очищенного в качестве препарата для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений, ССВР является достаточным. Несмотря на увеличение числа пациентов с бактериурией после операции на 3-и сутки (67,9%) отмечается снижение бактериурии к 7 суткам, равным по значению к исходным цифрам до операции (46,4% против 46,7%), что можно объяснить медленным развитием вирусной инфекции среди бактерий (табл. 5).

Послеоперационный период не осложнился развитием острого пиелонефрита, сепсиса ни в одном случае во всех трёх группах. Из 90 пациентов синдром системной воспалительной реакции отметили у 20 пациентов (22%). В группе пациентов № 1 (ципрофлоксацин) ССВР был у 8 пациентов (26,6%); в группе пациентов № 2 (цефотаксим+сульбактам) ССВР наблюдали у 6 пациентов (20%), и в группе № 3 (бактериофаги) также у 6 пациентов (20%).

Таблица 3

**Данные бактериологического исследования мочи
на 3 сутки после оперативного вмешательства**

Table 3

The data of bacteriological examination of urine on the 3rd day after surgery

Посев мочи-3 сутки после ПНЛТ	Ципрофлоксацин (n=28)	Цефотаксим+сульбактам (n=27)	Бактериофаги (n=28)	Всего (n=83)
Число пациентов с бактериурией	12 (42,9%)	19 (70,4%)	19 (67,9%)	50 (60,2%)
Escherichia coli	2 (14,3%)	15 (80,0%)	11 (57,9%)	28 (56,0%)
Enterococcus faecalis	4 (28,6%)	9 (47,4%)	7 (36,8%)	20 (40,0%)
Klebsiella pneumoniae ssp.	2 (14,3%)	1 (5,3%)	2 (10,5%)	5 (10,0%)
Proteus mirabilis	1 (8,3%)	1 (5,3%)	2 (10,5%)	4 (8,0%)
Staphylococcus haemolyticus	1 (8,3%)	0 (0,0%)	1 (5,26%)	2 (4,0%)
Proteus sp.	0 (0,0%)	2 (10,5%)	0 (0,0%)	2 (4,0%)
Candida albicans	1 (8,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)
Enterococcus faecium	1 (8,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)
Staphylococcus hominis	1 (8,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)
Staphylococcus aureus	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5,26%)	1 (2,0%)
Corynebacterium minutissimum	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5,26%)	1 (2,0%)

Таблица 4

**Результаты бактериологического исследования мочи
на 7 сутки после выполнения оперативного вмешательства**

Table 4

The results of bacteriological examination of urine on the 7th day after surgery

Посев мочи-7 сутки	Ципрофлоксацин (n=28)	Цефотаксим+сульбактам (n=23)	Бактериофаги (n=28)	Всего (n=79)
Число пациентов с бактериурией	10 (35,7%)	15 (65,2%)	13 (46,4, %)	38 (48,1%)
Escherichia coli	3 (30,0%)	14 (93,3%)	5 (38,5%)	22 (57,9%)
Enterococcus faecalis	4 (40,0%)	3 (20,0%)	4 (30,8%)	11 (28,9%)
Klebsiella pneumoniae ssp.	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (30,8%)	4 (10,5%)
Staphylococcus haemolyticus	1 (10,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,6%)
Candida albicans	1 (10,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,6%)
Corynebacterium spp.	1 (10,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,6%)
Candida spp.	1 (10,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,6%)
Staphylococcus aureus	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)	1 (2,6%)
Proteus sp.	0 (0,0%)	1 (6,7%)	0 (0,0%)	1 (2,6%)
Proteus mirabilis	0 (0,0%)	1 (6,7%)	0 (0,0%)	1 (2,6%)

Таблица 5

Число пациентов с бактериурией в разные сроки до и после ПНЛТ

Table 5

The number of patients with bacteriuria at different times before and after PNLТ

Антимикробные препараты / число пациентов с бактериурией	До ПНЛТ (№=30)	Во время пункции лоханки	Моча-3 с после ПНЛТ	Моча-7 сутки после ПНЛТ
Ципрофлоксацин	15 (50%)	11 (52,4%) № =21	12 (42,9%) № = 28	10 (35,7%) № = 28
Цефотаксим/сульбактам	12 (40%)	7 (26,9%) № = 26	19 (70,4%) № = 27	15 (65,2%) № = 28
Бактериофаги	14 (46,7%)	14 (52,0%) № = 25	19 (67,9%) № = 28	13 (46,4%) № = 28
Всего	41 (45,5%) № = 90	32 (44,4%) № = 72	50 (60,2%) № = 83	38 (48,1%) № = 79

Обсуждение / Discussion

Поиск наиболее эффективной методики периоперационной антимикробной профилактики, а также конкретного препарата при ПНЛТ показал, что при использовании в качестве лекарственного препарата антибиотика группы хинолонов — ципрофлоксацина, либо ингибитор-защищённого цефалоспорины: цефотаксим/сульбактама или препарата бактериофагов: пиобактериофаг поливалентный очищенный не получено серьёзных инфекционно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде. Развитие синдрома системной воспалительной реакции после ПНЛТ на 1–3 сутки после операции (у 26,6%; у 20% и у 20% пациентов во всех трёх группах, соответственно) нельзя соотносить только с использованными антимикробными препаратами и методом их введения (внутривенно, внутримышечно и перорально). Скорее всего, развитие ССВР больше связано с операционной травмой. Несмотря на различие методов послеоперационного ведения пациентов: внутривенное введение ципрофлоксацина, пероральный приём пиобактериофага и ведение пациентов 2 группы — без антибактериальной терапии в течение 3–5 дней после операции (кроме тех, у кого развился ССВР) к 4–7 — м суткам после ПНЛТ во всех 3-х группах пациентов отмечена нормализация показателей крови (лейкоциты, палочкоядерные нейтрофилы), температуры и общего самочувствия.

Развитие бактериурии после ПНЛТ на 3-и и 7-е сутки объективно обусловлено причинами, описанными во введении статьи, однако, необходимо отметить огромное значение соблюдения санитарно-гигиенических требований во время ПНЛТ, использование одноразового инструментария, сте-

рильной ирригационной жидкости, длительности операции.

Заключение / Conclusion

Применение одной дозы цефотаксима/сульбактама, 1,5 г за 60 минут до ПНЛТ является достаточным для профилактики инфекционно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде, однако развитие послеоперационной бактериурии требует дальнейших исследований по необходимости продолжения антимикробной терапии в раннем послеоперационном периоде.

Применение ципрофлоксацина в дозе 1000 мг внутривенно, в течение всей ПНЛТ эффективно в плане профилактики инфекционно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде. Продолжение лечения ципрофлоксацином в течение 3–5 дней после операции позволило снизить уровень бактериурии с 42,9% до 35,7%, однако рост резистентности к фторхинолонам (до 70% среди внутрибольничных уропатогенов) и запрет на их применение в качестве антибактериальной профилактики из-за серьёзных нежелательных побочных действий во всём мире ограничивает применение фторхинолонов в качестве препаратов для антибактериальной профилактики инфекционных осложнений ПНЛТ.

Пиобактериофаг поливалентный очищенный в дозе 40 мл перорально, за 60 минут до ПНЛТ, назначенный строго по чувствительности к нему уропатогенов является эффективным и безопасным антимикробным препаратом для профилактики инфекционных осложнений после ПНЛТ в раннем послеоперационном периоде. Продолжение лечения пиобактериофагом пациентов после ПНЛТ (40 мл x 3 р/день, перорально) постепенно снижает уровень бактериурии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Малова Юлия Андреевна — Врач-уролог, специалист организационно-методического отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИРЦ», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: malsy93@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-6972-4117>

РИНЦ SPIN-код: 6791-4132

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

ABOUT THE AUTHORS

Yulia A. Malova — Urologist, specialist of the organizational and methodological department N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: malsy93@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-6972-4117>

RSCI SPIN code: 6791-4132

Список литературы / References

1. Wollin DA, Joyce AD, Gupta M, et al. Antibiotic use and the prevention and management of infectious complications in stone disease. *World J Urol.* 2017 Sep;35(9):1369-1379. doi: 10.1007/s00345-017-2005-9. EDN: YEKDOE
2. Ларцова Е.В., Спивак Л.Г., Морозова О.А. Бактериологическая обсемененность мочи у пациентов с крупными и коралловидными камнями почек. *Вестник урологии.* 2015;(2):34-40. [Lartsova EV, Spivak LG, Morozova OA. Bacteriological contamination of urine in patients with large and coral kidney stones. *Journal of Urology.* 2015;(2):34-40. (In Russ.)].
3. Раджабов У.А. «Метафилактика инфекционных камней почек после перкутанной нефролитотрипсии» Дис. ... канд. мед. наук. – Москва; 2017. [Rajabov UA. «Metafilaktika infekcionnyh kamnej pochek posle perkutannoj nefrolitotripsii» [dissertation] Moscow; 2017.(In Russ.)].
4. Mariappan P, Tolley DA. Endoscopic stone surgery: minimizing the risk of post-operative sepsis. *Curr Opin Urol.* 2005 Mar;15(2):101-5. doi: 10.1097/01.mou.0000160624.51484.60.
5. Eswara JR, Sharifabrizi A, Sacco D. Positive stone culture is associated with a higher rate of sepsis after endourological procedures. *Urolithiasis.* 2013 Oct;41(5):411-4. doi: 10.1007/s00240-013-0581-8. Epub 2013 Jun 13. Erratum in: *Urolithiasis.* 2013 Oct;41(5):415. Sharif-Tabrizi, Ahmad [corrected to Sharifabrizi, Ahmad].
6. Liu J, Zhou C, Gao W, Huang H, Jiang X, Zhang D. Does preoperative urine culture still play a role in predicting post-PCNL SIRS? A retrospective cohort study. *Urolithiasis.* 2020 Jun;48(3):251-256. doi: 10.1007/s00240-019-01148-8. Epub 2019 Jul 19.
7. Strathdee SA, Hatfull GF, Mutalik VK, Schooley RT. Phage therapy: From biological mechanisms to future directions. *Cell.* 2023 Jan 5;186(1):17-31. doi: 10.1016/j.cell.2022.11.017.
8. Venturini C, Petrovic Fabijan A, Fajardo Lubian A, et al. Biological foundations of successful bacteriophage therapy. *EMBO Mol Med.* 2022 Jul 7;14(7):e12435. doi: 10.15252/emmm.202012435.
9. Au TY, Assavarittirong C. Combating antimicrobial resistance: an evidence-based overview of bacteriophage therapy. *Postgrad Med J.* 2023 Jun 30;99(1173):654-660. doi: 10.1136/postgradmedj-2022-141546.
10. Schooley RT. Exploring bacteriophage therapy for drug-resistant bacterial infections. *Top Antivir Med.* 2023 Mar 31;31(1):23-30.
11. Koras O, Bozkurt IH, Yonguc T, et al. Risk factors for postoperative infectious complications following percutaneous nephrolithotomy: a prospective clinical study. *Urolithiasis.* 2015 Feb;43(1):55-60. doi: 10.1007/s00240-014-0730-8.
12. Kreydin EI, Eisner BH. Risk factors for sepsis after percutaneous renal stone surgery. *Nat Rev Urol.* 2013 Oct;10(10):598-605. doi: 10.1038/nrurol.2013.183.