

ментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012;(7):3-9. [Lazebnik L. B., Vinokurova L. V., Yashina N. I., Bystrovskaya E. V., Borodin D. S. [et al.]. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – Experimental and clinical gastroenterology*. 2012;(7):3-9. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24412/1682-8658-2012-7-3-9>

8. Лубянский В. Г., Сероштанов В. В. Результаты дуоденумсохраняющих резекций поджелудочной железы при

хроническом панкреатите с применением технологий герметизации панкреатокишечного анастомоза. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4(2):122-126. [Lubyanskiy V. G., Seroshtanov V. V. The results of duodenum-preserving resections of the pancreas in chronic pancreatitis using the technology of sealing the pancreatic-intestinal anastomosis. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4(2):122-126. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.2.17>

Поступила 31.03.2021

#### Сведения об авторах:

Лубянский Владимир Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии; тел.: 89132386827; e-mail: lvg51@mail.ru

Сероштанов Василий Владимирович, ассистент; тел.: 89833802350; e-mail: basner89@mail.ru

Аргучинский Игорь Владимирович, заведующий отделением общей хирургии; тел.: 89833521245; e-mail: arguth05@rambler.ru

Пожиданов Андрей Геннадьевич, студент; тел.: 89059887699; e-mail: pogidanov@mail.ru

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616.381-002-002,3-06:616.34-008.64:615.37

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17063>

ISSN – 2073-8137

## КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИОФАГОВ И ОКСИГЕНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ПЕРИТОНИТЕ, ОСЛОЖНЕННОМ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

М. А. Топчиев<sup>1</sup>, Д. С. Паршин<sup>1</sup>, М. К. Мисриханов<sup>1</sup>, Л. А. Бруснев<sup>2</sup>, М. К. Чотчаев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Астраханский государственный медицинский университет,  
Российская Федерация

<sup>2</sup> Ставропольский государственный медицинский университет,  
Российская Федерация

## THE CLINICAL AND EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF BACTERIOPHAGES AND OXYGENATED PREPARATION APPLICATION IN DISSEMINATED PERITONITIS COMPLICATED WITH ENTERAL INSUFFICIENCY

Topchiev M. A.<sup>1</sup>, Parshin D. S.<sup>1</sup>, Misri Khanov M. K.<sup>1</sup>, Brusnev L. A.<sup>2</sup>, Chotchaev M. K.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Astrakhan State Medical University, Russian Federation

<sup>2</sup> Stavropol State Medical University, Russian Federation

Целью работы являлось изучение энтерального патобиома и экспериментальное обоснование дифференцированного применения ФТ и ОП *in vitro* при ОЭН. У 116 пациентов с различными стадиями ОЭН (I, II и III) взято 348 бактериальных посевов и выделено 2436 изолятов возбудителей. В I и II группах триггерными оказались изоляты *Escherichia coli* и *Enterococcus spp.*, в III группе – *Klebsiella spp.* и *Acinetobacter spp.* Использование СФ показало хорошую эффективность при ОЭН I и II ст. Применение БКОП оказалось результативным при ОЭН III ст. Сочетанное применение поливалентных бактериофагов и ОП усиливало литическую активность по всех группах и сериях эксперимента *in vitro*. Проведенное клинико-экспериментальное исследование делает обоснованным применение фаговой терапии в лечении синдрома ОЭН на фоне РП.

**Ключевые слова:** фаговая терапия, поливалентные бактериофаги, острая энтеральная недостаточность, распространенный перитонит, энтеральный патобиом, оксигенированные препараты

The aim of the study was to investigate the enteral pathobiome and to experimentally substantiate the differentiated use of PT and OD *in vitro* in AEI. There are 348 bacterial cultures were taken from 116 patients with various stages of AEI (I, II and III) and 2436 isolates of pathogens were isolated. Isolates of *Escherichia coli* and *Enterococcus spp.* were triggered in groups I and II, and in group III *Klebsiella spp.* and *Acinetobacter* ( $p < 0.05$ ). The use of SF showed good efficiency in AEI I and II Art. The use of BKPP turned out to be effective in AEI III Art. The combined use of polyvalent bacteriophages and OD

increased lytic activity in all groups and series of the *in vitro* experiment. The conducted clinical and experimental study justifies the use of phage therapy in the treatment of the AEI syndrome against the background of WP.

*Keywords: phage therapy, polyvalent bacteriophages, acute enteral failure, widespread peritonitis, enteral pathobiome, oxygenated drugs*

**Для цитирования:** Топчиев М. А., Паршин Д. С., Мисриханов М. К., Бруснев Л. А., Чотчаев М. К. КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИОФАГОВ И ОКСИГЕНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ПЕРИТОНИТЕ, ОСЛОЖНЕННОМ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;17(3):260-264. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17063>

**For citation:** Topchiev M. A., Parshin D. S., Misrikhanov M. K., Brusnev L. A., Chotchaev M. K. THE CLINICAL AND EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF BACTERIOPHAGES AND OXYGENATED PREPARATION APPLICATION IN DISSEMINATED PERITONITIS COMPLICATED WITH ENTERAL INSUFFICIENCY. *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(3):260-264. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17063> (In Russ.)

БКПО – бактериофаг клебсиелл поливалентный, очищенный®  
КОЕ – колониеобразующие единицы  
ОП – оксигенированный препарат  
ОЭН – острая энтеральная недостаточность

РП – распространенный перитонит  
СФ – секстафаг®  
ФТ – фаговая терапия  
ЭМФК – энтеральный морфофункциональный коэффициент

**Фаги как бактерицидные агенты использовались в течение 90 лет для лечения бактериальных инфекций [1–3]. Фаговая терапия (ФТ) предполагает целенаправленное применение бактериофагов, которые при встрече со специфическими патогенными бактериями могут инфицировать и убить их [4–7]. Фаги обладают уникальной среди антибактериальных агентов способностью увеличивать свое количество в присутствии бактериальных мишеней [8, 9]. Не менее важно, что фаги лишь минимально воздействуют на нецелевые бактерии или ткани организма. В последнее время ФТ нашла свое эффективное применение в различных отраслях медицины [10–15].**

Энтеральная недостаточность – один из основных патологических синдромов в развитии распространенного перитонита (РП). Согласно одной из основных концепций, при РП, который осложнен синдромом острой энтеральной недостаточности (ОЭН), кишечник рассматривается как «недренированный абсцесс полиорганной недостаточности». Длительное повышение внутрипросветного давления ухудшает жизнеспособность стенки кишечника с последующей диффузией токсичных бактериальных продуктов в брюшную полость, портальную систему, где они абсорбируются, вызывают токсемию и смерть [16]. Воздействие на бактериальное заражение в тонком кишечнике реализуется в основном эмпирической системной антибиотикотерапией, которая зачастую является неэффективной. Имеются обнадеживающие результаты по внутрикишечному использованию энтеропротекторов, сорбентов и антигипоксических препаратов, однако они зачастую не учитывают степень выраженности ОЭН, а также сформированный патобиом [17–19]. Несмотря на очевидную актуальность, исследований, посвященных изучению энтерального патобиома при ОЭН, очень мало. Кроме того, в современных работах отсутствуют данные об использовании ФТ и оксигенированных препаратов (ОП) при ОЭН.

Цель исследования: изучить энтеральный про-светный патобиом при различных стадиях ОЭН на фоне распространенного перитонита и экспериментально обосновать дифференцированное применение поливалентных бактериофагов и оксигенированного препарата *in vitro*.

**Материал и методы.** На первом этапе работы анализированы результаты обследования 116 боль-

ных с вторичным распространенным гнойным перитонитом, осложненным ОЭН. Изучали тонкокишечное отделяемое, полученное из назогастроинтестинального зонда. Забор материала проводили с первых по 5-е сутки лечения. Все больные в зависимости от стадии ОЭН были разделены на три группы. По результатам УЗ-исследования стадировалась ОЭН. Важнейшими критериями считаются: толщина кишечной стенки, диаметр последней и частота перистальтических движений. Следующим этапом был расчет энтерального морфофункционального коэффициента (ЭМФК) по формуле  $ЭМФК = Tст(к) \times D(к) / ЧПД$  в 1 минуту, где  $Tст(к)$  – толщина кишечной стенки (мм);  $D(к)$  – диаметр кишки (мм);  $ЧПД$  – частота перистальтического движения кишки в 1 минуту. При показателе ЭМФК до 5 баллов определялась I стадия – компенсации. От 5 до 25 баллов определялась II стадия – субкомпенсация, если выявлялся ЭМФК свыше 25 баллов, то составляли III стадию – декомпенсации [20]. В первую группу с компенсированной ОЭН вошли 36 больных, во вторую с субкомпенсированной – 42 и в третью с декомпенсированной ОЭН – 38 пациентов.

Исследование тонкокишечной микрофлоры проводилось в лаборатории с использованием анализатора VITEK 2 Compact 30 4700733 (Франция). В работе мы руководствовались рекомендациям Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням «Определение чувствительности к антимикробным препаратам» диско-диффузионным методом EUCAST (версия 6.0, 2017 г.). Всего было взято 348 бактериальных посевов, выделено 2436 изолятов возбудителей.

Вторым этапом (после анализа особенностей микробного пейзажа и выявления триггерных возбудителей) изучали бактерицидную активность поливалентных бактериофагов и ОП *in vitro*. В качестве бактериофагов применялись Секстафаг® (ЛС-001049) (СФ) и Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный® (ЛС-001361) (БКПО) (НПО «МИКРОГЕН», Россия). Код АТХ: V03A. В качестве ОП использовали «ОксиЭнергия» (НПО «AstLek», Россия).

Литическую активность фага оценивали по пяти-балльной шкале: «–» – отсутствие литической активности; «+» – низкая активность; «++» – образование зоны лизиса с большим количеством колоний вторичного роста бактерий; «+++» – зона лизиса с единичными колониями вторичного роста; «++++» – прозрачная зона лизиса без колоний вторичного роста [21].

Все исследования были разделены на 4 серии: в первой группе исследовалась активность к СФ; во второй – СФ+ОП; в третьей – СФ+БКПО; в четвертой – СФ+БКПО+ОП. Всего было выполнено по 10 опытов в каждой группе.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ Statistical Package for the Social Sciences 11.5, Statistica 7.0, Microsoft Excel (США).

**Результаты и обсуждение.** При анализе микробного пейзажа в I группе распределение микробиоты было следующим: *Enterobacter spp.* –  $5,1 \pm 1,2 \times 10^4$  КОЕ; *Citrobacter spp.* –  $3,5 \pm 0,7 \times 10^4$  КОЕ; *Escherichia coli* (с нормальной ферментативной активностью) –  $5,3 \pm 0,6 \times 10^6$  КОЕ; *Enterococcus spp.* –  $2,4 \pm 0,8 \times 10^6$  КОЕ; *Clostridium spp.* –  $5,1 \pm 0,9 \times 10^4$  КОЕ; *Staphylococcus aureus* –  $1,0 \pm 0,3 \times 10^2$  КОЕ; *Staphylococcus saprophyticus* –  $4,4 \pm 0,9 \times 10^3$  КОЕ; *Acinetobacter spp.*  $4,3 \pm 0,5 \times 10^4$  КОЕ; *Klebsiella spp.* –  $4,8 \pm 0,3 \times 10^4$  КОЕ; *Candida spp.* –  $3,2 \pm 0,6 \times 10^4$  КОЕ; *Enterobacter spp.* –  $5,1 \pm 1,2 \times 10^4$  КОЕ; *Citrobacter spp.* –  $3,5 \pm 0,7 \times 10^4$  КОЕ.

Во II группе наблюдалось следующее распределение тонкокишечной микрофлоры: *Staphylococcus saprophyticus* –  $4,0 \pm 0,8 \times 10^4$  КОЕ; *Enterobacter spp.* –  $4,2 \pm 0,8 \times 10^7$  КОЕ; *Escherichia coli* (с нормальной ферментативной активностью) –  $6,4 \pm 1,2 \times 10^7$  КОЕ; *Klebsiella spp.* –  $5,5 \pm 0,6 \times 10^5$  КОЕ; *Candida spp.* –  $4,5 \pm 0,8 \times 10^5$  КОЕ; *Clostridium spp.* –  $7,2 \pm 1,1 \times 10^6$  КОЕ; *Enterococcus spp.* –  $4,0 \pm 0,9 \times 10^8$  КОЕ; *Staphylococcus aureus* –  $2,4 \pm 0,5 \times 10^3$  КОЕ; *Acinetobacter spp.*  $6,4 \pm 0,8 \times 10^4$  КОЕ; *Citrobacter spp.* –  $4,6 \pm 0,5 \times 10^7$  КОЕ.

В III группе тонкокишечная микрофлора была представлена следующими видами возбудителей: *Staphylococcus aureus* –  $6,6 \pm 0,3 \times 10^6$  КОЕ; *Klebsiella spp.* –  $8,8 \pm 0,6 \times 10^9$  КОЕ; *Candida spp.* –  $7,9 \pm 0,8 \times 10^7$  КОЕ; *Enterococcus spp.* –  $5,2 \pm 0,7 \times 10^5$  КОЕ; (с нормальной ферментативной активностью) –  $3,6 \pm 0,8 \times 10^3$  КОЕ; *Clostridium spp.* –  $9,5 \pm 1,4 \times 10^8$  КОЕ; *Staphylococcus saprophyticus* –  $2,4 \pm 0,8 \times 10^2$  КОЕ; *Acinetobacter spp.*  $5,7 \pm 0,5 \times 10^8$  КОЕ; *Enterobacter spp.* –  $6,6 \pm 0,5 \times 10^6$  КОЕ; *Citrobacter spp.* –  $8,5 \pm 1,4 \times 10^8$  КОЕ (рис. 1).

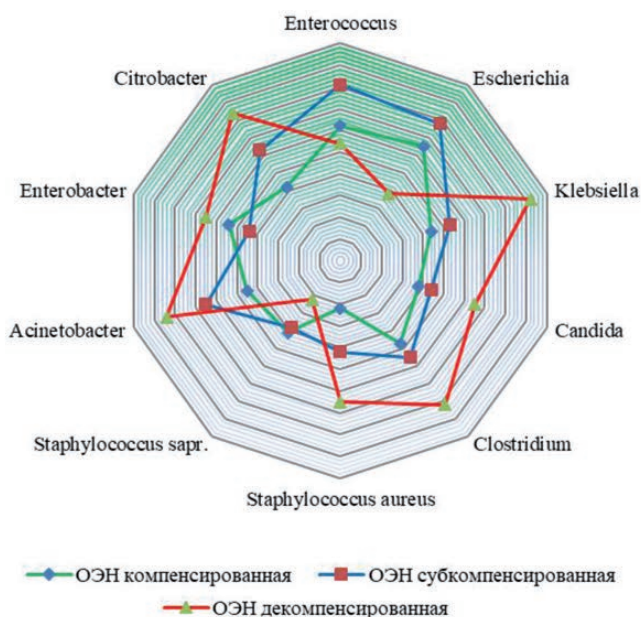


Рис. 1. Изменения энтерального патобиома у больных распространенным гнойным перитонитом, осложненным ОЭН, в зависимости от стадии (КОЕ  $\times 10^{1-10}$  в 1 мл тонкокишечного химуса)

Оказалось, что в I и II группах пациентов наблюдалось двукратное увеличение патогенных изолятов *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.* ( $p > 0,05$ ). В III группе выявлен значительный рост *Klebsiella spp.* и *Acinetobacter spp.* из-за уменьшения более чем в 2 раза ( $p < 0,01$ ) популяции условно-патогенной микрофлоры (*Staphylococcus saprophyticus* и *Escherichia coli*).

В III группе отмечено повышение резистентности ко всем антибактериальным препаратам. Наибольшая резистентность отмечена к полусинтетическим пенициллинам – ампициллину, к которому оказались чувствительны *Enterococcus spp.* в 34,7 % посевов. Самыми резистентными штаммами оказались: *Clostridium spp.* (39,5 %), *Escherichia coli* (64,8 %) и *Acinetobacter spp.* (70,9 %).

Таким образом, результат первого этапа исследования показал, что при I и II ст. ОЭН триггерными возбудителями выступали *Escherichia coli* и *Enterococcus spp.* При III ст. ОЭН значимыми возбудителями были *Klebsiella spp.* и *Acinetobacter*.

На втором этапе исследования проводилось изучение бактерицидной активности в 4 сериях эксперимента. В первой серии отмечена антибактериальная активность СФ к *Escherichia coli*, которая была представлена «дорожкой» лизиса с единичными колониями вторичного роста – «+++» (рис. 2а). В серии экспериментов с сочетанным применением СФ и ОП отмечена прозрачная «дорожка» – зона лизиса без колоний вторичного роста – «++++» (рис. 2б). Во второй серии при исследовании активности препаратов в отношении *Enterococcus spp.* и в группе с СФ бактерицидная активность оценена как «+++», а с сочетанным применением СФ+ОП литическая активность оказалась «++++» (рис. 2с). В третьей серии изучения влияния на *Citrobacter spp.* установлено отсутствие литической активности к СФ и БКПО (рис. 2д). Однако в группах с сочетанным применением СФ+ОП и СФ+БКПО+ОП обнаружена «дорожка» лизиса с единичными колониями вторичного роста – «+++» (рис. 2е). В четвертой серии определялась бактерицидная активность к *Klebsiella spp.* В серии с СФ литическая активность выражалась в образовании зоны лизиса с большим количеством колоний вторичного роста бактерий – «+++». При сочетанном применении СФ+БКПО отмечено усиление литической активности, которая оценивалась как «++++» (рис. 2ф). Лучшие результаты получены в группе с СФ+БКПО+ОП: отмечена прозрачная «дорожка» – зона лизиса без колоний вторичного роста – «++++».

Таким образом, по мере прогрессирования ОЭН в формировании энтерального просветного патобиома решающее значение имеют грамотрицательные факультативные и облигатные анаэробные бактерии. При ОЭН I и II ст. сапрофитные микробы, в том числе *Escherichia coli*, кратно увеличивая свое присутствие, проявляют свойства патогенности. Количество сапрофитных микроорганизмов снижается по мере прогрессирования синдрома ОЭН. Использование поливалентного бактериофага СФ показало хорошую эффективность при ОЭН I и II ст., применение БКОП оказалось результативным при ОЭН III ст. Сочетанное применение поливалентных бактериофагов и ОП усиливало литическую активность во всех группах и сериях эксперимента *in vitro*. Данный эффект мы объясняем бактерицидным действием кислорода, содержащегося в ОП, на факультативные и облигатные анаэробы. Свидетельством тому оказались результаты изучения литической активности к



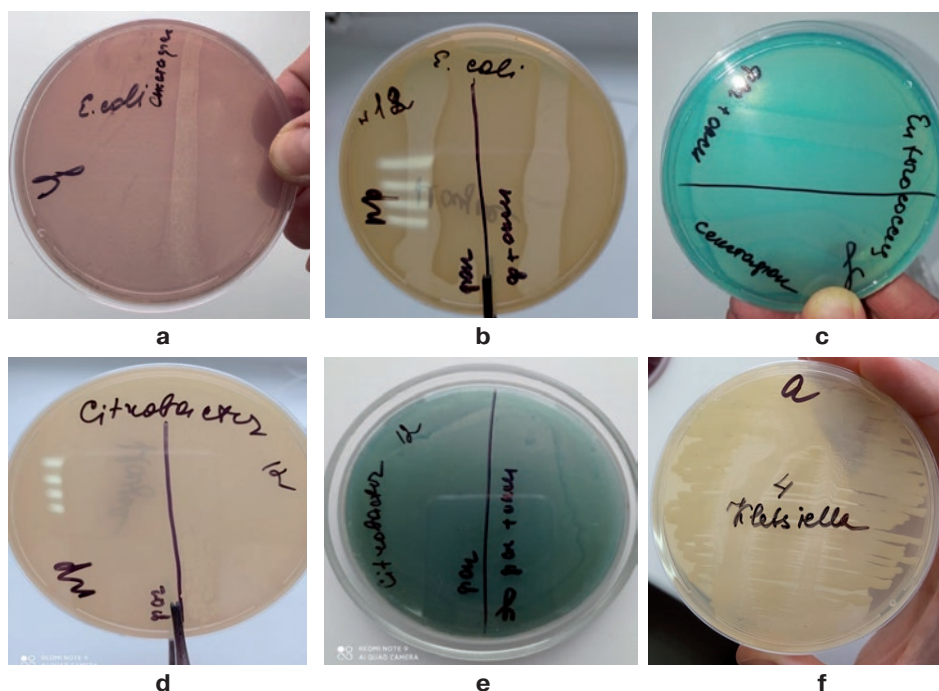


Рис. 2. Рост бактериальных тест-культур на чашках Петри и зоны подавления роста при нанесении препаратов (пояснения в тексте)

факультативному анаэробу – *Citrobacter spp.* в третьей серии бактериологического исследования.

В проведенных ранее исследованиях оценивалась литическая активность бактериофагов в виде гидрогеля в сочетании с антигипоксантом (янтарной кислотой) для лечения гнойных ран и было отмечено усиление активности, которое сохранялось до 7 суток [22–24]. В целом фаговая терапия импонирует целенаправленностью действия, отсутствием противопоказаний и осложнений, сопряженных с

передозировкой, что делает возможным применение бактериофагов для профилактики ОЭН. Исследование энтерального патобиома может оказаться полезным для прогнозирования течения и составлении плана лечения больных РП, осложненным ОЭН. Тем более что энтеральное дренирование делает проведение данного обследования простой процедурой.

**Заключение.** Прогрессированию синдрома ОЭН у больных с РП при снижении условно-патогенной микрофлоры способствует увеличение представительства облигатных и факультативных грамотрицательных микроорганизмов. При I и II стадиях ОЭН триггерными возбудителями оказались *Escherichia coli* и *Enterococcus spp.*, при III стадии – *Klebsiella spp.* и *Acinetobacter spp.* Исследование активности СФ и БКПО в отношении наиболее значимых возбудителей показало их высокую активность *in vitro*. Сочетание бактериофагов с ОП еще более повышало их литическую активность. Проведенное клинико-экспериментальное исследование обосновывает применение фаговой терапии в сочетании с ОП в лечении синдрома ОЭН на фоне РП.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

### Литература/References

- Eaton M. D., Bayne-Jones S. Bacteriophage therapy: review of the principles and results of the use of bacteriophage in the treatment of infections. *Jama*. 1934;103(23):1769-1776. <https://doi.org/10.1001/jama.1934.72750490003007>
- Abedon S. T., Kuhl S. J., Blasdel B. G., Kutter E. M. Phage treatment of human infections. *Bacteriophage*. 2011;1(2):66-85. <https://doi.org/10.4161/bact.1.2.15845>
- Reuter M., Kruger D. H. Approaches to optimize therapeutic bacteriophage and bacteriophage-derived products to combat bacterial infections. *Virus Genes*. 2020;56:136-149. <https://doi.org/10.1007/s11262-020-01735-7>
- Luong T., Salabarria A. C., Dwayne R., Roach D. R. Phage therapy in the resistance era: where do we stand and where are we going? *Clinical Therapeutics*. 2020;42(9):1659-1680. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.07.014>
- Górski A., Jończyk-Matysiak E., Łusiak-Szelachowska M., Międzybrodzki R., Weber-Dąbrowska B. [et al.]. The potential of phage therapy in sepsis. *Front. Immunol.* 2017;11(8):1783. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01783>
- Roach D. R., Debarbieux L. Phage therapy: awakening a sleeping giant. *Emerg. Top. Life Sci.* 2017;1(1):93-103. <https://doi.org/10.1042/ETLS20170002>
- Blanco-Picazo P., Fernández-Orth D., Brown-Jaque M., Miró E., Espinal P. [et al.]. Unravelling the consequences of the bacteriophages in human samples. *Sci. Rep.* 2020;10:6737. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63432-7>
- Shlezinger M., Friedman M., Hourri-Haddad Y., Hazan R., Beyth N. Phages in a thermoreversible sustained-release formulation targeting *E. faecalis* in vitro and in vivo. *PLoS ONE*. 2019;14(7):e0219599. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219599>
- Racenis K., Kroica J., Rezevska D., Avotins L., Skuditis E. [et al.]. Aureus colonization, biofilm production, and phage susceptibility in peritoneal dialysis patients. *Antibiotics*. 2020;9(9):582. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9090582>
- Kabwe M., Brown T., Speirs L., Ku H., Leach M. [et al.]. Novel bacteriophages capable of disrupting biofilms from clinical strains of aeromonas hydrophila. *Front. Microbiol.* 2020;11:194. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00194>
- Terwilliger A. L., Gu Liu C., Green S. I., Clark J. R., Salazar K. C. [et al.]. Tailored antibacterials and innovative laboratories for phage (Φ) Research: ersonalized infectious disease medicine for the most vulnerable at-risk patients. *Phage (New Rochelle)*. 2020;1(2):66-74. <https://doi.org/10.1089/phage.2020.0007>
- Sabino J., Hirtten R. P., Colombel J.-F. Review article: bacteriophages in gastroenterology – from biology to clinical applications. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020;51:53-63. <https://doi.org/10.1111/apt.15557>
- Pires D. P., Monteiro R., Mil-Homens D., Fialho A., Lu T. K. [et al.]. Designing *P. aeruginosa* synthetic phages with reduced genomes. *Sci. Rep.* 2021;11:2164. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81580-2>
- Abedon S. T., Kuhl S. J., Blasdel B. G., Kutter E. M. Phage treatment of human infections. *Bacteriophage*. 2011;1(2):66-85. <https://doi.org/10.4161/bact.1.2.15845>
- Salmond G. P. C., Fineran P. C. A century of the phage: past, present and future. *Nature Rev. Microbiol.* 2015;13(12):777-786. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3564>
- Parshin D., Topchiev M., Brusnev L., Emkuzhev K. Proinflammatory and antiapoptotic markers of the stages of acute enteral insufficiency. *Archiv EuroMedica*. 2020;10(4):90-93. <https://doi.org/10.35630/2199-885X/2020/10/4.22>
- Topchiev M. A., Parshin D. S., Kchibekov E. A., Birukov P. A., Misrikhanov M. K. Differentiated approach to antihypoxic and endoportal therapy in treatment of discharged peritonitis complicated by syndrome of intestinal insufficiency. *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(4):619-623. (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13120>

18. Topchiev M. A., Parshin D. S., Brusnev L. A., Chotchaev M. K. Possibilities of drug experimental simulation of dynamic intestinal obstruction. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(3):373-376. (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15088>
19. Gololobov A. M., Melnikov V. V., Topchiev M. A., Parshin D. S. Treatment of anaerobic phlegmon of the upper extremity induced by *Clostridium perfringens* via application of an oxygenated pharmaceutical. *Siberian Med. Rev.* 2021;3:107-112. <https://doi.org/10.20333/25000136-2021-3-107-112>
20. Малков И. С., Шакиров М. И., Халилов Х. М., Киршин А. П., Эминов В. Л. [и др.]. Способ определения энтеральной недостаточности при острой кишечной непроходимости // Патент РФ. Заявка: 2008109802/14, 2009. Бюл. № 29. [Malkov I. S., Shakirov M. I., Khalilov Kh. M., Kirshin A. P., Eminov V. L. [et al.]. Method for determining enteric insufficiency in acute intestinal obstruction // RF Patent. Application: 2008109802/14. 2009. Bul. № 29. (In Russ.).
21. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике. Федеральные клинические рекомендации. Москва, 2014. [Rational use of bacteriophages in medical and anti-epidemic practice. Federal clinical guidelines. Moscow, 2014. Available at: <http://nasci.ru/?id=3378&download=1>. Accessed September 21, 2021. (In Russ.).]
22. El Haddad L., Harb C. P., Gebara M. A., Stibich M. A., Chemaly R. F. A systematic and critical review of bacteriophage therapy against multidrug-resistant ESKAPE organisms in humans. *Clin. Infect. Dis.* 2019;69(1):167-178. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy947>
23. Hatfull G. F. Actinobacteriophages: genomics, dynamics, and applications. *Ann. Rev. Virol.* 2020;7:37-61. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-122019-070009>
24. Gordillo Altamirano F. L., Barr J. J. Phage Therapy in the Postantibiotic Era. *Clin. Microbiol. Rev.* 2019;32(2):e00066-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00066-18>

Поступила 25.02.2022

#### Сведения об авторах:

Топчиев Михаил Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом последипломного образования; тел.: 89170805592; e-mail: [topchievma@mail.ru](mailto:topchievma@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9164-7831>

Паршин Дмитрий Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры; тел.: 89654545168; e-mail: [parshin.doc@gmail.com](mailto:parshin.doc@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-1050-7716>

Мисриханов Мисрихан Камилпашаевич, аспирант; <https://orcid.org/0000-0002-9956-7845>

Бруснев Лев Андреевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии; тел.: 89283105342; e-mail: [brusneff@gmail.com](mailto:brusneff@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-4208-2695>

Чотчаев Марат Казбекович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры; тел.: 89383509323; e-mail: [Chotcha.mk@gmail.com](mailto:Chotcha.mk@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-6546-8646>

© Коллектив авторов, 2022  
УДК 616.62-006:616-006.62  
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17064>  
ISSN – 2073-8137

## АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РЕЦИДИВА НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПОСЛЕ ЕГО КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

М. А. Гусниев<sup>1</sup>, В. В. Печникова<sup>1,2</sup>, М. Ю. Гушчин<sup>1</sup>, С. А. Гусниев<sup>1</sup>,  
З. В. Гюева<sup>3</sup>, А. М. Пшихачев<sup>2,4</sup>, Л. М. Михалева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 31, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Российская Федерация

<sup>4</sup> Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

## THE RISK FACTORS ANALYSIS OF RECURRENCE IN NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER AFTER COMBINED TREATMENT

Gusniev M. A.<sup>1</sup>, Pechnikova V. V.<sup>1,2</sup>, Gushchin M. Yu.<sup>1</sup>, Gusniev S. A.<sup>1</sup>,  
Gioeva Z. V.<sup>3</sup>, Pshikhachev A. M.<sup>2,4</sup>, Mikhaleva L. M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> City Clinical Hospital № 31, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russian Federation

<sup>4</sup> Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Точное прогнозирование течения рака мочевого пузыря с оценкой рисков рецидива и прогрессии критически важно для выбора тактики лечения. Существующие в настоящий момент модели прогнозирования не являются совершенными. В ретроспективном исследовании, включившем 100 пациентов после трансуретральной резекции и