

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(19) **RU** **2 817 214** ⁽¹¹⁾ ⁽¹³⁾ **C1**

(51) МПК

[A61B 17/00 \(2006.01\)](#)[A61K 35/76 \(2015.01\)](#)[A61P 31/04 \(2006.01\)](#)

(52) СПК

[A61B 17/00 \(2024.01\)](#)[A61K 35/36 \(2024.01\)](#)[A61P 31/04 \(2024.01\)](#)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: действует (последнее изменение статуса: 11.04.2024)

(21)(22) Заявка: [2023116823](#), 27.06.2023(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.06.2023Дата регистрации:
11.04.2024Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: 27.06.2023(45) Опубликовано: [11.04.2024](#) Бюл. № [11](#)(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2762945 C1, 24.12.2021. RU
2694544 C1, 16.07.2019. RU 2628312 C2,
15.08.2017. ПАРФЕНОВ А.Л. и др.

Формирование коморбидности у пациентов
с тяжелым повреждением мозга и исходом
в хроническое критическое состояние
(Обзор) // Общая реаниматология. - 2020,
16 (4), С. 72-89, реферат. PRAZAK J. et al.
Bacteriophages Improve Outcomes in
Experimental

Staphylococcus aureus Ventilator-associated
Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2019
Nov 1; 200(9): 1126-1133. doi:
10.1164/rccm.201812-2372OC. PMID:
31260638, реферат.

Адрес для переписки:
107031, Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2,
ФГБНУ "Федеральный Научно-
Клинический Центр Реаниматологии и
Реабилитологии" (ФНКЦ РР)

(72) Автор(ы):

Гречко Андрей Вячеславович (RU),
Петрова Марина Владимировна (RU),
Яковлев Алексей Александрович (RU),
Воробьев Алексей Николаевич (RU),
Зурабов Федор Михайлович (RU),
Гуркова Марина Михайловна (RU),
Кузовлев Артем Николаевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное Государственное Бюджетное
Научное Учреждение "Федеральный
Научно-Клинический Центр
Реаниматологии и Реабилитологии"
(ФНКЦ РР) (RU)

(54) Способ профилактики послеоперационных инфекционных осложнений у
нейрохирургических пациентов в хроническом критическом состоянии, обусловленном
повреждением головного мозга

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к нейрохирургии, и может быть
использовано для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений у
нейрохирургических пациентов в хроническом критическом состоянии,
обусловленном повреждением головного мозга. Способ включает проведение
периоперационной антибиотикопрофилактики, при этом дополнительно, в течение 2
дней до операции и в течение не менее 7 дней после операции, ингаляционно вводят
базовый комплекс бактериофагов (БКБ) по 1 дозе 5 мл 2-3 раза в день. БКБ содержит
фаги, активные в отношении бактерий - основных возбудителей пневмонии, включая
штаммы бактерий с множественной устойчивостью к антибиотикам разных групп, а

именно: *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter kobei*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae subsp. ozaenae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Cutibacterium acnes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus pyogenes*. БКБ представляет собой действующее вещество в форме смеси стерильных очищенных фильтратов фаголизатов в концентрации по Грация 1×10^4 - $9,9 \times 10^7$ БОЕ/мл, вспомогательное вещество в форме физиологического раствора до 5 мл. Использование изобретения позволяет достичь снижения частоты послеоперационных инфекционных осложнений после плановых нейрохирургических операций. 2 пр.

Изобретение относится к медицине, а именно к анестезиологии и нейрохирургии, и может быть использовано для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений у нейрохирургических пациентов в хроническом критическом состоянии, обусловленном повреждением головного мозга.

Актуальность

Хроническое критическое состояние (ХКС) представляет собой продленную полиорганную недостаточность со сменяющимся преобладающим синдромом недостаточности жизненных функций. Данный термин объединяет группу пациентов, переживших первичное воздействие пускового этиологического фактора критического состояния и оставшихся длительно зависимыми от методов интенсивной терапии (Методические рекомендации «Реабилитация в отделении реанимации и интенсивной терапии (РеабИТ)» 2021 г.). Распространенность ХКС колеблется от 5 до 20% среди пациентов ОРИТ. Пациенты с ХКС имеют иммуносупрессивный статус, который отражается в сниженном уровне HLA-DR и ALC, на фоне более высоких значений sPD-L1 и IL-10. (Loss S.H., Marchese C.B., Boniatti M.M., Wawrzeniak I.C., Oliveira R.P., Nunes L.N., Victorino J.A. Prediction of chronic critical illness in a general intensive care unit. *Rev Assoc Med Bras* 2013; 59(3): 241-247). Это, а также еще ряд патогенетических факторов, характеризующих данную модель пациента, повышают степень угрозы развития инфекционных осложнений при проведении плановых нейрохирургических вмешательств.

После плановых нейрохирургических операций, по данным разных авторов, частота инфекционных осложнений колеблется от 1 до 11% (Нуржиков С Р с соавт 1998, Лебедев В В, 1998, Balch M K, 1967, Molman D, et al, 1986, Post K D, 1993). А среди пациентов с ХКС этот процент еще больше по причине их высокой коморбидности и сниженного иммунного статуса (Loss S.H., Marchese C.B., Boniatti M.M., Wawrzeniak I.C., Oliveira R.P., Nunes L.N., Victorino J.A. Prediction of chronic critical illness in a general intensive care unit. *Rev Assoc Med Bras* 2013; 59(3): 241-247).

Уровень техники

В настоящее время в Российской Федерации известны клинические рекомендации «Профилактика инфекций области хирургического вмешательства» Министерства здравоохранения Российской Федерации и «Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» («НАСКИ»), утвержденные в 2022 году. Эти рекомендации регламентируют комплекс мер профилактики инфекционных осложнений после хирургического вмешательства (ИОХВ), включающий в себя также периоперационную антибиотикопрофилактику. Согласно указанным рекомендациям, при проведении периоперационной антибиотикопрофилактики (ПАП) ИОХВ препаратом выбора являются Цефотаксим или Цефуросим для чистых плановых и экстренных хирургических вмешательств. Рекомендовано использование при аллергии на бета-лактамы клиндамицина или ванкомицина (последнего - в случае высокой частоты MRSA-инфекции в учреждении). Рекомендована доза антибиотика, используемая при проведении ПАП, соответствующая разовой терапевтической дозе данного препарата. Рекомендовано вводить антибиотик для ПАП внутривенно, что позволяет быстро и предсказуемо обеспечить его необходимую тканевую концентрацию к моменту начала операции. Рекомендовано оптимальное время для введения предоперационной дозы - за 30-60 минут до начала хирургического вмешательства, после чего к моменту разреза достигается эффективная тканевая концентрация антибиотика. Рекомендовано для некоторых препаратов (фторхинолоны, ванкомицин) более раннее введение для достижения оптимальных тканевых концентраций к моменту кожного разреза; их введение должно быть осуществлено за 120 минут до начала хирургического вмешательства. Проблема пациентов с ХКС, а также применение бактериофагов в данном документе не отражены.

Известны также ряд нейрохирургических методик, позволяющих улучшить неврологический статус и реабилитационный прогноз пациентов в ХКС, обусловленным поражением центральной нервной системы (The use of epidural spinal cord stimulation in patients with chronic disorders of consciousness - neuroimaging and clinical results; Vorobyev A.N., Varyukhina M.D., Mayorova L.A., Puzin K.M., Radutnaya M.L., Yakovlev A.A., Spallone A. в журнале *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, издательство Verduci Editore srl (Italy), том 27, №2, с. 681-686, Features of cranial bone reconstruction in patients at various stages of rehabilitation; Varyukhina Maria D., Vorobyev Alexey N., Levin Dmirty V., Ilyina Anna A., Kolesov Dmitry L., Shaybak Alexandr A., Radutnaya Margarita L., Yakovlev Alexey, Gorelova Elena S. в журнале *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*, том 4, №2, с. 83-89; «Результаты применения эпидуральной стимуляции спинного мозга в тоническом и burst режимах у пациентов со спастическим синдромом, хроническими нарушениями сознания и нейропатическим болевым синдромом на этапе реабилитации» (Воробьев А.Н., Варюхина М.Д., Лузин К.М., Радутная М.Л., Бондарь Е.Л., Левин Д.В., Шайбак А.А., Рубанес М., Чмутин Г.Е., Яковлев А.А. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*, №9 2022).

Известен также способ оценки эффективности фаготерапии при лечении инфекционных заболеваний, включающий забор исследуемого биологического материала, введение раствора коммерческого бактериофага в исследуемый биологический материал и определение эффективности взаимодействия коммерческого бактериофага с патогенными микроорганизмами в исследуемом биологическом материале (RU 2624511). Данный способ является способом оценки проводимой фаготерапии при идентифицированном возбудителе, но не решает задачу профилактики ИОХВ путем введения бактериофага на дооперационном этапе. Из чего можно сделать заключение, что фаготерапия, проводимая по описанному способу после хирургического вмешательства, будет менее эффективна в отношении профилактики ИОХВ, чем заявляемый способ.

Раскрытие сущности изобретения

Риск инфекционных осложнений после операции у нейрохирургических пациентов в ХКС, обусловленном повреждением головного мозга больше, чем у остальных категорий пациентов, несмотря на проведение антибиотикопрофилактики согласно клиническим рекомендациям. Так как абсолютное большинство пациентов с ХКС нуждается в протекции дыхательных путей посредством трахеостомии и длительно пребывает в отделении реанимации, происходит процесс обсеменения дыхательных путей патологической реанимационной флорой даже без развития клинической пневмонии. При кашле пациента и санации патологическая реанимационная флора выделяется в окружающую пациента среду. Также из дыхательных путей при определенных условиях, например, в условиях стресса, которым является нейрохирургическая операция, может происходить гематогенный заброс патологической флоры дыхательных путей в область операции. В то же время по причине устойчивости реанимационной флоры к антибиотикам и образования биологических пленок некоторыми бактериями, не всегда возможно вывести патологическую реанимационную флору из дыхательных путей перед плановой операцией у данной категории пациентов путем применения только антибактериальной терапии. Совокупность перечисленных обстоятельств делает периоперационную антибиотикопрофилактику неэффективной.

Сущность заявляемого способа заключается в том, что профилактику послеоперационных инфекционных осложнений у нейрохирургических пациентов в ХКС, обусловленном повреждением головного мозга, осуществляют путем применения базового комплекса бактериофагов (БКБ), содержащего фаги, активные в отношении бактерий - основных возбудителей пневмонии, включая штаммы бактерий с множественной устойчивостью к антибиотикам разных групп, а именно: *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter kobei*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae subsp.ozaenae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Cutibacterium acnes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus pyogenes*.

Комплекс бактериофагов предназначен для применения у пациентов в ОРИТ с целью профилактики или этиотропного лечения воспалительных заболеваний дыхательных путей, в том числе с обратимой обструкцией дыхательных путей, таких как острый и хронический бронхит, пневмонии. Для периоперационной профилактики инфекционных осложнений при плановых нейрохирургических операциях у пациентов ХКС вместе со стандартной схемой

антибиотикопрофилактики применяют БКБ, разработанный в организации НПЦ «МикроМир», включающий бактериофаги, активные в отношении бактерий основных возбудителей бактериальной инфекции дыхательных путей, представляющий собой действующее вещество в форме смеси стерильных очищенных фильтратов фаголизатов в концентрации по Грация 1×10^4 - $9,9 \times 10^7$ БОЕ/мл, вспомогательное вещество в форме физиологического раствора до 5 мл (RU27945585).

Использование БКБ в качестве элемента комплексной профилактики послеоперационных инфекционных осложнений у данной категории пациентов ранее неизвестно. Существенным отличием заявляемого авторами способа профилактики от других известных способов применения бактериофагов является то, что фаготерапия ранее не применялись для профилактики послеоперационных осложнений у пациентов нейрохирургического профиля в ХКС.

Противопоказанием к применению данного способа профилактики послеоперационных осложнений является индивидуальная непереносимость к компонентам комплекса бактериофагов.

Техническим (лечебным) результатом использования заявляемого способа является существенное снижение частоты послеоперационных инфекционных осложнений после плановых нейрохирургических операций у пациентов в ХКС, обусловленных повреждением головного мозга.

Способ осуществляют следующим образом

Комплекс бактериофагов вводят ингаляционно через небулайзер, если пациент находится на самостоятельном дыхании или через аппарат ИВЛ, если пациент нуждается в протезировании функции дыхания, по 1 дозе действующего вещества в форме смеси стерильных очищенных фильтратов фаголизатов, составляющих базовый комплекс бактериофагов, эффективных в отношении *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter kobei*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae subsp. ozaenae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Cutibacterium acnes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus pyogenes*, в концентрации по Грация 1×10^4 - $9,9 \times 10^7$ БОЕ/мл, вспомогательное вещество в форме физиологического раствора до 5 мл, 2-3 раза в день в течение 2 дней до операции дополнительно к стандартному протоколу периоперационной антибиотикопрофилактики, обозначенному в методических рекомендациях («Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Клинические рекомендации» Брико Н.И. соавт. 2022 г.), а также не менее 7 дней после операции до заживления послеоперационной раны. При плановом течении послеоперационного периода при первичных нейрохирургических операциях операционная рана на 7 сутки заживает и возможно снятие швов. При этом, согласно стандартному протоколу периоперационной антибиотикопрофилактики, для пациентов реанимационного профиля за 120 минут до разреза пациенту вводят 1 г Ванкомицина внутривенно. Если оперативное вмешательство длится более 8 часов, через 8 часов от начала операции пациенту дополнительно вводят внутривенно 1 г.

Ванкомицина.

Клинические примеры

Пример 1. Пациент Ш. 50 лет. Диагноз: Последствия инфаркта головного мозга в бассейне левой ВСА. Последствия декомпрессивной краниотомии.

Осложнения: Отек и дислокация головного мозга. Геморрагическая трансформация по типу паренхиматозного кровоизлияния 2 типа. ОДН. Продленная ИВЛ. Носитель трахеостомы. Гнойно-геморрагический трахеобронхит. Гипостатический синусит. Синдром системной воспалительной реакции. Тромбоз на уровне ОБВ справа. Уретроррагия, троакарная цистостомия. Синдром белково-энергетической недостаточности. Гипоальбуминемия. Анемия критических состояний. Полинейропатия критических состояний.

Через 23 дня после поступления в ОРИТ ФНКЦ РР пациенту была проведена операция «Пластика дефекта свода черепа в левой лобно-теменно-височной области материалом Palacos MV+G с применением технологии 3D печати». В периоперационном периоде в соответствии со стандартным протоколом была проведена периоперационная антибиотикопрофилактика, включающая введение 1 г Ванкомицина внутривенно капельно в разведении на 250.0 NaCl 0,9% за 120 минут до разреза. Дополнительно в течение 2 дней до операции пациенту ингаляционно посредством аппарата ИВЛ было введено по 1 дозе БКБ в концентрации по Грация 1×10^4 - $9,9 \times 10^7$ БОЕ/мл, вспомогательного вещества в форме физиологического раствора до 5 мл, 2 раза в день. После проведенной операции в течение 7 дней пациент продолжал получать БКБ по 1 дозе 2 раза в сутки ингаляционно. Лечебно-

реабилитационные мероприятия в ФНКЦ РР были продолжены в течение 35 дней. Рана зажила первичным натяжением, инфекционных осложнений в послеоперационном периоде зафиксировано не было. Швы были сняты на 7-е сутки после операции. До применения указанного способа профилактики послеоперационных осложнений пациент не получал бактериофаги.

Пример 2. Пациент Б. 23 года. Основной G82.4 Спастическая тетраплегия. G93.1 Аноксическое поражение головного мозга от 09.01.2023 г. T94.0 Тяжелая сочетанная травма головы, груди, живота, таза, нижних конечностей от 05.01.2023. (Закрыто-черепно-мозговая травма. Ушиб головного мозга легкой степени. Ушиб легких, сердца. Закрытая травма передней брюшной стенки. Закрытый внутрибрюшной разрыв мочевого пузыря. Внутрибрюшное кровотечение. Закрытый перелом лонной и седалищной костей, ушка крестца слева без смещения отломков. Закрытый перелом вертлужной впадины и крыла подвздошной кости слева со смещением отломков. Хирургическая операция от 06.01.2023: Лапаротомия, ревизия брюшной полости, ушивание мочевого пузыря, эпицистостомия, дренирование позадилоного пространства и брюшной полости.

F06.9 Неуточненное непсихотическое расстройство в связи с травмой головного мозга.

Осложнение: Z93.0 Наличие трахеостомы 09.02.2023 г. R13 Дисфагия. D50.9 Железодефицитная анемия, средней тяжести. N30.1 Хронический цистит. L89.1 Стадия II декубитальной язвы.

21.03.2023 поступил для проведения лечебно-реабилитационных мероприятий в ОРИТ. 28.04.2023. в связи с грубым резистентным к консервативной терапии спастическим синдромом пациенту была проведена операция «Дорзальная селективная ризотомия с нейрофизиологическим мониторингом». В периоперационном периоде в соответствии со стандартным протоколом пациент получал периоперационную антибиотикопрофилактику, включающую введение 1 г Ванкомицина внутривенно капельно в разведении на 250.0 NaCl 0,9% за 120 минут до разреза. Дополнительно в течение 2 дней до операции пациенту ингаляционно посредством небулайзера было введено по 1 дозе 3 раза в день БКБ в концентрации по Грация 1×10^4 - $9,9 \times 10^7$ БОЕ/мл, вспомогательного вещества в форме физиологического раствора до 5 мл, а также 7 дней после оперативного вмешательства. После проведенной операции пациент продолжал лечебно-реабилитационные мероприятия в ФНКЦ РР в течение 25 дней. Рана зажила первичным натяжением, инфекционных осложнений в области оперативного вмешательства в послеоперационном периоде зафиксировано не было. Швы были сняты на 7 сутки после операции. До применения указанного способа профилактики послеоперационных осложнений пациент не получал бактериофаги.

Формула изобретения

Способ профилактики послеоперационных инфекционных осложнений у нейрохирургических пациентов в хроническом критическом состоянии, включающий проведение периоперационной антибиотикопрофилактики, отличающийся тем, что дополнительно используют комплекс бактериофагов, содержащий фаги, активные в отношении бактерий основных возбудителей бактериальной инфекции дыхательных путей, а именно: *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter kobei*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae subsp. ozaenae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Cutibacterium acnes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus pyogenes*, представляющий собой действующее вещество в форме смеси стерильных очищенных фильтратов фаголизатов в концентрации по Грация 1×10^4 - $9,9 \times 10^7$ БОЕ/мл, вспомогательное вещество в форме физиологического раствора до 5 мл; вводят ингаляционно по 1 дозе 5 мл 2-3 раза в день в течение 2 дней до операции и в течение не менее 7 дней после операции до заживления послеоперационной раны.