

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი  
მედიცინის ფაკულტეტი

დოქტორანტურის საგანმანათლებლო პროგრამა „კლინიკური და  
ტრანსლაციური მედიცინა“

## ალექსანდრე უჯმაჯურიძე

ფაგოთერაპიის ეფექტურობა და უსაფრთხოება საშარდე  
გზების ინფექციების მქონე პაციენტებში

(მულტიცენტრული, პროსპექტული, ორმაგად ბრმა, რანდომიზებული კვლევა)

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად  
წარმოდგენილი დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

თეიმურაზ ჩიგოგიძე, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი  
არჩილ ჩხოტუა, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი,

თბილისი 2022

ნაშრომი შესრულებულია ლ. მანაგაძის სახელობის უროლოგიის ეროვნულ ცენტრის, გ. ელიავას სახელობის ბაქტერიოფაგიის, მიკრობიოლოგიისა და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტის და შვეიცარიის ბალგრისტის საუნივერსიტეტო კლინიკის ბაზაზე.

კვლევა დაფინანსებულია შვეიცარიის ეროვნული სამეცნიერო ფონდის მიერ SCOPES (Scientific Cooperation between Eastern Europe and Switzerland) პროგრამის ფარგლებში, პროექტი # 127320-152304

დისერტაციის მასალები მოხსენებული და მხარდაჭერილია საქართველოს უროლოგთა ასოციაციის მიერ.

## აბსტრაქტი

**თემის აქტუალობა:** საშარდე გზების ინფექცია ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ბაქტერიული დაავადებაა მსოფლიოში, რითიც, ჯანმრთელობის პრობლემის გარდა, მძიმე ფინანსურ ტვირთად აწევს საზოგადოებრივი ჯანდაცვის სისტემას. ჩვენ მიზნად დავისახეთ შეგვესწავლა ფაგოთერაპიის, როგორც სტანდარტული ანტიბიოტიკოთერაპიის ალტერნატივის, ეფექტურობა საშარდე გზების ინფექციების დროს.

**კვლევის მიზანი და ამოცანები:** აღნიშნული კვლევის მიზანია შეფასდეს ფაგოთერაპიის ეფექტურობა და უსაფრთხოება საშარდე გზების ინფექციის მქონე პაციენტებში, რომელთაც პროსტატის კეთილთვისებიანი გადიდების გამო ჩაუტარდათ პროსტატის ტრანსურეტრული რეზექცია.

კვლევა მოიცავდა სამ ფაზას. საწყის ეტაპზე ჩატარდა ბაქტერიოფაგის ლიზისური აქტივობის შესწავლა. მეორე ეტაპზე ვაწარმოეთ პრეპარატ პიობაქტერიოფაგის ადაპტაცია და პილოტური კვლევა ცხრა პაციენტის მკურნალობით. ფინალურ, მესამე ეტაპზე ჩატარდა ორგმაგად ბრმა, რანდომიზებული, პლაცებოთი კონტროლირული კლინიკური კვლევა. რანდომიზებულ კვლევაში ჩართო პაციენტები, რომლებსაც დაგეგმილი ჰქონდათ პროსტატის ტრანსურეტრული რეზექციის ოპერაცია პროსტატის

კეთილთვისებიანი გადიდების დიაგნოზის გამო. პაციენტებს მიხედვით ჩაუტარდათ მკურნალობა ფაქტერიოფაგის პრეპარატით (პიოფაგი, 20მლ), ან პლაცებოთი (20 მლ), ორმაგად ბრმა წესით, ორჯერ დღეში, 7 დღის განმავლობაში. საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებს ეძლეოდათ ანტიბიოტიკი (ანტიბიოტიკოგრამის მიხედვით) ერთჯერადად, ოპერაციის წინ. შარდის საკონტროლო კვლევა ტარდებოდა მკურნალობის მეშვიდე დღეს, ან დასრულებისას. კვლევის ძირითად გამოსავალს წარმოადგენდა შარდის ბაქტერიოლოგიური კვლევის შედეგი მკურნალობის დასრულებისას. მეორადი გამოსავალი მოიცავდა კლინიკური და უსაფრთხოების პარამეტრების ანალიზს მკურნალობის პროცესში. ანალიზი ჩატარდა მოდიფიცირებულად, განზრახულ სამკურნალო პოპულაციაში, ერთი სამკურნალო დოზა მიღებული პაციენტების ჩათვლით.

**შედეგები:** 2017 წლის 2 ივნისიდან, 2018 წლის 14 დეკემბრამდე, კვლევაში ჩართვის მიზნით, ჩატარდა 474 პაციენტის სკრინინგი. კვლევაში ჩართული 113 პაციენტი რანდომიზაციის გზით, განთავსდა სამ ჯგუფში: 37 პაციენტი - პიოფაგის, 38 - პლაცებოს, ხოლო 38 - ანტიბიოტიკის ჯგუფებში. აღნიშნული პაციენტებიდან, შესაბამისი მკურნალობის მინიმუმ ერთი დოზა მიიღო და შეყვანილ იქნა განზრახული მკურნალობის პოპულაციაში 97 (86%) პაციენტი. მკურნალობის წარმატების მაჩვენებლები, არ განსხვავდებოდა ჯგუფებს შორის.

შარდის კულტურის ნორმალიზება მიღწეულ იქნა პიოფაგის 25 პაციენტიდან ხუთ (18%) პაციენტში, პლაცებოს ჯგუფის 32 პაციენტიდან ცხრა (28%) პაციენტში (odds ratio [OR] 1.60 [95% CI 0.45–5.71]; p=0.47) და ანტიბიოტიკის ჯგუფის 37 პაციენტიდან 13 (35%) პაციენტში (2.66 [0.79–8.82]; p=0.11). გართულებები აღინიშნა პიოფაგის ჯგუფის ექვს (21%) პლაცებოს 13 (41%) (OR 0.36 [95% CI 0.11–1.17]; p=0.089) და ანტიბიოტიკის ჯგუფის 11 (30%) პაციენტში (0.66 [0.21–2.07]; p=0.47).

**დასკვნა:** კვლევის შედეგად, არ ინახა პიოფაგის კოქტეილის უფრო მეტი ეფექტურობა პლაცებოსთან და ანტიბიოტიკთან შედარებით პროსტატის ტურ-ის შემდგომ პაციენტების სგი-ის მკურნალობისას, თუმცა, დადასტურდა ბაქტერიოფაგის პრეპარატის გამოყენების უსაფრთხოება.

მსოფლიოში მომატებული ანტიბიოტიკორეზისტენტობის და აღმოსავლეთ ევროპის ქვეყნებში ბაქტერიოფაგის უსაფრთხოდ გამოყენების მრავალწლიანი ისტორიის

გათვალისწინებით, ჩვენი კვლევის შედეგების შესაბამისად, აუცილებელია შემდგომი რანდომიზებული, პლაცებოთი კონტროლირებული კლინიკური კვლევების ჩატარება ფაგოთერაპიის, როგორც ანტიბიოტიკოთერაპიის შესაძლო ალტერნატივის შესწავლისათვის.

## სარჩევი

<i>აბსტრაქტი</i>	<i>I</i>
<i>სარჩევი</i>	<i>IV</i>
<i>პირობითი აღნიშვნები და შემოკლებები</i>	<i>V</i>
<i>1 შესავალი</i>	<i>1</i>
1.1 პრობლემის აქტუალობა	1
1.2 კვლევის მიზანი	3
1.3 კვლევის დიზაინი და ამოცანები	3
1.4 კვლევის სამეცნიერო სიახლე	3
<i>2 სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა</i>	<i>4</i>
2.1 საშარდე გზების ინფექცია	4
2.2 პროსტატის კეთილთვისებიანი გადიდება	11
2.3 ბაქტერიოფაგის გამოყენება მედიცინაში	15
<i>3 კვლევის მასალა და მეთოდები</i>	<i>26</i>
3.1 პირველი ეტაპი - ბაქტერიოფაგის ლიზისური აქტივობის შესწავლა.	26
3.2 მეორე ეტაპი - ფაგის ადაპტაცია და მკურნალობის საწყისი ეტაპი	30
3.3 მესამე ეტაპი - რანდომიზებული კლინიკური კვლევა	35
<i>4 კვლევის შედეგები</i>	<i>46</i>
4.1 პირველი ეტაპის შედეგები	46
4.2 მეორე ეტაპის შედეგები	49
4.3 მესამე ეტაპის - რანდომიზებული კლინიკური კვლევის შედეგები	57
<i>მიღებული შედეგების განხილვა</i>	<i>70</i>
<i>დასკვნები</i>	<i>80</i>
<i>რეკომენდაციები</i>	<i>81</i>
<i>ბიბლიოგრაფია</i>	<i>82</i>
<i>თემის სამეცნიერო პუბლიკაციების ჩამონათვალი</i>	<i>96</i>

## პირობითი აღნიშვნები და შემოკლებები

- სგი - საშარდე გზების ინფექცია  
ქსტს - ქვემო საშარდე ტრაქტის სიმპტომატიკა  
ტურ - ტრანსურეთრული რეზექცია  
პკგ - პროსტატის კეთილთვისებიანი გადიდება  
პკპ - პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია  
PIN - პროსტატის ინტრაეპითელური ნეოპლაზია  
AAH - ატიპიური ადენომატოზური ჰიპერპლაზია  
“CL” – confluent lysis  
“SCL” – semi-confluent lysis  
“OL” – overgrown lysis  
“IP” – individual clear or opaque plaques  
R – რეზისტენტული  
S - სენსიტიური  
I - საშუალოდ სენსიტიური  
ი.ვ. - ინტრავენურად  
პსა - პროსტატის პეციფიური ანტიგენი  
სპსჯ - საერთაშორისო პროსტატის სიმპტომათა ჯამი  
დჰტ - დიჰიდროტესტოსტერონი  
ეზმვი - გ. ელიავას სახელობის ბაქტერიოფაგიის, მიკრობიოლოგიისა და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტი  
უეც - ლ. მანაგაძის სახელობის უროლოგიის ეროვნულ ცენტრი  
ტრე - ტრანსრექტული ექოსკოპია  
დრგ - დიგიტალური რექტალური გასინჯვა  
დნმ - დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავა  
რნმ - რიბონუკლეინის მჟავა  
ფდე5-ი - ფოსფოდისფერაზა ტიპი 5-ის ინჰიბიტორი  
5-არი - 5-ალფა რედუქტაზას ინჰიბიტორი  
FDA - აშშ-ს სურსათისა და წამლის სააგენტო  
აუა - ამერიკის უროლოგთა ასოციაცია  
ეუა - ევროპის უროლოგთა ასოციაცია  
ქპ - ქრონიკული პროსტატიტი  
დკც - დაავადებათა კონტროლის ცენტრი  
კწე - კოლონიის წარმომქმნელი ერთეული ერთ მილილიტრში

# 1 შესავალი

## 1.1 პრობლემის აქტუალობა

საშარდე გზების ინფექცია (სგი) ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ბაქტერიული დაავადებაა მსოფლიოში, რაც, ჯანმრთელობის პრობლემის გარდა, მძიმე ფინანსურ ტვირთად აწევს საზოგადოებრივი ჯანდაცვის სისტემას.

ყოველწლიურად, ა.შ.შ-ში, სგი-ის გამო, ხორციელდება 7 მილიონამდე ვიზიტი ექიმთან, რაც წარმოადგენს ექიმთან ვიზიტების საერთო რაოდენობის 1%-6%-ს. აღნიშნული სამედიცინო კონსულტაციების ხარჯი კი ყოველწლიურად ~1.6 მილიარდ ა.შ.შ. დოლარს შეადგენს (Foxman, 2002).

სგი უფრო ხშირად გვხვდება ქალებში და მისი სიხშირე მატულობს ასაკთან ერთად. 65 წელზე მეტი ასაკის ქალების 20%-ს აღენიშნება სგი, რაც, საერთო პოპულაციაში მის სიხშირეზე (11%) თითქმის ორჯერ მეტია. ზრდასრული ასაკის ქალების 50%-ს, ცხოვრების მანძილზე, ერთხელ მაინც აღენიშნებათ სიმპტომური სგი, რომელსაც სჭირდება შესაბამისი მკურნალობა (Foxman, 2003; Medina and Castillo-Pino, 2019).

ქვედა საშარდე ტრაქტის სიმპტომები (ქსტს) ზრდასრული მამაკაცების ერთერთი გავრცელებული ჯანმრთელობის პრობლემაა, რაც მნიშვნელოვნად აქვეითებს მათი ცხოვრების ხარისხს (Martin et al., 2011). უხშირესად მამაკაცის ქსტს ასოცირდებოდა პროსტატის გადიდებით განპირობებულ მოშარდვის აქტის გაუარესებასთან (Abrams et al., 2003). საშუალოდ, 50 წლის მამაკაცების 25%-ს აღენიშნება პროსტატის გადიდება, ხოლო ასაკის მატებასთან ერთად, დაავადების განვითარების რისკი მატულობს. 80 წლის ასაკისთვის, პროსტატის გადიდება აღენიშნება მამაკაცთა პოპულაციის ნახევარს (Kupelian et al., 2006). პროსტატის გადიდებასთან ასოცირებული ქსტს-ის ქირურგიული მკურნალობის ოქროს სტანდარტად მიჩნეულია პროსტატის ტრანსურეტრული რეზექცია (ტურ) (Cornu et al., 2015). აღნიშნულ პაციენტებს აქვთ სგი-ის განვითარების მაღალი რისკი (Schneidewind et al., 2017). გარდა ნარჩენი შარდის არსებობისა, რაც ბაქტერიული ფლორის განვითარებისთვის ხელსაყრელ გარემოს წარმოადგენს (Truzzi et al., 2008), ამ

პაციენტების უმრავლესობას, ოპერაციულ მკურნალობამდე, სჭირდება შარდის ბუშტის სხვადასხვა ხანგრძლივობის კათეტერიზაცია. კათეტერის ერთჯერადი ჩადგმა მოიცავს ინფექციის განვითარების 1-2%-იან რისკს, ხოლო ღია სისტემის მქონე კათეტერიზაციისას, სგი-ის განვითარების რისკი 100%-ია (Bonkat et al., 2020; Warren, 1992). აღნიშნულიდან გამომდინარე, უდავოა, რომ პროსტატის გადიდების მქონე მამაკაცებში, სგი წარმოადგენს ერთერთ უხშირეს და მნიშვნელოვან ჯანმრთელობის პრობლემას.

ანტიბიოტიკების მიმართ რეზისტენტობის განვითარების მატების ტენდენცია, რაც შეინიშნება ბოლო წლებში მთელს მსოფლიოში, შემაშფოთებელია. იგი ქმნის ალტერნატიული, უსაფრთხო და მაღალეფექტური მკურნალობის მეთოდების ძიების აუცილებლობას. არსებობს კვლევები, რომელთა მიხედვითაც, სგი-ის მკურნალობაში შესაძლოა უსაფრთხოდ და ეფექტურად იქნას გამოყენებული ბაქტერიოფაგი, თუმცა, მსგავსი კვლევები მოიცავს პაციენტთა მცირე რაოდენობას და არ ჩატარებულა რანდომიზირებული წესით.

ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტული ბაქტერიული შტამების ფართო გავრცელებამ წამოწია სამეცნიერო ინტერესი ბაქტერიოფაგის, როგორც ალტერნატიული ანტიბაქტერიული საშუალების მიმართ.

პრობლემის აქტუალობიდან გამომდინარე, გადაწყდა ფაგოთერაპიის, როგორც სტანდარტული ანტიბიოტიკოთერაპიის ალტერნატივის ეფექტურობის შესწავლა სგი-ის დროს, პროსტატის კეთილთვისებიანი გადიდების (პკგ) მქონე პაციენტებში, რომლებსაც ჩაუტარდათ პროსტატის ტურ. ამ მიზნის მისაღწევად, დაიგეგმა ორმაგად ბრმა, რანდომიზებული, პლაცებოთი კონტროლირებული, კლინიკური კვლევა, რომელიც მოიცავდა სამ ფაზას:

- პირველი ფაზა: კომერციული პიო-ბაქტერიოფაგის ადაპტაცია პაციენტებში გავრცელებული ბაქტერიული ეტიოლოგიის სგი-ის გამომწვევების მიმართ;
- მეორე ფაზა: პკგ-ის მქონე პაციენტების კომერციულად ხელმისაწვდომი და ადაპტირებული პიო-ბაქტერიოფაგით მკურნალობა;
- მესამე ფაზა: მულტიცენტრული, პროსპექტული, რანდომიზებული, ორმაგად ბრმა, პლაცებოთი კონტროლირებული კლინიკური კვლევა.



## 1.2 კვლევის მიზანი

აღნიშნული კვლევის მიზანია შეფასდეს ფაგოთერაპიის ეფექტურობა და უსაფრთხოება სგი-ის მქონე პაციენტებში, რომელთაც პკგ-ის გამო ჩაუტარდათ პროსტატის ტურ-ის ოპერაცია.

## 1.3 კვლევის დიზაინი და ამოცანები

ჩატარდა მულტიცენტრული, ორმაგად ბრმა, რანდომიზებული, პროსპექტული, პლაცებოთი კონტროლირებული, კლინიკური კვლევა.

დასახული მიზნის მისაღწევად, განისაზღვრა კვლევის შემდეგი ამოცანები:

1. პკგ-ის მქონე პაციენტებში სგი-ის გამომწვევი მიკროორგანიზმების შესწავლა;
2. სგი-ის გამომწვევი ბაქტერიების რეზისტენტობის შესწავლა ანტიბიოტიკებისა და პიო-ბაქტერიოფაგის პრეპარატის მიმართ;
3. პიო-ბაქტერიოფაგის პრეპარატის ადაპტაციის ციკლების ჩატარება მიკროორგანიზმებისადმი მისი მგრძობელობის გაზრდის მიზნით;
4. პკგ-სა და სგი-ის მქონე პაციენტთა მკურნალობა პიო-ბაქტერიოფაგით, მისი უსაფრთხოებისა და ეფექტურობის შეფასება (პილოტური კვლევა);
5. პიო-ბაქტერიოფაგის უსაფრთხოებისა და ეფექტურობის შედარება სტანდარტულ თერაპიასთან (ანტიბიოტიკოთერაპია), ორმაგად ბრმა, რანდომიზებული, პლაცებოთი კონტროლირებული, კლინიკური კვლევის ფარგლებში.

## 1.4 კვლევის სამეცნიერო სიახლე

აღნიშნულ კვლევაში პირველად:

- დადგინდა საქართველოში პკგ-ის თანმხლები სგი-ის გამომწვევი მიკროორგანიზმების სპექტრი;
- შეფასდა საქართველოში სგი-ის გამომწვევი მიკროორგანიზმების ანტიბიოტიკორეზისტენტობა;

- შეფასდა კვგ-ის მქონე პაციენტების სგი-ის გამომწვევი პათოგენების მგრძობელობა ბაქტერიოფაგის საწყისი და ადაპტირებული პრეპარატის მიმართ;
- ჩატარდა სგი-ის მქონე პაციენტებში პიო-ბაქტერიოფაგით მკურნალობის შემდგომ პათოგენების ტიტრის ცვლილების სტატისტიკური ანალიზი;
- ჩატარდა კვგ-ის და სგი-ის მქონე პაციენტებში, ტურ-ის შემდგომი ანტიბიოტიკოთერაპიის, პლაცებოსა და პიო-ბაქტერიოფაგით მკურნალობის ეფექტურობის, უსაფრთხოების, კლინიკური და მიკრობიოლოგიური შედეგების შედარებითი ანალიზი.

ეს არის პირველი კვლევა, მსოფლიოში რეგისტრირებული 14 კლინიკური კვლევიდან, რომელმაც ობიექტურად დაასაბუთა ფაგოთერაპიის, როგორც სგი-ის მკურნალობის მეთოდის კლინიკური უსაფრთხოება.

## 2 სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა

### 2.1 საშარდე გზების ინფექცია

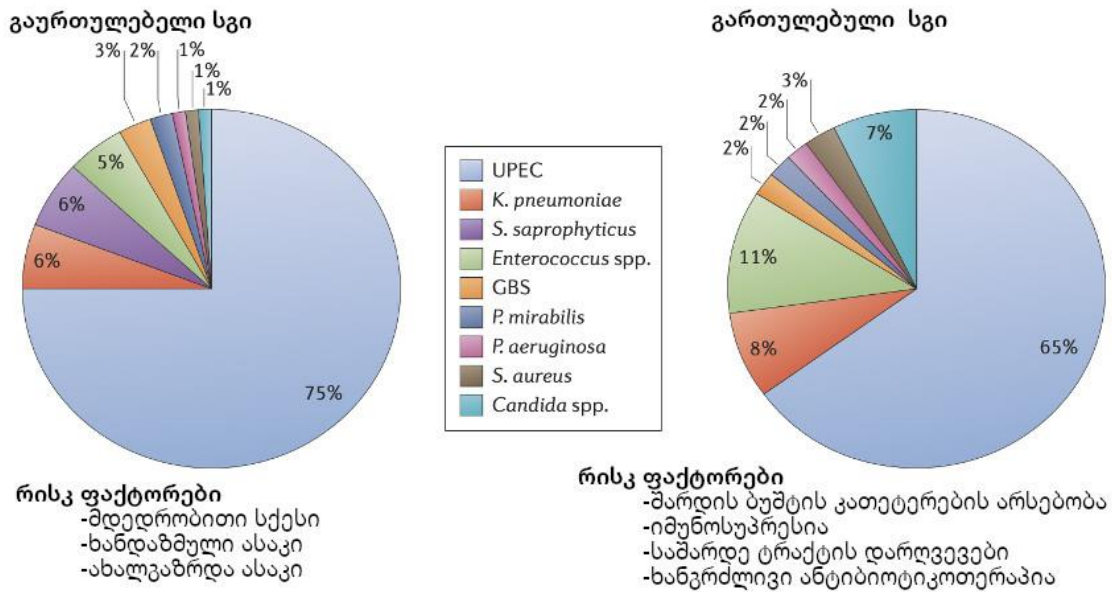
საშარდე გზების ინფექცია (სგი) წარმოადგენს შარდის ბუშტის უროთელიუმის ანთებით პასუხს ბაქტერიის ინვაზიაზე, რომელიც ვლინდება ბაქტერიურიტა და პიურიტა. როგორც წესი, ბაქტერიურია აღიქმება როგორც ბაქტერიის კოლონიზაციის ან საშარდე გზების ინფექციის მაჩვენებლად, თუმცა, ზოგიერთმა კვლევამ ცხოველებსა და ადამიანებში, აჩვენა, რომ ბაქტერია შესაძლოა იყოს უროთელიუმში მაშინაც კი, როცა არ აღინიშნება ბაქტერიურია (Elliott et al., 1985). ასევე, ზოგჯერ, ბაქტერიურია შეიძლება აღინიშნოს სტერილური შარდის შეგროვებისას მისი გარეშე დაბინძურებით.

სგი ყველა ინფექციურ დაავადებას შორის ყველაზე გავრცელებულია. ასე მაგ., აშშ-ში 2007 წელს, სგი-ს გამო დაფიქსირდა 10.5 მილიონი ამბულატორიული ვიზიტი ექიმთან, აქედან 21.3% იყო სასწრაფო დახმარების განყოფილებებში, რაც წარმოადგენს ამბულატორიული ვიზიტების 0.9%-ს (Foxman, 2010; SM Schappert, 2011). ყოველწლიურად, მხოლოდ ა.შ.შ-ში, აღნიშნული დაავადების მქონე პაციენტების მკურნალობის ხარჯი 3.5 მილიარდ ა.შ.შ. დოლარს შეადგენს (Foxman, 2014).

სგი შესაძლოა გამოვლინდეს სხვადასხვა სახით, მარტივი ცისტიტის, რთული უროსეფსისის, ან სიცოცხლისთვის საშიში სექტიური შოკის სახით (Bonkat et al., 2020). იგი გვხვდება ახალშობილებსა და მოხუცებშიც, როგორც ჯანმრთელობის მნიშვნელოვანი პრობლემა. მისი სიხშირე ცვალებადია სქესისა და ასაკის მიხედვით (Tandogdu and Wagenlehner, 2016). ასე მაგ.: სგი-ის სიხშირე >65 წლის ქალებში აღწევს 20%-ს, რაც თითქმის ორჯერ მეტია მის სიხშირეზე ზოგად პოპულაციაში (11%) (Chu and Lowder, 2018). ზრდასრული ქალების 50-60%-ს ცხოვრების მანძილზე ერთხელ მაინც აქვთ სგი-ს მინიმუმ ერთი ეპიზოდი (Medina and Castillo-Pino, 2019). სიმპტომური სგი უფრო ხშირია სექსუალურად აქტიურ ქალებში, ვიდრე მამაკაცებში. ყოველ მესამე ქალს, 24 წლის ასაკამდე, აქვს სგი-ს ერთი ეპიზოდი მაინც, რომელიც საჭიროებს ანტიმიკრობულ მკურნალობას. ქალთა საერთო პოპულაციის 40-50%-ს ერთხელ მაინც აქვს სგი ცხოვრების მანძილზე (Foxman, 2003).

სგი შესაძლოა გამოწვეული იყოს როგორც გრამ-უარყოფითი და გრამ-დადებითი ბაქტერიებით, ასევე ზოგიერთი სოკოვანი მიკროორგანიზმით. გაურთულებელი და გართულებული სგი-ების ერთერთი ყველაზე ხშირი გამომწვევია უროპათოგენული *Escherichia coli*. გაურთულებელი სგი-ების დროს, *E. coli*-ს სიხშირით მოსდევს *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, *B ჯგუფის Streptococcus (GBS)*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* და *Candida spp.* გართულებული სგი-ის დროს, *E. coli*-ის შემდგომ უხშირესად გვხვდება *Enterococcus spp.*, *K. pneumoniae*, *Candida spp.*, *S. aureus*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* and *GBS* (დიაგრამა 1.) (Flores-Mireles et al., 2015, p.). სგი-ის გამომწვევი მიკროორგანიზმების სახეები და სიხშირე, ქართულ პოპულაციაში, შესწავლილი არ არის და პუბლიკაციები ამასთან დაკავშირებით არ მოიპოვება.

**დიაგრამა 1.** - გაურთულებელი და გართულებული სგი-ის გამომწვევი მიკროორგანიზმები (Flores-Mireles et al., 2015).



**ჰოსპიტალური ინფექციები**, ასევე ცნობილი როგორც ნოზოკომური ინფექციები, უდიდესი სამედიცინო პრობლემაა მსოფლიოში. იგი ინფექციის გავრცელების ფორმაა, რომლის დროსაც, პაციენტის ინფიცირება ხდება ჰოსპიტალში, ან სხვა სამედიცინო დაწესებულებაში. 2011 წელს ჩატარებული კვლევის შედეგად, დადგინდა, რომ ჰოსპიტალური სგი ერთერთი უხშირესი დაავადებაა ზოგადად ჰოსპიტალურ ინფექციებს შორის. მისი სიხშირე ა.შ.შ.-ში, ევროპასა და განვითარებად ქვეყნებში აღწევს 12.9%, 19.6%-სა და 24%-ს, შესაბამისად (Öztürk and Murt, 2020).

ა.შ.შ.-ს დაავადებათა კონტროლის ცენტრის (დკც) მიერ ორგანიზებული კვლევის ფარგლებში, 2011 და 2015 წლებში ჩატარდა პაციენტთა მკურნალობის და ეპიდემიოლოგიური მონაცემების აღრიცხვა და შედარება. აღმოჩნდა, რომ ორი წლის მანძილზე, ანტიმიკრობული მკურნალობა ჩაუტარდა ჰოსპიტალიზირებულ პაციენტთა ~50%-ს. ფტორქინოლონების გამოყენება შემცირდა 11.9%-დან 10.1%-მდე 2015 წელს. მესამე და მეოთხე თაობის ცეფალოსპორინების გამოყენება გაიზარდა

10.7%-დან 12.2%-მდე. ასევე გაიზარდა კარბაპენემების გამოყენება 2011 წლის 2.7%-დან 3.7% მდე 2015 წელს (Magill et al., 2021). დაახლოებით 269 მილიონი რეცეპტი გაიცა 2015 წელს, რაც საკმარისია 6-დან 5 ადამიანისთვის 1 ანტიბიოტიკის მისაღებად. დკც ვარაუდობს, რომ ჰოსპიტალში დანიშნული ანტიბიოტიკების ~30%-ის დანიშვნა არ იყო აუცილებელი (Morehead and Scarbrough, 2018).

არამიზნობრივად გამოყენებული ანტიბიოტიკოთერაპიის შედეგად, ანტიბიოტიკების მიმართ რეზისტენტული შტამების განვითარებასთან ერთად, ჩნდება დამატებითი საფრთხეები. კერძოდ: რეზისტენტული მიკრობები რთული სამკურნალოა და საჭიროებენ ანტიბიოტიკების მაღალი დოზების გამოყენებას, ანტიბიოტიკების ჯგუფების ხშირ შეცვლას მკურნალობის პროცესში, დამატებითი ანტიმიკრობული პრეპარატების დანიშვნას, და სხვა. ყველაფერმა ამან შესაძლოა გაზარდოს პრეპარატების ტოქსიურობის რისკი და მკურნალობაზე გაწეული ფინანსური დანახარჯები.

**მულტირეზისტენტული ეწოდება მიკრობებს, რომლებიც რეზისტენტულია ანტიმიკრობული პრეპარატების უმეტესობის მიმართ.**

ნავარაუდევია, რომ 2050 წლისთვის ანტიბიოტიკების მიმართ რეზისტენტული ბაქტერიებით გამოწვეული სიკვდილიანობა, მსოფლიო მასშტაბით, წელიწადში 50 მილიონს მიაღწევს (Hasan et al., 2021).

ცნობილია, რომ რეზისტენტობა ვარირებს როგორც ანტიბიოტიკების ჯგუფების, ბაქტერიების სახეობების, ასევე გეოგრაფიული მდებარეობის და ასაკობრივი ჯგუფების მიხედვით. მაგალითად, აზიის კონტინენტზე აღინიშნება რეზისტენტობის შედარებით მაღალი მაჩვენებელი ევროპასთან შედარებით. ევროპაში, ხმელთაშუაზღვისპირეთის ქვეყნებში, რეზისტენტობა უფრო მაღალია, ვიდრე ევროპის ჩრდილოეთ ქვეყნებში (ცხრილი 1) (Cek et al., 2014).

ცხრილი 1. *E. Coli*-ს რეზისტენტობა ანტიბიოტიკებისადმი (Cek et al., 2014)

ანტიბიოტიკი	ჩრდილოეთ ევროპა	სამხრეთ ევროპა	აზია	სხვა (სამხრეთ ამერიკა და აფრიკა)	სულ
ციპროფლოქსაცინი	35%	53%	57%	44%	45%
ცეფუროქსიმი	20%	58%	53%	35%	33%
ამინოპენიცილინ + ბეტა-ლაქტამაზას ინჰიბიტორი	42%	59%	60%	53%	50%
გენტამიცინი	18%	35%	48%	33%	30%

სამწუხაროდ, დღეისთვის არ არის საკმარისად შესწავლილი ჰოსპიტალურ ინფექციებთან ასოცირებული სგი-ს და ანტიბიოტიკორეზისტენტობის მაჩვენებლები. აღნიშნულ პრობლემასთან დაკავშირებული კვლევა „SENTRY“ ჩატარებულია ოცი წლის წინ, 2000 წელს. კვლევის მიხედვით, საერთო რეზისტენტობის დონე ყველა მიკროორგანიზმისა, ჩრდილოეთ ამერიკაში, იყო 59%, 31%, 34% და 29% ამპიცილინზე, ამოქსიცილინ/კლავულანატზე, ტრიმეტოპრიმ/სულფამეტოქსაზოლზე და ციპროფლოქსაცინზე, შესაბამისად. იგივე მაჩვენებლები სამხრეთ ამერიკაში შეადგენდა 62%, 36%, 38% და 32%-ს, შესაბამისად. ევროპაში აღინიშნა ანტიბიოტიკორეზისტენტობის სამხრეთ ამერიკის იდენტური მაჩვენებლები (Gordon and Jones, 2003). ევროპის დაავადებათა კონტროლის და პრევენციის ცენტრის (ECDC) და ევროპის წამლის სააგენტოს (EMA) 2009 წლის ერთობრივ მოხსენებაში, რომელიც ეყრდნობოდა 2007 წლის კვლევების მონაცემებს, ევროპაში აღინიშნა მულტირეზისტენტული ბაქტერიებით განპირობებული ინფექციების დაახლოებით 386 000 შემთხვევა რომელთაგან 42 500 შემთხვევა (11%) იყო ჰემატოლოგიური ინფექციები (სეპტიცემია). ამ ინფექციებით განპირობებულმა სიკვდილიანობამ 25 000-ს გადააჭარბა. მულტირეზისტენტული, გრამ-უარყოფითი ბაქტერიებით (მაგ. *E. coli*) განპირობებული ინფექციების მკურნალობა ევროკავშირის ქვეყნებში სულ უფრო მზარდ ფინანსურ დანახარჯებს მოითხოვს და 1.5 მილიარდ ევროს შეადგენს ყოველწლიურად (ECDC and EMA, 2009).

ა.შ.შ.-ს დაავადებათა კონტროლის და პრევენციის ცენტრის (CDC) მონაცემებით, 2013 წელს, მულტირეზისტენტული ინფექციის 2 მილიონამდე შემთხვევა

დაფიქსირდა, რომელთაგან დაახლოებით 23 000 ლეტალურად დასრულდა. მიუხედავად მეთოდოლოგიური სხვაობებისა, ორივე კვლევამ ხაზი გაუსვა პრობლემის სიხშირეს და სირთულეს, და იმ მძიმე ზეგავლენას, რასაც იგი ახდენს საზოგადოებრივ ჯანდაცვაზე (Colomb-Cotinat et al., 2016).

ზემოთაღნიშნულ და სხვა მნიშვნელოვან კვლევებზე დაყრდნობით, მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციამ, 2015 წელს, შეიმუშავა გლობარული სამოქმედო გეგმა ანტიბიოტიკორეზისტენტულ შტამებთან საბრძოლველად (WHO, 2016). დაიგეგმა ჩატარდეს ანტიბიოტიკორეზისტენტობის გავრცელების მონიტორინგი და მოძიებულ იქნას ოპტიმალური გზები აღნიშნული პრობლემის დასაძლევად .

საქართველოს დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრის მონაცემებით, შარდ-სასქესო სისტემის ავადმყოფობებით, 2019 წელს, ამბულატორულ-პოლიკლინიკურ დაწესებულებებში, პირველადი მომართვით აღრიცხულია 129653 შემთხვევა, ინციდენტობა 100000 მოსახლეზე შეადგენდა 3479.2-ს. მათ შორის 5256 შემთხვევა რეგისტრირებულია ბავშვებში, ინციდენტობა 100000 ბავშვზე – 701.1. (NCDC.ge 2019)

**ცხრილი 2.** შარდ-სასქესო სისტემის ავადმყოფობები, ინციდენტობის მაჩვენებელი 100 000 მოსახლეზე, საქართველოში, 2017-2019 წლებში.

დიაგნოზი	ასკ 10-ის კოდი	ინციდენტობა 100000 მოსახლეზე		
		2017	2018	2019
შარდ-სასქესო სისტემის ავადმყოფობები	N00-N99	3351,2	3479,2	2732,3
მათ შორის გლომელონეფრიტი, ნეფრიტული სინდრომი, ნეფროზული სინდრომი	N00-N08	49,9	93,8	51,3
თირკმლის ტუბულო-ინტერსტიციული ავადმყოფობები	N10-N16	68,0	47,1	51,7

შარდ-სასქესო სისტემის ავადმყოფობების ინციდენტობა 100000 მოსახლეზე ვარირებს წლების მიხედვით. 2017 წელს იგი შეადგენდა 3351,2-ს, 2018 წელს - 3479,2-ს ხოლო 2019 წელს - 2732,3-ს. მათ შორის, გლომერულონეფრიტის, ნეფრიტული სინდრომისა და ნეფროზული სინდრომის ინციდენტობამ შეადგინა 49,9, 93,8 და 51,3,

შესაბამისად. თირკმლის ტუბულო-ინტესტიციული ავადმყოფობების ინციდენტობა იმავე წლებში იყო 68, 47,1-ს და 51,7, შესაბამისად (ცხრილი 2).

2020 წელს მწვავე ტუბულო-ინტესტიციული ცისტიტის შემთხვევებმა 100000 მოსახელზე შეადგინა 4, ხოლო 2021 წლის 11 თვის წინასწარი მონაცემებით - 3,8. იგივე პოპულაციის ინციდენტობის მონაცემებით, 2020 წელს, ქრონიკული ტუბულო-ინტესტიციული ნეფროზის ინციდენტობა იყო 5,7, ხოლო 2021 წელს - 7. როგორც მწვავე ისე ქრონიკული დაუზუსტებელი ტუბულო-ინტესტიციული ნეფრიტის ინციდენტობამ შეადგინა 0,5 და 0,6 2020 და 2021 წლებში, შესაბამისად; პიონეფროზის კი - 0,2 და 0,6 შესაბამისად (ცხრილი 3).

**ცხრილი 3.** შარდ-სასქესო სისტემის ავადმყოფობების ინციდენტობის მაჩვენებელი 100 000 მოსახელზე, საქართველოში, 2020-2021 წლებში.

დიაგნოზი	ასკ 10-ის კოდი	ინციდენტობა 100000 მოსახელზე	
		2020	2021 (11 თვის წინასწარი მონაცემები)
მწვავე ტუბულო-ინტესტიციული ნეფრიტი	N10	4,0	3,8
ქრონიკული ტუბულო-ინტესტიციული ნეფროზი	N11	5,7	7,0
ტუბულო-ინტესტიციული ნეფრიტი, დაუზუსტებელი როგორც მწვავე ან ქრონიკული	N12	0,5	0,6
პიონეფროზი	N13.6	0,2	0,2
თირკმლის და პერინეფრული აბსცესი	N15.1	0,0	0,1
მწვავე ცისტიტი	N30.0	65,4	51,8
ინტესტიციული ცისტიტი (ქრონიკული)	N30.1	5,2	7,8
სხვა ქრონიკული ცისტიტი	N30.2	8,8	12,1
ცისტიტი, დაუზუსტებელი	N30.9	47,1	47,0
საშარდე გზების ინფექცია, დაუზუსტებელი ლოკალიზაციის	N39.0	105,2	100,0

როგორც ცხრილი 3-დან ჩანს, სხვადასხვა ლოკალიზაციისა და ხასიათის სგიების ინციდენტობის მაჩვენებლები საქართველოში განმსხვავებულია. კერძო:



თირკმლის და პერინეფრული აბსცესი - მხოლოდ 0,1 (2021 წელს); მწვავე ცისტიტი - 65,4 (2020 წელს) და 51,8 (2021 წელს); ქრონიკული ინტესტიციული ცისტიტი - 5,2 და 7,8 შესაბამისად; სხვა ქრონიკული ცისტიტი - 8,8 და 12,1 შესაბამისად; დაუზუსტებელი გენეზის ცისტიტის - 47,1 და 47 შესაბამისად; დაუზუსტებელი ლოკალიზაციის სგი - 105,2 (2020 წელს) და 100 (2020 წელს ) (ცხრილი 3).

## 2.2 პროსტატის კეთილთვისებიანი გადიდება

პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია (პკპ) დაავადებაა, რომლის დროსაც ხდება წინამდებარე ჯირკვლის ქსოვილის ზომებში მატება. აღნიშნულ პროცესს ასევე უწოდებენ პროსტატის კეთილთვისებიან გადიდებას (პკგ). პკგ ყველაზე გავრცელებული წინამდებარე ჯირკვლის დაავადებაა მამაკაცებში. მსოფლიოში დაახლოებით 105 მილიონ მამაკაცს აღენიშნება პკგ (Vos et al., 2016). თითქმის ყველა მამაკაცის პროსტატა გაიზრდება ზომებში მისი ცხოვრების მანძილზე. როგორც წესი, პროსტატის გადიდება იწყება 40 წლის ასაკიდან. 50 წლის ასაკში მამაკაცების 50%-ს აღენიშნება პკგ, ხოლო 85 წლის ასაკისთვის პკგ-სთან დაკავშირებული სიმპტომები აქვს მამაკაცთა 90%-ს. მათგან ნახევარი საჭიროებს ამა თუ იმ მკურნალობას. (Kim et al., 2016; Verhamme et al., 2002)

პკგ-ით განპირობებული ობსტრუქციული მოშარდვის აქტი შესაძლოა გახდეს სგი-ს განვითარების მიზეზი (Choi and Min, 2021). ობსტრუქციული მოშარდვით განვითარებული ნარჩენი შარდი პირდაპირ კავშირშია სგი-ს განვითარებასთან. ერთ-ერთმა კვლევამ აჩვენა, რომ 180 მლ ნარჩენი შარდის მქონე მამაკაცები იმყოფებიან სგი-ს განვითარების მომატებული რისკის ქვეშ (Truzzi et al., 2008).

სგი-ს განვითარებაზე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ობსტრუქციული მოშარდვის სიმპტომების გაუარესების შემდგომ განვითარებული შარდის მწვავე შეკავება, რასაც შესაძლოა მოჰყვეს შარდის ბუშტის კათეტერიზაციის აუცილებლობა (ცხრილი 4) (Foxman, 2010; Tambyah and Maki, 2000).

**ცხრილი 4.** გაურთულებელი და კათეტერ-ასოცირებული სგი-ის რისკ-ფაქტორები (Foxman 2010)

კატეგორია	გაურთულებელი სგი	კათეტერ-ასოცირებული სგი
უროპათოგენების გადაცემის გზა	<ul style="list-style-type: none"> <li>- სქესობრივი კავშირი</li> <li>- საკვები ან წყალი?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- კათეტერიზაცია</li> <li>- მედპერსონალის ხელები</li> </ul>
რისკ ფაქტორები	<ul style="list-style-type: none"> <li>- მდედრობითი სქესი</li> <li>- წარსულში გადატანილი სგი</li> <li>- სქესობრივი ურთიერთობის სიხშირე</li> <li>- ვაგინალური ინფექცია</li> <li>- პრეზერვატივის გამოყენება</li> <li>- სპერმიციდების გამოყენება</li> <li>- გენეტიკური ნასწარგანწყობა</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- მდედრობითი სქესი</li> <li>- წარსულში გადატანილი სგი</li> <li>- გენეტიკური წინასწარგანწყობა</li> <li>- უროგენიტალური ტრავმა</li> </ul>
ბაქტერიული ფაქტორები	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ზემოქმედების ფაქტორები</li> <li>- სიდეროფორები</li> <li>- ბაქტერიოცინები</li> <li>- ტოქსინები</li> <li>- ბიოფილმის ფორმირება</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ზემოქმედების ფაქტორები</li> <li>- სიდეროფორები</li> <li>- ბაქტერიოცინები</li> <li>- ტოქსინები</li> <li>- ბიოფილმის ფორმირება</li> </ul>

კლინიკურ პრაქტიკაში ყველაზე ხშირად გამოყენებადი კათეტერები ურეთრული კათეტერებია. სწორედ მათ გამოყენებასთანაა დაკავშირებული სგი-ების 70-80%. კვლევის თანახმად, ევროპის 66 კლინიკაში ჰოსპიტალიზირებული პაციენტების 17,5%-ს და ა.შ.შ.-ს 188 კლინიკაში მოთავსებული პაციენტების -23.6%-ს ედგა ურეთრული კათეტერი, (Magill et al., 2014; Zarb et al., 2012)

ასიმპტომური ბაქტერიურია გვხვდება თითქმის ყველა პაციენტში, რომლებსაც ჩაუტარდათ შარდის ბუშტის კათეტერიზაცია თუნდაც რამდენიმე დღით. ბაქტერიურიის რისკი ამ დროს კავშირშია კათეტერიზაციის ხანგრძლივობასთან და შეადგენს 3-7% დღეში (Nicolle, 2014). როგორც წესი, საწყის ეტაპზე, ბაქტერიურია და სგი ასიმპტომურად მიმდინარეობს. ერთერთი პროსპექტული კვლევის შედეგად, 1497 კათეტერიზირებულ პაციენტში, ასიმპტომური ბაქტერიურიის და სტერილური შარდის მქონე პაციენტები დაავადების კლინიკური მანიფესტაციის, კერძოდ

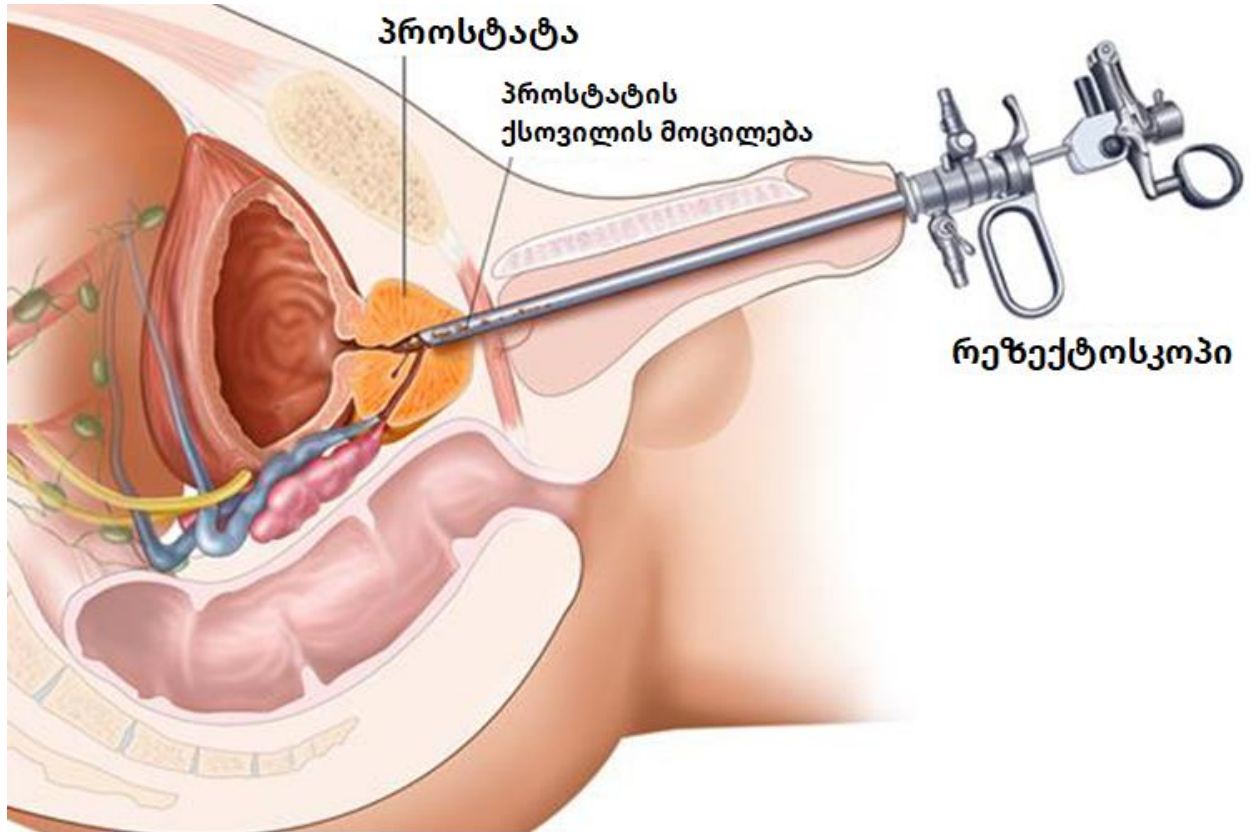
ტკივილის, მოშარდვის იმპერატიული მოტივაციებისა და დიზურიის მხრივ, სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდნენ (Tambyah and Maki, 2000). სხვა კვლევის მონაცემებით, ჰოსპიტალიზებული პაციენტების 26%-ს ურეთრული კათეტერით, აღნიშნებოდა ბაქტერიურია კათეტერიზაციიდან 2-10 დღეში. მათ 24%-ს შემდგომში განუვითარდა სგი, ხოლო 3.6%-ს - ბაქტერიემია (Saint, 2000).

აღნიშნულიდან გამომდინარე, მნიშვნელოვანია პკგ-ს მქონე პაციენტებში სგი-ის დროული და სწორი დიაგნოსტიკა, სწორი მკურნალობის ტაქტიკის შერჩევა შემდგომი გართულებების თავიდან აცილების მიზნით.

ქირურგიული მკურნალობა უნდა შეეთავაზოთ პკგ-თან ასოცირებულ ქსტს-ის მქონე პაციენტებს უშედეგო მედიკამენტური მკურნალობის, ან მთელი რიგი გართულებების შემთხვევაში, როგორცაა: თირკმლების უკმარისობა, მორეციდივე სგი, შარდის ბუშტის კენჭები, რეფრაქტერული შარდის შეკავება, და სხვა. პაციენტებს ძლიერ გამოხატული ქსტს-ით ქირურგიული მკურნალობა შესაძლოა შეეთავაზოს როგორც პირველადი მკურნალობის მეთოდი. ოპერაციულ მკურნალობამდე რეკომენდებულია უროფლოუმეტრული მაჩვენებლების გადამოწმება როგორც ოპერაციული მკურნალობის ჩვენების გასამყარებლად, ისე ოპერაციის შემდგომ მიღებულ შედეგებთან შედარების მიზნით.

დღეისათვის პკგ-ის ქირურგიული მკურნალობის ოქროს სტანდარტს წარმოადგენს პროსტატის ტრანსურეთრული რეზექცია (ტურ). აღნიშნული ოპერაცია გულისხმობს ტრანსურეთრული მიდგომით, ელექტროკოაგულაციური, ენდოსკოპიური ხელსაწყოების გამოყენებით, პროსტატის გადიდებული წილების რეზექციას და სისხლმდენი უბნების ელექტროკოაგულაციას (დიაგრამა 2). აღნიშნულმა ოპერაციამ, მისი დანერგვის ადრეული ეტაპზევე აჩვენა ქსტს-ის მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება სხვა მეთოდებთან შედარებით (Fowler et al., 1988; Neal et al., 1989; Wasson et al., 1995), რის გამოც, დღეისათვის, პკგ-ის ოპერაციულ მკურნალობაში პროსტატის ტრანსურეთრული რეზექცია (ტურ) კვლავ რჩება ოქროს სტანდარტად.

დიაგრამა 2 - პროსტატის ტრანსურეტრული რეზექცია (სქემა)  
(წყარო: <http://www.omsurgicalhospital.com/>)



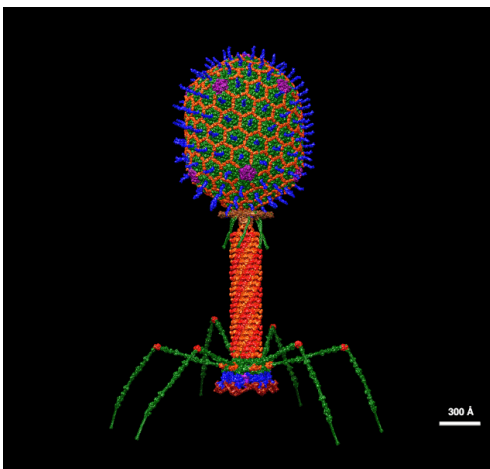
წლების განმავლობაში, ოპერაციული ტექნიკისა და ქირურგიული ინსტრუმენტების დახვეწას მოჰყვა გართულებების (მაგ. ტურ-სინდრომი და სხვა) სიხშირის კლება და შორეული შედეგების გაუმჯობესება. წარმატებული ტრანსურეტრული რეზექციის შემთხვევაში, განმეორებითი ოპერაციის საჭიროების რისკი წელიწადში 1%-ზე ნაკლებია (Kim et al., 2016); სისხლის გადასხმის საჭიროება შემცირდა 7.1%-დან 0.4%-მდე, ტურ სინდრომის 1.1%-დან 0.0%-მდე, სგი-ს 8.2%-დან 1.7%-მდე, ხოლო შარდის შეკავების 9%-დან 3%-მდე. ოპერაციის შემდგომი ინფექციის სიხშირე შედარებით მცირეა (სხვადასხვა კლინიკის მონაცემებით მერყეობს 1.7-3.5%) თუმცა საფრანგეთში ჩატარებული მულტიცენტრული კვლევისას ინახა, რომ ტურ-ის შემდგომ ინფექციის სიხშირე აღწევდა 21.6%-ს, ხოლო სეპტიური შოკის რისკი 2.3%-ს. ამას ხელს უწყობდა ისეთი ფაქტორები, როგორებიცაა: პრეოპერაციული ბაქტერიურიის არსებობა, ხანგრძლივი ოპერაცია (>70 წთ), შარდის დრენირების

შეწყვეტა, და ა.შ. პერიოპერაციულ პერიოდში ჩატარებული შარდის ბაქტერიოლოგიური კვლევა და შესაბამისად ანტიბაქტერიული მკურნალობა ამცირებს აღნიშნული გართულების რისკებს (Colau et al., 2001; Rassweiler et al., 2006).

### 2.3 ბაქტერიოფაგის გამოყენება მედიცინაში

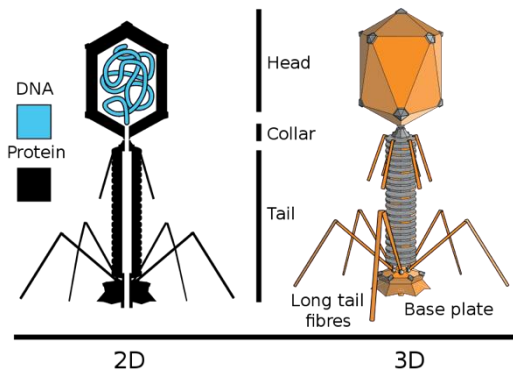
ბაქტერიოფაგი, ასევე ცნობილი როგორც ფაგი, არის ვირუსი, რომელიც მრავლდება ბაქტერიის ინფიცირებით. სახელი წარმოიშვა ბერძნული სიტყვა „ფაგიენ“-ისგან (φαγῖν), რაც გადაყლაპვას ნიშნავს. ბაქტერიოფაგი შედგება ცილოვანი კომპონენტისგან, რომელშიც მოთავსებულია დნმ ან რნმ გენომი (Padilla-Sanchez, 2021). ზოგიერთი ფაგის, მაგ. MS2 გენომი შეიცავს ოთხ გენს, ხოლო ზოგიერთის გენომი შესაძლოა შეიცავდეს ასობით გენს. ფაგები მრავლდებიან ბაქტერიის შიგნით გენომის შეყვანის საშუალებით (დიაგრამა -3 და 4).

დიაგრამა 3. ბაქტერიოფაგი T4 - სტრუქტურული მოდელი



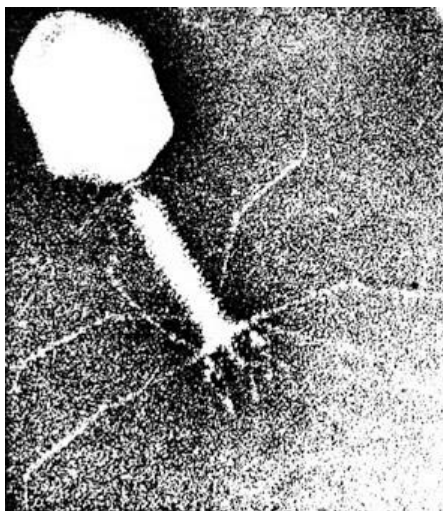
ბაქტერიოფაგები წარმოადგენენ ბიოსფეროს ყველაზე მრავალფეროვან და მრავალრიცხოვან შემადგენელს. ისინი გვხვდება გარემოში სადაც არიან ბაქტერიები. ნავარაუდევია რომ დედამიწაზე არსებობს  $10^{31}$  ბაქტერიოფაგი, რაც უფრო მეტია ვიდრე ყველა სხვა ორგანიზმი ერთად აღებული ბაქტერიების ჩათვლით (Zalewska-Piątek and Piątek, 2020).

#### დიაგრამა 4. ბაქტერიოფაგის სქემატური აგებულება



ბაქტერიოფაგებს ვხვდებით ყველგან სადაც ბაქტერიებია. შესაძლოა ვივარაუდოთ, რომ ყველა სახეობის ბაქტერიისთვის არსებობს სპეციფიური ბაქტერიოფაგის სახეობა (სურათი 1). ისინი ხასიათდებიან მაღალი სპეციფიკურობით, როგორც წესი ერთი სახის ფაგებს შეუძლიათ გამრავლდნენ მხოლოდ ერთი სახის ბაქტერიაში (Keen, 2015; Weinbauer, 2004).

სურათი 1 – Escherichia ვირუსი T4 (ვირიონის ელექტონული მიკროგრაფია)



ბაქტერიული პარაზიტები შეიცავენ დრმ ან რნმ-ს როგორც გენეტიკური მასალას და შეუძლიათ გამრავლება მხოლოდ მასპინძელ ორგანიზმში. ფაგები, მათი რეპლიკაციის ციკლების თავისებურებების მიხედვით, შესაძლოა დავყოთ ორ სახეობად, როგორც ლიზისური (ვირულენტური) ფაგები, რომლებიც იწვევენ ბაქტერიის ლიზისს და ლიზოგენური (temperate) ფაგები, რომლებიც ასოცირდებიან თავისი გენეტიკური ინფორმაციის ბაქტერიის გენომში ინტეგრაციასთან (როგორც

პროფაგი) და ამ გზით ბაქტერიასთან ერთად გამრავლებასთან. გარკვეული გარემო პირობების შემთხვევაში, პროფაგს შეუძლია აქტივირება და ლიზისური ციკლის გამოწვევა, რასაც მასპინცელი უჯრედის ლიზისი მოჰყვება (Lin et al., 2017; Pirnay et al., 2011; Sillankorva et al., 2011).

ბაქტერიოფაგები ფართოდ არიან გავრცელებული გარემოში. მათ შეუძლიათ ნიადაგის, მტკნარი და მარილიანი წყლების, ასევე ცხელი წყაროების კოლონიზება. ისინი გვხვდება ადამიანის და ცხოველურ ორგანიზმებში (მაგ. გასტროინტესტინალურ სისტემაში, ნერწყვში, შარდში, განავალში) (Keen, 2015). ზოგიერთი ბაქტერიოფაგის გარემო (მაგ. გასტროინტესტინალური) კარგად არის ცნობილი. ადამიანის საშარდე სისტემის მიკრობიომში არსებული ფაგები კი ნაკლებად არის შესწავლილი. საშარდე სისტემის ფაგების საწყისმა მეტაგენომურმა კვლევებმა გამოავლინა ახალი ლიზისური ფაგების უამრავი გენომური ჯაჭვი. რაც ბევრად (>99%) აჭარბებს არსებული ეუკარიოტული ვირუსების გენომური ჯაჭვების რაოდენობას (Santiago-Rodriguez et al., 2015). ჩატარებულ კვლევებზე დაყრდნობით აღმოჩნდა, რომ ფაგები დონიმირებდნენ შარდის ბუშტის ბაქტერიების გენომში. ტესტირებული გენების უმრავლესობა (86%) შეიცავდა ფაგის ჯაჭვის მინიმუმ ერთ თანმიმდევრობას. გარდა ამისა, განსხვავება ინახა ასიმპტომური და შარდის ბუშტის სიმპტომური ინფექციის მქონე ქალბატონების შარდიდან იზოლირებული ფაგების რაოდენობას შორის. აღნიშნული მიუთითებს იმაზე, რომ ბაქტერიოფაგებს შეუძლიათ შარდის ბუშტში ბაქტერიების მეტაბოლიზმის და გარემოს სტრუქტურის სტაბილიზირება. თუმცა სგი-ის დროს დაავადების სტატუსში ფაგების როლის შესასწავლად საჭიროა შემდგომი კვლევების ჩატარება (Miller-Ensminger et al., 2018).

ბაქტერიოფაგის არსებობის შესახებ პირველი წყაროები გვხვდება 1896 წლიდან. ინგლისელმა ბაქტერიოლოგმა, ერნს ჰანკინმა აღმოაჩინა რომ მდინარეების, განგის და ჯამუნას წყლებს აღენიშნებოდათ ქოლერის ვიბრიონის მიმართ ბაქტერიოციდული თვისებები (Hankin, 2011; Sulakvelidze et al., 2001). თუმცა, ჰანკინმა ვერ შეძლო წყლის ასეთი თვისების გამომწვევი მიზეზის დადგენა. ოცი წლის შემდეგ, მეორე ინგლისელმა ბაქტერიოლოგმა, ფედერიკ ტვორტმა, წარმოადგინა ჰიპოთეზა, რომ

ზემოთხსენებული სუბსტანცია წარმოადგენდა ვირუსს, თუმცა თეორიის დამტკიცების გზას აღარ გაჰყვოლია (Twort, 1915).

საბოლოოდ, ბაქტერიოფაგის აღმოჩენა ასოცირდება ფრანგი წარმოშობის კანადელი მეცნიერის, ფელიქს დერელის სახელთან, რომელმაც 1916 წელს გამოიყენა სახელი „ბაქტერიოფაგი“, ხოლო 1917 წელს წარმოადგინა დიზენტერიის წინააღმდეგ ჩატარებული კვლევის შედეგები (D’Herelle, 1917). დერელის სახელს უკავშირდება აგრეთვე ფაგების გამოყენების (ფაგოთერაპიის) იდეა ადამიანის, ცხოველისა და მცენარის ბაქტერიული დაავადებების სამკურნალოდ. ფაგოთერაპიის იდეის ხორცშესხმა კი ჩვენი თანამამამულის პროფესორ გიორგი ელიავას სახელს უკავშირდება. გიორგი ელიავამ ფელიქს დერელი პარიზის პასტერის ინსტიტუტში მივლინების დროს (1919-1921წწ, 1923-1926წწ) გაიცნო. იგი აღფრთოვანდა დერელის ინოვაციური მიდგომებით და მისი ერთ-ერთი გულმხურვალე მიმდევარი გახდა, მითუმეტეს რომ მასაც ქონდა გარკვეული გამოცდილება ბაქტერიების სპონტანური ლიზისის შესახებ. გ. ელიავამ დერელი საქართველოში მოიწვია. მათ ერთობლვად გადაწყვიტეს თბილისში ბაქტერიოფაგების კვლევის მსოფლიო ცენტრი დაეარსებინათ, რომელიც დღეს გ. ელიავას სახ. ბაქტერიოფაგის, მიკორბიოლოგიისა და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტის სახელით არის ცნობილი და რომელიც ფაგოტერაპიის კვლევის პიონერ ორგანიზაციას წარმოადგენს (Chanishvili, 2012).

ბაქტერიოფაგების აღმოჩენას შედეგად მოჰყვა ფაგების გამოყენების დაწყება სხვადასხვა, მათ შორის სამედიცინო სფეროში. ფაგოთერაპია დღემდე წარმოადგენს რეგისტრირებული ანტიმიკრობული თერაპიის სახეს აღმოსავლეთ ევროპის ქვეყნებში, როგორებიცაა: საქართველო, უკრაინა და რუსეთი. ლიტერატურაში აღწერილია ბაქტერიოფაგის წარმატებული გამოყენების მაგალითები: დერმატოლოგიაში, ქირურგიაში ინფიცირებული ჭრილობის მკურნალობისას, ნაწლავური ინფექციების დროს, ოფთალმოლოგიაში, გინეკოლოგიასა და უროლოგიაში

1940 წელს, ალექსანდრე ფლემინგის მიერ პენიცილინის აღმოჩენის შემდგომ, ინფექციის წინააღმდეგ მკურნალობაში უპირატესობა მიენიჭა



ანტიბიოტიკოთერაპიას. თუმცა, პოსტსაბჭოთა ქვეყნებში მაინც გაგრძელდა ბაქტერიოფაგის გამოყენება, როგორც ცალკე, ისე ანტიბიოტიკებთან კომბინაციაში.

დღეისათვის, ანტიბიოტიკები გამოიყენება როგორც ანტიბაქტერიული თერაპიის სტანდარტი, მათი მაღალი ეფექტურობისა და მოქმედების ფართო სპექტრის გამო. თუმცა, მათმა არამიზნობრივმა და რუტინულმა გამოყენებამ ხელი შეუწო ანტიბიოტიკორეზისტენტული შტამების გაჩენას და სწრაფ ზრდას. მულტირეზისტენტული შტამები ამცირებენ მკურნალობის ეფექტურობას, ზრდიან გართულებების სიხშირესა და ლეტალობის მაჩვენებელს. ასეთი შტამები ძნელად ექვემდებარება ანტიბიოტიკოთერაპიას, საჭიროებენ მაღალი დოზების და სხვადასხვა ანტიბაქტერიული საშუალებების კომბინირებულ გამოყენებას, რაც, თავის მხრივ, დაკავშირებულია მაღალ თანმხლებ ტოქსიურობასთან და გაზრდილ ფინანსურ დანახარჯებთან.

ფაგოთერაპიის ეფექტურობის შესახებ სხვადასხვა ლოკალიზაციის ინფექციების დროს, მრავალი პუბლიკაცია არსებობს. ქიმიურ ანტიბიოტიკებთან შედარებით, ფაგოთერაპიის გამოყენების უპირატესობები ძირითადად ეყრდნობა უშუალოდ ბაქტერიოფაგების სპეციფიურ თვისებებს. მისი დადებითი მხარეებიდან შესაძლოა გამოვყოთ რამოდენიმე მნიშვნელოვანი ასპექტი:

**ანტიბაქტერიული მოქმედება.** ფაგის მიერ შესაბამისი ბაქტერიის ინფიცირების შემდგომ, ინფიცირებული ბაქტერია კარგავს სიცოცხლისუნარიანობას. განსხვავებით ზოგიერთი ბაქტერიოსტატიკური მოქმედების ანტიბიოტიკებისგან, როგორებიცაა მაგალითად ტეტრაციკლინები. ბაქტერიოსტატიკურ ეფექტს შესაძლოა მოჰყვეს ბაქტერიის ევოლუცია რესისტენტობის განვითარების მხრივ (Loc-Carrillo and Abedon, 2011).

**ავტო „დოზირება“.** ბაქტერიოფაგებს აქვთ თვისება მოიმატონ რაოდენობაში ბაქტერიებთან ბრძოლის დროს, თუმცა, აღნიშნული ეფექტი, მიიღწევა იმ შემთხვევაში, თუ ბაქტერიების რაოდენობა ძალიან მაღალია (Abedon and Thomas-Abedon, 2010; Capparelli et al., 2010; Skurnik and Strauch, 2006).

**დაბალი ტოქსიურობა** გამომდინარე იქიდან, რომ ფაგი ძირითადად შედგება ნუკლეინის მჟავისა და ცილისგან, იგი, ძირითადად, არატოქსიურია. თუმცა, ზოგჯერ

მნიშვნელოვანია მაქსიმალურად დასუფთავებული ფაგის პრეპარატის გამოყენება, რათა თავიდან იქნას აცილებული ანაფილაქსიური რექციები სხვადასხვა ბაქტერიული კომპონენტების, მაგალითად ენდოტოქსინებისგან, რომლებიც გამოთავისუფლდება ბაქტერიის ლიზისის შედეგად (Kutter et al., 2010; Skurnik et al., 2007; Skurnik and Strauch, 2006).

**ნორმალური ფლორის მინიმალური დარღვევა.** ფაგის მაღალი სპეციფიურობის გამო, რომელიც მოიცავს ბაქტერიის მხოლოდ ერთ ან რამდენიმე შტამს, იგი იშვიათად აზიანებს არაპათოგენურ და ორგანიზმის ნორმალურ ფლორას (Gupta and Prasad, 2011; Skurnik et al., 2007).

**ანტიბიოტიკებთან ჯვარედინი რეზისტენტობის განვითარების არარსებობა.** იმის გამო, რომ ფაგები აინფიცირებენ და კლავენ ბაქტერიას ანტიბიოტიკებისაგან სრულიად განსხვავებული მექანიზმებით, სპეციფიური რეზისტენტობის განვითარება არ ურთიერთქმედებს ფაგების მიმართ რეზისტენტობაზე. აქედან გამომდინარე, შესაძლებელია ფაგების წარმატებით გამოყენება ანტიბიოტიკორეზისტენტულ ბაქტერიებთან ბრძოლაში (Górski et al., 2009; Gupta and Prasad, 2011; Mann, 2008).

**მოძიება მცირე დროში.** ბევრი პათოგენური ბაქტერიის შესაბამისი ფაგის პოვნა არ წარმოადგენს რთულ და ხანგრძლივ პროცესს. მიუხედავად იმისა, რომ მათი იზოლირება შესაძლოა შეფერხდეს რთულად კულტივირებადი შტამების გამო, პროცესი მაინც დაიჭერს ბევრად მცირე დროს ვიდრე ქიმიური ანტიბიოტიკის შექმნა (Clokier and Kropinski, 2009).

**მიწოდების უნივერსალურობა.** ფაგები, ისევე როგორც ანტიბიოტიკები, შესაძლოა გამოყენებულ იქნას სხვა ანტიბიოტიკებთან კომბინაციაში. ისინი ასევე რაწმოდგენენ უნივერსალურ სამკურნალო საშუალებას და შესაძლოა წარმოებულ იქნენ სითხის, კრემის, მყარი და სხვა ფორმების სახით. ასევე მნიშვნელოვანია მოქმედების სპექტრის გაზრდის მიზნით მათი ერთად გამოყენება ბაქტერიოფაგის კოქტეილების სახით (Goodridge, 2010; Kutateladze and Adamia, 2010; Kutter et al., 2010).

**ბაქტერიული ბიოფირის გასუფთავების შესაძლებლობა.** ცნობილია, რომ ბაქტერიული ბიოფირები ბევრად რეზისტენტულია ანტიბიოტიკოთერაპიის მიმართ. აღნიშნული პრობლემა განსაკუთრებით მწვავედ დგას თანამედროვე უროლოგიური

პაციენტების მკურნალობის საკითხში, რადგან მოშარდვის აქტის გაუარესების და განსაკუთრებით შარდის მწვავე შეკავების შემთხვევაში, აუცილებელი ხდება შარდის ბუშტის კათეტერიზაცია. კათეტერის ხანგრძლივი დროით დაყოვნება იწვევს მასზე ბაქტერიული ბიოფირის წარმოშობას, რომელიც ძალიან რთულად ექვემდებარება ანტიბიოტიკოთერაპიას, რაც, თავის მხრივ, დამატებით საფრთეს უქმნის პაციენტის ჯანმრთელობას (Jamal et al., 2018; Pelling et al., 2019). ფაგების გამოყენებამ აჩვენა უნარი გაასუფთაოს ზოგიერთი ბიოფირი, სავარაუდოდ ბაქტერიების ფენების თანდათანობითი ლიზისით (Abedon, 2011; Harper et al., 2014).

გარდა დადებითი სამედიცინო მხარეებისა, მნიშვნელოვანია უსაფრთხოებისა და ფინანსური ასპექტები. მაგალითად, ერთი დოზის ან შედარებით მცირე დოზის გამოყენების შესაძლებლობა, რომელიც ემყარება ზემოთხსენებულ ავტო „დოზირების“ და თვითგამრავლების შესაძლებლობებს. ერთი ბაქტერიის მოსაკლავად საკმარისია მხოლოდ ერთი ბაქტერიოფაგი.

ქიმიურად წარმოებული ანტიბიოტიკებისგან განსხვავებით, ბაქტერიოფაგი წარმოადგენს ნატურალურ პროდუქს, რომლებიც ბუნებრივი გარემოს განუყოფელი ნაწილია. მიუხედავად იმისა, რომ ბაქტერიოფაგის პრეპარატების წარმოების პროცესი ანტიბიოტიკების წარმოების პროცესის მსგავსია, ფაგების მოძიება (იზოლაცია) და დახარისხება წარმოადგენს გაცილებით ნაკლებ ხარჯიან პროცესს, რაც მნიშვნელოვანია ექონომიკური თვალსაზრისითაც (Kutter et al., 2010; Skurnik et al., 2007).

ბაქტერიოფაგის როგორც ანტიბაქტერიული აგენტის გამოყენებას ახლავს გარკვეული **შეზღუდვები**. ყველა ფაგს არ ახასიათებს პათოგენტთან შეღწევის და ბაქტერიის მოკვლის კარგი უნარი. ბაქტერიოფაგები წარმოადგენენ ცილოვან ცოცხალ ბიოლოგიურ აგენტებს, რომლებიც პოტენციურად ურთიერთქმედებენ ორგანიზმის იმუნურ სისტემასთან, შეუძლიათ აქტიურად გამრავლდნენ და განიცადონ ევოლუცია წამოების და გამოყენების პროცესში. მიუხედავად ამისა, სხვა ცოლოვანი კომპონენტის შემველი ანტიბაქტერიული პრეპარატების მსგავსად, როგორებიცაა ანტიბიოტიკები და ვაქცინები, მათი მოქმედების შედეგადაც შესაძლოა გამოთავისუფლდეს ბაქტერიული ტოქსინები ორგანიზმში (Loc-Carrillo and Abedon, 2011).

დასავლეთ ევროპის ქვეყნებში, ბაქტერიოფაგი გამოიყენება როგორც დამხმარე საშუალება საკვების დეზინფექციის პროცესში, თუმცა, როგორც სამკურნალო ანტიბაქტერიული საშუალება, იგი ჯერჯერობით არ არის ნებადართული (Pirnay et al., 2011). მიუხედავად ამისა, ექიმების ინტერესი ფაგოთერაპიის მიმართ სულ უფრო იზრდება, რასაც ადასტურებს მაღალი რეიტინგის სამეცნიერო ჟურნალებში ფაგოთერაპიით მკურნალობის წარმატებული შემთხვევების აღმწერი სტატიების რაოდენობის ზრდა. ასევე იზრდება გამოქვეყნებული სტატიების რაოდენობა ბაქტერიოფაგით მკურნალობის უსაფრთხოების შესახებ. აქედან გამომდინარე, სგი-ს ანტიბაქტერიულ მკურნალობაში ფაგოთერაპიის უსაფრთხოებისა და ეფექტურობის შესასწავლად აუცილებელია ჩატარდეს რანდომიზებული კლინიკური კვლევები.

**უროლოგიურ პრაქტიკაში ბაქტერიოფაგის გამოყენება** საქართველოში დაიწყო 1930 წლებიდან ბაქტერიოლოგ გიორგი ელიავასა და ალექსანდრე წულუკიძეს შორის თანამშრომლობით. აღნიშნული მეთოდის გამოყენება გაგრძელდა უროლოგიის ეროვნული ცენტრის (უეც) შემდგომ თაობაშიც.

ერთერთ პუბლიკაციაში აღწერილია 46 პაციენტის მკურნალობა ბაქტერიოფაგის კოქტეილის გამოყენებით. ძირითადად მკურნალობდნენ საშარდე გზების ქრონიკულ ბაქტერიულ ინფექციებს. მკურნალობა ტარდებოდა როგორც ადგილობრივად, მაგ. შარდის ბუშტის კათეტერის გამოყენებით (50 მლ 1-2 ჯერ დღეში), თირკმლის მენჯში შეყვანით (5-7 მლ), ჩირქოვან ჭრილობაზე (10-20 მლ), ისე პერორალურად (დღიური დოზა 100 მლ დაყოფილი რამდენიმე ულუფად). მკურნალობის ხანგრძლივობა შეადგენდა 7-10 დღეს. დადებითი შედეგები აღინიშნებოდა მკურნალობის დაწყებიდან 2-4 დღეში (Иммунпрепарат, 1998).

Khawaldeh და კოლეგების მიერ წარმატებით იქნა გამოყენებული ფაგოთერაპია პაციენტის სამკურნალოდ, რომელსაც აღნიშნებოდა სგი გამოწვეული ანტიბიოტიკორეზისტენტული *Pseudomonas aeruginosa*-ს მიერ, ედგა ორმხრივი შარდსაწვეთის სტენტები ჩატარებული რადიკალური ოპერაციის და სხივური თერაპიის შემდგომ. ფაგოთერაპიის პროცესში ბაქტერიოფაგის მიმართ რეზისტენტობა არ გამოვლენილა. ფაგის კონცენტრაცია ნარჩუნდებოდა

მკურნალობის პროცესში და მკვეთრად შემცირდა გამომწვევი პათოგენის შემცირების და გაქრობის შემდგომ (Khawaldeh et al., 2011).

Musin და კოლეგების მიერ ჩატარებულ კვლევაში აღწერილია ინფიცირებული საშარდე სისტემის კენჭების ენდოსკოპიური ლითოტრიფსიის გზით მოცილების შემდგომ მკურნალობის და პროფილაქტიკის შედეგები. კვლევა მოიცავდა 143 პაციენტს. პირველ საკვლევ ჯგუფში შემავალ 71 პაციენტს სტანდარტულ მკურნალობასთან ერთად, უტარდებოდათ ფაგოთერაპია პიო-ბაქტერიოფაგის გამოყენებით. 5-10 მლ ბაქტერიოფაგის პრეპარატი შეიყვანებოდა თირკმლის მენჯფიალოვან სისტემაში ურეთერორენოსკოპიის ჩატარებისას. ოპერაციამდე და პოსტოპერაციულად პიოფაქტერიოფაგი ასევე მიეწოდებოდათ პერორალურად 0.3 მლ კვ წონაზე, 3-ჯერ დღეში, 5-7 დღის მანძილზე. მეორე (საკონტროლო) ჯგუფში შემავალი პაციენტები ღებულობდნენ სტანდარტულ მკურნალობას, მათ შორის ანტიბიოტიკოთერაპიას. შარდის ბაქტერიოლოგიამ აჩვენა, რომ სგი გამოწვეული იყო *E. coli*-ს მიერ 24.6%, *Staphylococcus* – 21.9%, *Pseudomonas aeruginosa* – 15%, და *Enterococcus* – 10.9% შემთხვევაში, დანარჩენ პაციენტებში სგი-ის გამომწვევი სხვა ორგანიზმები იყო. ინფექციის სრული აღმოფხვრა ფაგოთერაპიის შემდგომ, აღინიშნა 67.6% შემთხვევაში, საკონტროლო ჯგუფის 56.9%-თან შედარებით. ნაწილობრივი შედეგი პირველ ჯგუფში მიღწეულ იქნა 2.8%-ში საკონტროლო ჯგუფში კი - 4.2%-ში. კოლონიზაცია აღინიშნა 5.5%-ში პირველი ჯგუფის შემთხვევაში და 5.6%-ში საკონტროლო ჯგუფში. შერეული ინფექციის დროს, მხოლოდ ერთი გამომწვევის აღმოფხვრა მოხდა პირველი ჯგუფის 7% შემთხვევაში და მეორე ჯგუფის 2.8%-ში. პირველ ჯგუფში არ დაფიქსირებულა პერსისტირებული სგი, მაშინ, როცა მეორე ჯგუფში იგი 6.9%-ში აღინიშნა (Мусин, 2008).

ორსულეებში სტაფილოკოკური, სტრეპტოკოკური და ნაწლავის ჩხრირის მიერ გამოწვეული პიელონეფრიტის მკურნალობისას ბაქტერიოფაგის გამოყენების შედეგები აღწერილია Ю. А. Захарова და კოლეგების მიერ გამოქვეყნებულ კვლევაში. პირველ ჯგუფში შეყვანილ 32 ორულ პაციენტს კომბინირებული მკურნალობა უტარდებოდა ბაქტერიოფაგის პრეპარატით 20 მლ 2-3 ჯერ დღეში, ჭამამდე და 5-10

მლ პრეპარატით გაჟღენთილი ტამპონის სახით ვაგინალურად, 40-60 წთ-ის განმავლობაში. კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ ბაქტერიოფაგით ნამკურნალევ ჯგუფში იზადებოდნენ უფრო ჯანმრთელი და მეტი წონის მქონე ახალშობილები (Захарова et al., 2013).

ვაგოთერაპიის გამოყენების სხვა წარმატებული მაგალითები წარმოდგენილია რიგ სტატიებსა და დისერტაციულ ნაშრომებში. Парфенюк Р. Л. აღწერს ვაგოთერაპიას სხვადასხვა უროლოგიური ინფექციების (პიელონეფრიტი, ცისტიტი, თირკმლის კენჭები, ქრონიკული პროსტატიტი) მქონე 107 პაციენტში (მათ შორის 15 ბავშვი). კვლევისას გამოყენებულ იქნა როგორც ცალკეული ბაქტერიოფაგები *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli*-ის წინააღმდეგ, ასევე ბაქტერიოფაგის კოქტეილი რომელიც მოიცავდა ყველა ზემოთ ჩამოთვლილი პათოგენის ფაგებს. ფაგის პრეპარატები მიეწოდებოდა პერორალურად 30 მლ 3-ჯერ დღეში. 77 პაციენტმა (აქედან 36-ს აღენიშნებოდა სადრენაჟო მილი, ხოლო 41 პაციენტი იყო დრენაჟის გარეშე) მიიღო მხოლოდ ბაქტერიოფაგი, ხოლო 30-მა პაციენტმა (ყველას აღენიშნებოდა დრენაჟი) მიიღო ბაქტერიოფაგი ანტიბიოტიკთან კომბინაციაში. კლინიკური ეფექტი აღინიშნა 79%-ში რომლებმაც მიიღეს ადაპტირებული კომერციული ბაქტერიოფაგის პრეპარატი. 2-4 დღის შემდგომ პაციენტებს აღენიშნათ გაუმჯობესება დიარეის, ტემპერატურის დაწვეის, ინტოქსიკაციის დონის დაწვეის, საჭმლის მონელების მხრივ. ბაქტერიოფაგის ეფექტურობა დადებითად ითვლებოდა, თუ შარდში პათოგენის ტიტრი დაიწევდა 3 ხარისხით, სრულად გაქრებოდა, ან ჩანაცვლდებოდა სხვა ბაქტერიული შტამით. ბაქტერიოფაგის მკურნალობის ეფექტი პირველ საკვლევ ჯგუფში (დრენაჟის გარეშე) იყო 85.3% და სადარი იყო პირველი საკონტროლო ჯგუფის ციპროფლოქსაცინით ანტიბიოტოთერაპიის შედეგებისა (88%), რომელიც კვლევის დროისათვის იყო უახლესი ანტიბაქტერიული პრეპარატი მოქმედების ფართო სპექტრით გრამ- და გრამ+ შამებზე. მეორე საკონტროლო ჯგუფში, რომელშიც პაციენტების მკურნალობა ტარდებოდა ტრადიციული ანტიბიოტიკებით (გენტამიცინი, ცეფაზოლინი და ა.შ.) კვლევის შედეგები იყო დაბალი და შეადგენდა 36.3% ( $p>0.05$ ).

მეორე და მესამე ექსპერიმენტულ ჯგუფებში (პაციენტები დრენაჟებით) ბაქტერიოფაგით და ბაქტერიოფაგის და ანტიბიოტიკის კომბინაციით, მკურნალობის ეფექტურობამ შეადგინა 77.8% და 73.4%, შესაბამისად ( $P < 0.05$ ), მაშინ როცა, საკონტროლო ჯგუფში, რომელშიც პაციენტებს დრენაჟებით მკურნალობა უტარდებოდათ მხოლოდ ანტიბიოტიკოთერაპიით, შედეგები იყო დაბალი და შეადგენდა 40%-ს ( $p < 0.05$ ).

ავტორებმა დაასკვნეს, რომ პერორალური ფაგოთერაპია დრენაჟის მქონე პაციენტებში სადარი იყო ბოლო თაობის ანტიბიოტიკოთერაპიისა. ადაპტირებული ბაქტერიოფაგით მკურნალობის ეფექტი *Pseudomonas aeruginosa*-ს წინააღმდეგ იყო 81%, *Escherichia coli*-ის და *Staphylococcus spp.* წინააღმდეგ 86-93%. აქედან გამომდინარე, კომერციულად გაყიდვადი ბაქტერიოფაგის პრეპარატების კონკრეტული შტამების წინააღმდეგ, ადაპტაციის პოტენციური იძლევა მკურნალობის შესაძლებლობების მნიშვნელოვან გაუმჯობესებას ანტიბიოტიკოთერაპიასთან შედარებით. ფაგოთერაპიის ეფექტურობის დამადასტურებელ კვლევებზე დაყრდნობით, ავტორმა შემოგვთავაზა ადაპტაციის პროცესის გამოყენება მიზანმიმართულად ნოზოკომური ინფექციების სამკურნალოდ.

ბოლო ათი წლის მანძილზე, საერთო ჯამში, ჩატარებულია სულ რამდენიმე რანდომიზებული კონტროლირებული კვლევა ფაგოთერაპიის ეფექტურობის შესახებ. 2016 წელს გამოქვეყნდა ბანგლადეშში ჩატარებული კვლევა, რომელშიც ფაგოთერაპია უტარდებოდათ მწვავე დიარეით დაავადებულ ბავშვებს. ასევე რანდომიზებული კვლევა ჩატარდა კანის დამწვრობით მიღებული ჭრილობების მკურნალობაზე ბაქტერიოფაგის კოქტეილის გამოყენებით, რომელიც გამოქვეყნდა 2019 წელს (Jault et al., 2019; Sarker et al., 2016).

დღეისათვის, მსოფლიო მასშტაბით, ანტიბიოტიკორეზისტენტობის საგანგაშო ზრდის დინამიკიდან გამომდინარე, უდიდესი მნიშვნელობა აქვს ბაქტერიულ ინფექციასთან საბრძოლველად ალტერნატიული სამკურნალო საშუალებების არსებობას. წარსულში ჩატარებული კვლევების და ერთეული სამკურნალო შემთხვევების პოზიტიური შედეგების მიუხედავად, ბაქტერიოფაგის ეფექტურობა და უსაფრთხოება საჭიროებს სიღრმისეულ შესწავლას თანამედროვე, მაღალი დონის

კლინიკური კვლევების საშუალებით. საჭიროა გაირკვეს ბაქტერიოფაგის გამოყენების საუკეთესო გზები და მეთოდები, რათა შეიქმნას მულტი-რეზისტენტული ბაქტერიული ინფექციების საწინააღმდეგო ბრძოლის ეფექტური მეთოდები.

### **3 კვლევის მასალა და მეთოდები**

კვლევის მეთოდოლოგია, დიზაინი და პროტოკოლი განხილულია უეც-ის ეთიკური კომიტეტის მიერ, რომლის თანხმობის შემდეგაც დაიწყო მისი ჩატარება.

ნაშრომი წარმოადგენს სამ ეტაპიან კვლევას და დამყარებულია მულტიცენტრული, ორმაგად ბრმა, რანდომიზირებული, პლაცებოთი კონტროლირებული კლინიკური კვლევის შედეგების ანალიზზე.

კვლევის პირველი ეტაპი მოიცავდა საკვლევ პოპულაციაში შარდის მიკროფლორის შესწავლას და უროპათოგენურ ფლორაზე პრეპარატ პიო-ბაქტერიოფაგის ლიზისური აქტივობის ანალიზს, მისი საწყისი (ადაპტაციამდელი) ეფექტურობის განსაზღვრის და კვლევის შემდგომი ეტაპების დაგეგმვის მიზნით.

მეორე ეტაპზე ჩატარდა ბაქტერიოფაგის კოქტეილის ადაპტაციის ციკლი უროპათოგენური ფლორის მიმართ მისი ლიზისური ეფექტურობის გაზრდის მიზნით. ასევე, საპილოტე კვლევის ფარგლებში, ღია წესით, პაციენტთა მცირე ჯგუფში, ჩატარდა ანტიბაქტერიული მკურნალობა პიო-ბაქტერიოფაგის კოქტეილის გამოყენებით.

მესამე ეტაპი წარმოადგენს პროსპექტულ, ორმაგად ბრმა, რანდომიზებულ, პლაცებოთი კონტროლირებულ კლინიკურ კვლევას, რომლის დროსაც, სგი-ს მქონე პაციენტებს, პკგ-ის დიგნოზის გამო წარმოებული პროსტატის ტურ-ის შემდგომ, ჩაუტარდათ ანტიბაქტერიული მკურნალობა პიო-ბაქტერიოფაგის, ანტიბიოტიკის, ან პლაცებოს გამოყენებით.

#### **3.1 პირველი ეტაპი - ბაქტერიოფაგის ლიზისური აქტივობის შესწავლა.**

2012 წლის თებერვლიდან 2013 წლის იანვრის ჩათვლით, 50 პაციენტს (22 ქალი და 28 კაცი) ქვემო საშარდე გზების ნეიროგენული დისფუნქციით, რომლებსაც აღენიშნებოდათ სგი-ის კლინიკური ნიშნები, ჩაუტარდათ შარდის



ბაქტერიოლოგიური კვლევა. ნიმუშების დამუშავების შედეგად, მიღებულ იქნა 41 *E. coli* და 9 *K. Pneumoniae* შტამის კულტურა. შარდის ნიმუშის აღება ხდებოდა სტერილური კათეტერიზაციით, ბალგრისტის საუნივერსიტეტო კლინიკაში, და მაქსიმუმ 16 საათის განმავლობაში იგზავნებოდა ციურიხის უნივერსიტეტის მიკრობიოლოგიის ლაბორატორიაში. აღნიშნულ პაციენტებს შარდის ნიმუშის აღებამდე 4 კვირის მანძილზე არ ჰქონდათ ჩატარებული ანტიბიოტიკოთერაპია. პაციენტების საშუალო ასაკი შეადგენდა  $55 \pm 18$  წელს. ქვემო საშარდე გზების დისფუნქციის მიზეზი 38 (76%) შემთხვევაში იყო ზურგის ტვინის დაზიანება, 8 (16%) შემთხვევაში გაფანტული სკლეროზი და 4 (8%) შემთხვევაში - ზურგის ტვინის სტენოზი. აღნიშნული 50 პაციენტიდან 34 (68%) იტარებდა ასეპტიკურ თვითკათეტერიზაციას, 12 (24%) პაციენტს ედგა შარდის ბუშტის კათეტერი (ტრანსურეთრული  $n=4$ , სუპრაპუბიკული  $n=8$ ) და 4 (16%) პაციენტი შარდავდა სპონტანურად.

შარდის დათესვა ხდებოდა: ცხვრის სისხლის აგარზე (COS, bioMérieux, საფრანგეთი); ცხვრის აგარზე კოლისტინით და ნალიდრიქსინის მქავეთ (NCA, bioMérieux); და ქრომოგენურ აგარზე (Uriselect 4, Bio-Rad, საფრანგეთი). იზოლირებული ბაქტერიის ინდეტიფიკაცია წარმოებდა სტანდარტული პროცედურის მიხედვით. მგრძობელობის დადგენა ხდებოდა ანტიმიკრობული მგრძობელობის ტესტირების ევროპული კომიტეტის რეკომენდაციების (EUCAST ვერსია 3.1, 2013 წ.; [www.eucast.org](http://www.eucast.org)) შესაბამისად. შტამები ინახებოდა უცხიმო რძის კონტეინერში  $-70^{\circ}\text{C}$  ტემპერატურაზე. საქართველოში გამოგზავნამდე, ხდებოდა იზოლირებული შტამების ქვე-კულტურის წარმოება და მათი გადატანა Amies სატრანსპორტო აგარზე (Copan, ბრეშა, იტალია).

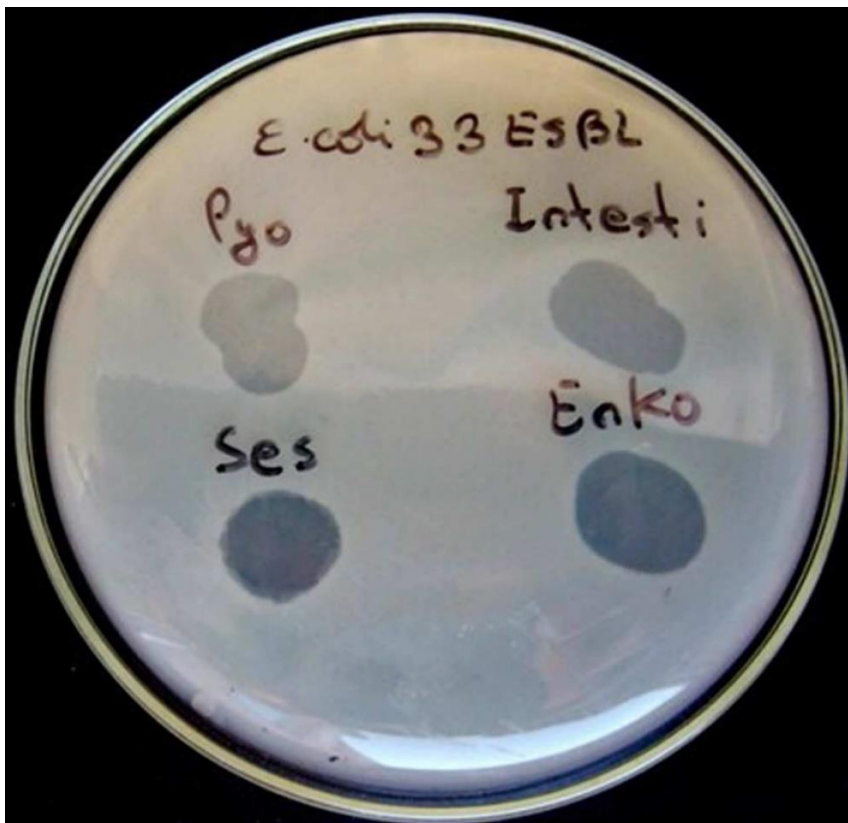
შეგროვებული ბაქტერიების შტამების ლიზისის ეფექტურობის კვლევის მიზნით, გამოყენებულ იქნა საქართველოში დღეისათვის რეგისტრირებული ოთხი კომერციული პრეპარატი (პიო-, ინტესტი-, სეს- და ენკო ბაქტერიოფაგი), ასევე გ. ელიავას სახელობის ბაქტერიოფაგის, მიკრობიოლოგიისა და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტის კოლექციაში არსებული 29 *E. coli* და 10 *K. pneumoniae* ბაქტერიოფაგის ხაზები/კლონები.

ოთხი კომერციული პრეპარატის შემადგენლობაში შესული ბაქტერიოფაგები დაითესა ბაქტერიების შტამების პრეპარატებზე, შემდგომ ჩატარდა მათი ტიტრის განზღვრა აპელმანის მეთოდით ყველა იმ ინდივიდუალურ შტამებზე, რომლებიც გამოყენებულ იქნა მანამდე ფაგების მულტიპლიკაციის მიზნით (Appelmans, 1921).

ბაქტერიოფაგები შეირჩა მათი უნარით ემოქმედათ დღეისათვის საქართველოში გავრცელებული პათოგენების შტამებზე, როგორცაა: *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Staphylococcus* spp., *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Enterococcus* spp., და *Proteus* spp.

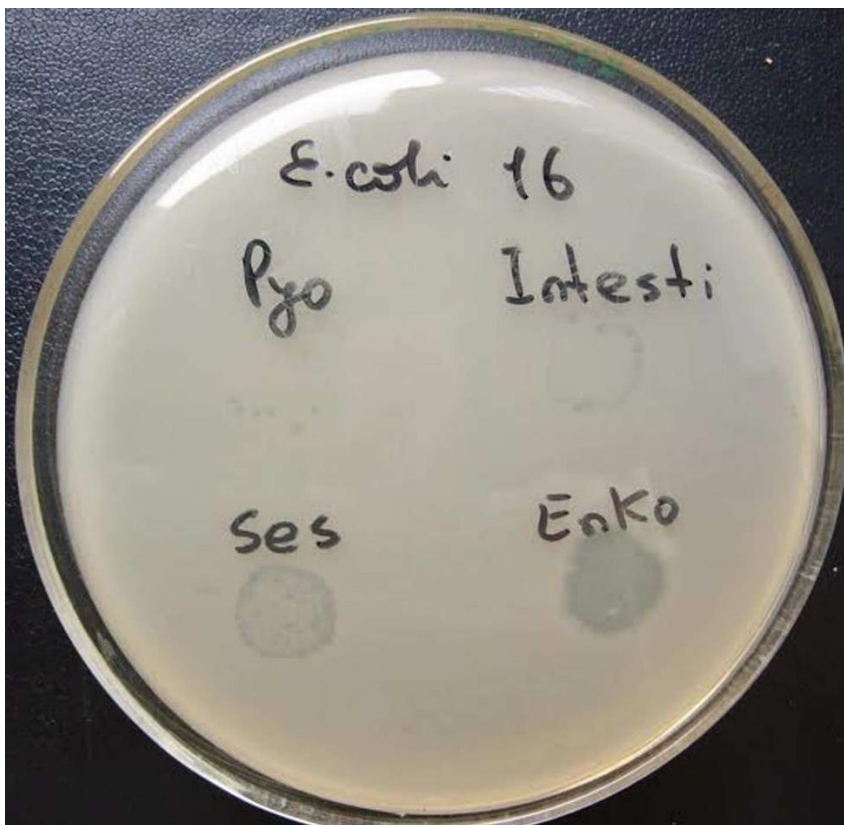
მგრძობელობაზე ტესტირება ჩატარდა spot test მეთოდით (CRAIGIE and YEN, 1938), შემდგომ მოდიფიცირებული ტექნიკით ცალკეული შტამის მიხედვით (Felix, 1956; Felix and Callow, 1943).

**სურათი 2 - *Escherichia coli* შტამი #33.** სურათი გვიჩვენებს Pyo და Intesti ფაგების არეში კულტურების ნაწილობრივ ზრდას და Ses (Intermediate – I) და Enko ფაგების არეში შტამის სრულ ლიზის (Sensitive – S) . ყველა შედეგი დადებითია.

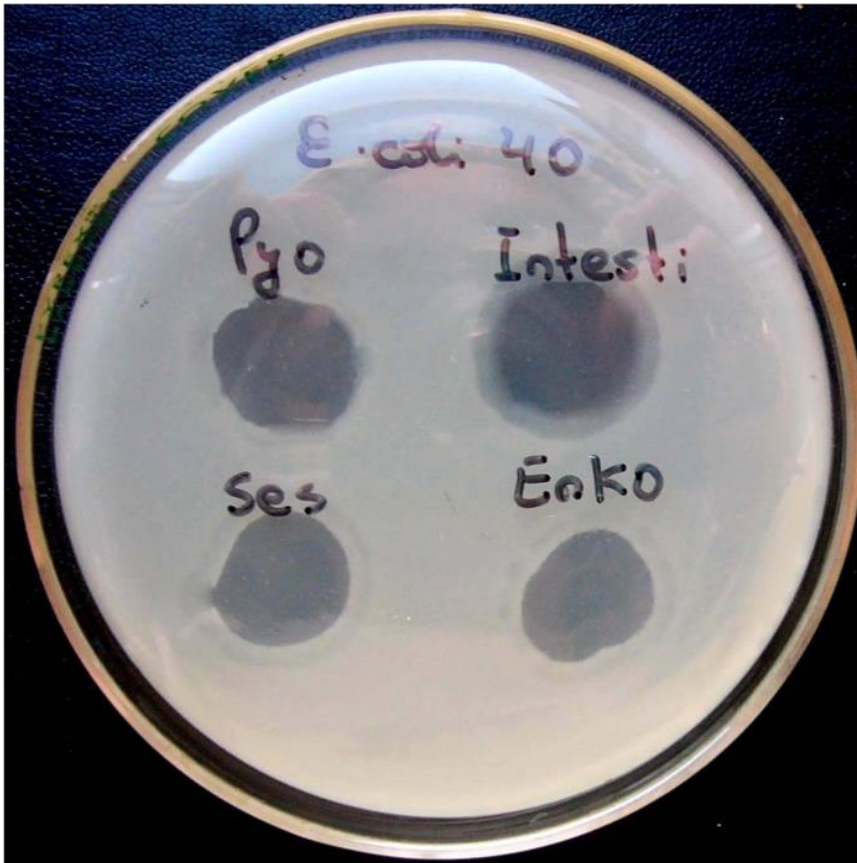


კვლევის მთავარ მიზანს წარმოადგენდა ფაგის ლიზისური აქტივობის შეფასება, რომელიც იდენტიფიცირდება ბაქტერიის ლიზისის შედეგად დატოვებული კვალის მორფოლოგიით. როგორც წესი, სუფთა ზონები განსხვავდება ინტენსივობით და სტრუქტურით (სურათი 2, 3 და 4).

**სურათი 3. *E. coli* შტამი #16.** ნაჩვენებია ფაგის ერთეული კოლონიების ზრდა Pyo და Intesti ბაქტერიოფაგების არეში, რაც ჩვენს კვლევაში ჩათვლილი იყო როგორც უარყოფითი შედეგი (Resistant – R) და მეორე ხარისხის ნაწილობრივი ზრდა Ses და Enko ბაქტერიოფაგების მოქემდების არეში (Intermediate – I) .



სურათი 4 - *E. coli* შტამი # 40 ბაქტერიოფაგის მიერ ბაქტერიული კულტურის ლიზისის სხვადასხვა ხარისხი. Pyo და Intesti ბაქტერიოფაგების არეში სრული ლიზისი აღინიშნება (Sensitive- S), ხოლო Ses და Enko ბაქტერიოფაგების მოქმედების არეში - საშუალო (Intermediate -I). ყველა შედეგი დადებითია, თუმცა ხარისხობრივად განსხვავებულია.



აღნიშნული კვლევის ფაზა წინ უძღოდა ბაქტერიოფაგის შემდგომი ადაპტაციის ცილების და პაციენტთა მკურნალობის ეტაპის დაგეგმვას.

### 3.2 მეორე ეტაპი - ფაგის ადაპტაცია და მკურნალობის საწყისი ეტაპი

უროპათოგენებზე ზემოქმედების მიზნით, კვლევაში გამოყენებულ იქნა პრეპარატი „პიობაქტერიოფაგი“, რომელიც რეგისტრირებულია სსიპ სამედიცინო და ფარმაცევტული საქმიანობის რეგულირების სააგენტოს მიერ, განეკუთვნება III ჯგუფს და დღეისათვის გაიცემა რეცეპტის გარეშე. გარდა ამისა, ამ პრეპარატზე ჩვენი ყურადღება შეჩერდა შემდეგი დამატებითი გარემოებების გამო: პრეპარატი

უსაფრთხოდ გამოიყენება 50 წლის მანძილზე რაიმე მნიშვნელოვანი გვერდითი მოვლენების გარეშე. პიოფაგის კოქტილში შემავალი ყველა ბაქტერიოფაგი წარმოადგენს ლიზისურ ფაგებს, განსხვავებით ლიზოგენური ბაქტერიოფაგებისგან, მათ აქვთ თვისება შეუერთდნენ და დარჩნენ ბაქტერიულ გენომში (სურათი 5).

**სურათი 5.** - კომერციული პრეპარატი „პიო-ბაქტერიოფაგი“ (ელიავას ბიო-პრეპარატები, თბილისი, საქართველო)



აღნიშნული პრეპარატი წარმოადგენს კოქტილს, რომელიც შეიცავს ბაქტერიოფაგის შტამებს. პრეპარატში შემავალი შტამები მოქმედებს უროპათოგენების რამდენიმე სახეობაზე, კერძოდ: *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Streptococcus spp.* D

ჯგუფის სტრუქტოკოკი, რომელსაც დღეისათვის ჰქვია *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, და *Proteus spp.* (Chanishvili, 2012). მსოფლიოში მიღებული პრაქტიკის შესაბამისად, გიორგი ელიავას სახელობის ბაქტერიოფაგიის, მიკრობიოლოგიისა და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტში, მუდმივად მიმდინარეობს ბაქტერიოფაგის კოქტეილების ადაპტაცია, მათ შორის პიო-ბაქტერიოფაგის პრეპარატში შემავალი შტამების განახლება (Kutter et al., 2010; McCallin et al., 2018; Villarroel et al., 2017). ისევე როგორც წინა კვლევაში, აქაც გამოვიყენეთ ეს პროცესი, რათა გაგვეუმჯობესებინა კოქტეილის ეფექტურობა და მოქმედების სპექტრი იმ ბაქტერიების მიმართ, რომლებმაც დასაწყისში აჩვენეს საშუალო ან სრული რეზისტენტობა პრეპარატის მიმართ (Sybesma et al., 2016).

აღნიშნული მეთოდი, ბაქტერიოფაგის ტიტრაციის პროტოკოლზეა დამყარებული (Appelmans, 1921), რა დროსაც შეირჩევა ე.წ. H-მუტანტები რომლებსაც უფრო ძლიერი და ფართო ზემოქმედება ახასიათებთ გამომწვევზე (Merabishvili et al., 2018). იგი მსგავსია მეთოდისა, როდესაც დგინდება ანტიბიოტიკის მინიმალურად ეფექტური კონცენტრაცია (Levison and Levison, 2009). Appelmans-ის მეთოდი გულისხმობს ბაქტერიოფაგის შემცველი სითხის ტიტრაციას და ადგენს ბაქტერიოფაგების იმ მინიმალურ კონცენტრაციას, რომელიც აღწევს ბაქტერიოფაგის მიმართ რეზისტენტული შტამების შემცველი სითხის ოპტიკურ გამჭვირვალობას 24-72 საათის მანძილზე. ბაქტერიოფაგის მაქსიმალურად მცირე კონცენტრატის აღნიშნული განზავება, ე.წ. წყვეტის წერტილი, განისაზღვრება უარყოფითი ციფრებით. თუ ბაქტერიოფაგის საწყისი ტიტრი იყო  $10^{-1}$ , შემდგომი განზავებით შესაძლოა გახდეს  $10^{-2}$  ან  $10^{-3}$ , რაც მიუთითებს, რომ უფრო მეტად აქტიური ბაქტერიოფაგები ახდენენ ბაქტერიების მოკვლას და შესაბამისად, ტესტირებული ბაქტერია გახდა ნაკლებად რეზისტენტული ადაპტირებული ბაქტერიოფაგების მიმართ.

ბაქტერიოფაგის შემდგომი ტიტრაცია განისაზღვრება ორი მეთოდის გამოყენებით: სითხეში ტიტრაციით (Appelmans, 1921) და ორმაგი აგარის მეთოდის გამოყენებით (Gratia, 1936). ტიტრაცია ტარდება ბაქტერიის სტანდარტულ კულტურაზე პიო-ბაქტერიოფაგში შემავალი თითოეული კომპონენტისათვის. ასე

მაგ.: *E. coli*-ის ბაქტერიოფაგების ტიტრი განისაზღვრება სტანდარტულ *E. coli*-ს შტამებზე; სტაფილოკოკის კომპონენტის ტიტრი განისაზღვრება სტანდარტული სტაფილოკოკის შტამების შემცველ ნიადაგზე, და ა. შ. ამრიგად, ბაქტერიოფაგის ტიტრის მაჩვენებლები შეიძლება იყოს  $10^7$ - $10^9$  კოლონიის წარმომქმნელი ერთეული ერთ მილილიტრში - კწე/მლ-ში (pfu/mL). თუმცა, ცალკეული ბაქტერიოფაგების (ადაპტირებული) კლონების ტიტრი ხშირად განსხვავდება ერთმანეთისგან (McCallin et al., 2018).

### მგრძნობელობის ტესტები და მიკრობიოლოგიური მონაცემები

კვლევის პირველი ფაზის დროს შარდის ნიმუშები თავსდებოდა ქრომოგენულ Uriselect™4 ნიადაგზე (Bio-Rad Laboratories, Marnes-la-Coquette, საფრანგეთი) უროპათოგენული მიკროორგანიზმების რაოდენობრივი და ხარისხობრივი შეფასებისთვის. შარდის ბაქტერიული კულტურებს შემდგომი მიკროსკოპული კვლევით დგინდებოდა მათი გრამ-კუთვნილება და მოფროლოგიური თავისებურებები. ანტიბიოტიკის და ბაქტერიოფაგის მიმართ რეზისტენტობის განსაზღვრის ტესტები ჩატარდა ყველა ბაქტერიული კულტურის მიმართ. ბაქტერიოფაგისადმი პოტენციურად მგრძნობიარე უროპათოგენის (*S. aureus*, *E. coli*, *Streptococcus spp.*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*) ზრდის შემთხვევაში, შარდის კულტურა იგზავნებოდა ებმვი-ში ბაქტერიოფაგისადმი სენსიტიურობის შემდგომი კვლევისათვის სადაც ტარდებოდა შარდის ნიმუშების რე-კულტივირება და ბაქტერიების განმეორებითი იდენტიფიცირება. იგივე კულტურის მიღებისთანავე, ტარდებოდა ბაქტერიის სენსიტიურობის სკრინინგის პროცესი, რომელიც გამოყენებულ იქნა კვლევის პირველი ეტაპის დროს (Sybesma et al., 2016).

ინ-ვიტრო კვლევისას, პეტრის ფინჯანში მკვეთრად გამოხატული ლიზისის პროცესის არსებობის შემთხვევაში, შედეგი კვალიფიცირდებოდა როგორც სენსიტიური პასუხი (იხ. სურათი 2, 3 და 4). საშუალო და რეზისტენტული შედეგების შემთხვევაში შტამები გამოიყენებოდა შემდგომი ადაპტაციის პროცესისთვის. სენსიტიური შემთხვევისთვის პიო-ბაქტერიოფაგის პრეპარატი იგზავნებოდა უეც-ში პაციენტის

მკურნალობის დასაწყებად. ტურ-ის შემდგომ მეშვიდე დღეს, კვლავ გროვდებოდა შარდის ნიმუშები და ტარდებოდა განმეორებითი კულტივაციის პროცესი.

### პაციენტების ინტრავენიკალური მკურნალობა ბაქტერიოფაგით

2016 წლის სექტემბრიდან 130 პაციენტს, რომლებიც მზადდებოდნენ პროსტატის ტრანსურეტრული რეზექციისათვის უროლოგიის ეროვნულ ცენტრში, ჩაუტარდათ სკრინინგი კვლევაში ჩართვის მიზნით (Leitner et al., 2017). კვლევაში ჩართული ყველა პაციენტი გაეცნო ინფორმირებული თანხმობის ფორმას და ხელმოწერით დაადასტურა კვლევაში მონაწილეობა.

პირველ ფაზაში, შეგროვდა შარდის კულტურა ბაქტერიოლოგიური კვლევისათვის. შარდი აღებულ იქნა: მოშარდვისას ნაკადის შუა ულუფის სახით; ურეტრული, ან ბოქვენზედა კათეტერიდან. აღნიშნული 130 პაციენტიდან 118 (91%) შემთხვევაში აღინიშნა სასურველი პათოგენური კულტურის ზრდა: *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*) ტიტრით  $\geq 10^4$  კწე/მლ. იზოლირებულ კულტურებს ჩაუტარდა ბაქტერიოფაგის მიმართ *in vitro* მგრძობელობის ტესტები კომერციულად ხელმისაწვდომი „პიო-ბაქტერიოფაგის“ პრეპარატის გამოყენებით (Eliava BioPreparations Ltd., თბილისი, საქართველო).

ცხრა პაციენტს რომლებსაც აღინიშნათ ბაქტერიოფაგის კოქტეილის მიმართ მგრძობიარე ინფექცია, ჩაუტარდა მკურნალობა ღია, არადაფარული მეთოდით. კვლევიდან გამორიცხვის კრიტერიუმები იყო: სიმპტომური სგი, პიო-ბაქტერიოფაგის მიმართ რეზისტენტული მიკროორგანიზმის არსებობა, და 18 წელზე დაბალი ასაკი. ოპერაციამდე შეგროვდა ინფორმაცია პსა-ის, სპსჯ-ის, მოშარდვის მაქსიმალური სიჩქარის და ნარჩენი შარდის მოცულობის შესახებ. რეზეცირებული პროსტატის ქსოვილები შესწავლილ იქნა ჰისტოლოგიურად. შარდის განმეორებითი ბაქტერიოლოგიური კვლევა ჩატარდა ოპერაციიდან მე-7 დღეს, ხოლო გვერდითი მოვლენების არსებობის შემთხვევაში - იმავე დღეს. შედარდა შარდის პათოგენური ფლორის ტიტრის მაჩვენებლები მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდგომ.

კვლევაში ჩართულ პაციენტებში დაგეგმილი პროსტატის ტურ ტარდებოდა ქირურგიული პრაქტიკის მიღებული სტანდარტების მიხედვით, მონოპოლარული



ინსტრუმენტების გამოყენებით (May and Hartung, 2006). დაბალი წნევის ირიგაციის შექმნისთვის, ყველა პაციენტში, ინტრაოპერაციულად, მოთავსდა ბოქვენზედა კათეტერი. ოპერაციის შემდგომ, შარდის ბუშტის ირიგაციისთვის გამოყენებულ იქნა ბოქვენზედა და ურეთრული კათეტერები. ტრანსურეთრული კათეტერი ამოღებულ იქნა 24-48 საათში. ბოქვენზედა კათეტერი ნარჩუნდებოდა 7 დღის მანძილზე პიო-ბაქტერიოფაგის პრეპარატის შეყვანის მიზნით. პიო-ბაქტერიოფაგის პრეპარატის შეყვანა წარმოებდა ექიმის, ან ექთნის მიერ, ორჯერ დღეში (8:00 და 20:00 სთ-ზე), შვიდი დღის მანძილზე, მეორე პოსტოპერაციული დღიდან. გამოიყენებოდა 20 მლ სამკურნალო პრეპარატი, რომელიც შეყვანის შემდგომ შარდის ბუშტში რჩებოდა 30-60 წუთის მანძილზე.

პაციენტების საშუალო ასაკი იყო  $69 \pm 12$  წელი (56-85 წელი). სპსჯ-ის კითხვარმა გამოავლინა საშუალო და ძლიერი ქსტ სიმპტომების არსებობა (საშუალო სპსჯ  $20 \pm 2$  (მინ-მაქს.: 18-24)). პროსტატის საშუალო ზომა იყო  $77 \pm 37$  სმ<sup>3</sup> (მინ-მაქს.: 29-140 სმ<sup>3</sup>), ყველა პსა ციფრები იყო არაპათოლოგიურ ფარლებში (მინ-მაქს.: 0.3-3.2 მკგ/ლ). მოშარდვის მაქსიმალური სიჩქარის საშუალო მაჩვენებელი იყო  $11 \pm 3$  მლ/წმ (მინ-მაქს.: 8-14 მლ/წმ). მოშარდვის შემდგომი ნარჩენი შარდის საშუალო მაჩვენებელი იყო  $80 \pm 100$  მლ. (მინ-მაქს.: 0-220 მლ) ორ პაციენტს (22%) ოპერაციამდე აღენიშნებოდა ურეთრული კათეტერი. ოპერაციის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 48 წუთი (მინ-მაქს.: 38-65 წთ).

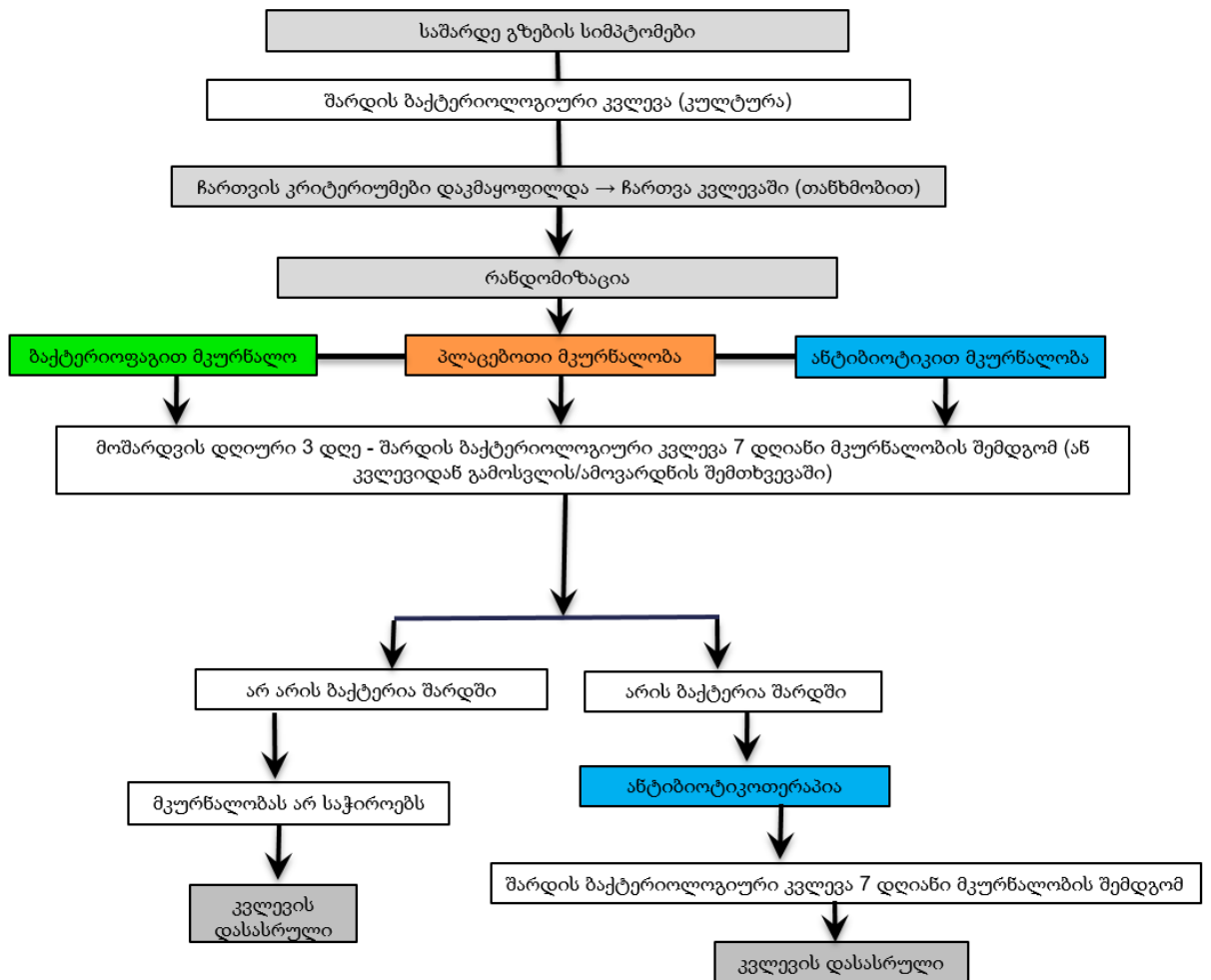
### 3.3 მესამე ეტაპი - რანდომიზებული კლინიკური კვლევა

კვლევის მესამე ეტაპზე ჩატარდა ორგმაგად ბრმა, რანდომიზებული, პლაცებოთი კონტროლირული კლინიკური, კვლევა. კვლევაში ჩაერთვნენ პაციენტები, რომელთაც პკგ-ის კლინიკური დიაგნოზით უნდა ჩატარებოდათ ოპერაციული მკურნალობა - პროსტატის ტური. პაციენტთან დაკავშირებული ყველა პროცედურა, მანიპულაცია და ოპერაცია ჩატარდა ლ. მანაგაძის უროლოგიის ეროვნულ ცენტრში, თბილისი, საქართველო. ბაქტერიოფაგის მომზადება, პიო-ბაქტერიოფაგის და ბაქტერიოფაგის მგრძნობელობის ტესტირება ჩატარდა გ. ელიავას სახელობის ბაქტერიოფაგის,

მიკრობიოლოგიისა და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტში (ებმვი), თბილისი, საქართველო.

ყველა პაციენტს მიეწოდა სრული წერილობითი ინფორმაცია კვლევის და მკურნალობის პროცედურის შესახებ. ყველა პაციენტისგან, რომლებიც ჩაერთვნენ კვლევაში, აღებულ იქნა წერილობითი ინფორმირებული თანხმობა. კვლევის პროტოკოლი დამტკიცდა დაწესებულების ეთიკური კომისიის მიერ, როგორც როგორც კარგი კლინიკური პრაქტიკის საერთაშორისო გაიდლაინებთან და ჰელსინკის დეკლარაციასთან შესაბამისობაში მყოფი. (ICH.org, n.d.; WMA, n.d.)

დიაგრამა 5 - რანდომიზებული კვლევის მკურნალობის სექმა



კვლევის მიმდინარეობის სტანდარტიზებისთვის დასახულ იქნა მკურნალობის სქემა. კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმების დაკმაყოფილების და ინფორმირებული თანხმობის შემდგომ, პაციენტები ნაწილდებოდნენ სამ ჯგუფში. ჯგუფის შესაბამისი მკურნალობის კურსის ჩატარების შემდგომ, შარდის განმეორებითი ბაქტერიოლოგიური კვლევის შედეგები მიხედვით, სტერილური შარდის მქონე პაციენტებისათვის კვლევა სრულდებოდა, ხოლო პოზიტიური კულტურის მქონე პაციენტებს უტარდებოდათ მიღებული სამედიცინო სტანდარტის შესაბამისი ანტიბაქტერიული მკურნალობა შარდის სტერილობის მიღწევამდე, რის შემდეგაც კვლევა ითვლებოდა დასრულებულად (დიაგრამა 5).

### ჩართვის კრიტერიუმები

წინასწარ განისაზღვრა პაციენტთა კვლევაში ჩართვის და გამორიცხვის კრიტერიუმები. კვლევაში ჩაერთვნენ მამაკაცები (18 წელზე მეტი ასაკის), რომელთაც დადგენილი ჰქონდათ პკგ-ს დიაგნოზი და მზადდებოდნენ ოპერაციული მკურნალობის - პროსტატის ტურის ჩასატარებლად. მათ ასევე აღენიშნებოდათ არასისტემური, ტემპერატურის გარეშე მიმდინარე სგი (მათ შორის კათეტერთან ასოცირებული), დადგენილი როგორც შარდში არსებული უროპათოგენური ბაქტერიების  $>10^4$  კოლონია/მლ-ში და შესაძლო თანმხლები სიმპტომები, როგორცაა: მოშარდვის იმპერატიული მოტივაციები და შეუკავებლობა, გახშირებული შარდვა, ნიქტურია, და სხვა. შარდში აღმოჩენილი უროპათოგენთა ყველა ნაირსახეობა იყო პიობაქტერიოფაგის კოქტეილში შემავალი ფაგების მოქმედების არეალის შესაბამისი (*Enterococcus spp*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus spp* და *Streptococcus spp*) და *in vitro* კვლევისას იჩენდა მგრძობელობას აღნიშნული პრეპარატის მიმართ. პაციენტები, რომელთაც აღენიშნათ სხვა უროპათოგენების ზრდა, როგორცაა მაგ. *Klebsiella spp*, არ ერთვებოდნენ კვლევაში. შესაძლო ხშირი და მნიშვნელოვანი გართულებების თავიდან აცილების მიზნით, ნაცვლად პიობაქტერიოფაგით სისტემური თერაპიისა, შეირჩა პრეპარატის ინტრავენოზული შეყვანის მეთოდი. ამ არჩევანზე იმოქმედა ტრანსურეტრული რეზიქციის ჩატარებისას არსებულმა პრაქტიკამ, ბოქვენზედა და ურეტრული

კათეტერების გამოყენებისა პოსტოპერაციულ პერიოდში შარდის ბუშტის ირიგაციის მიზნით.

### **გამორიცხვის კრიტერიუმები**

პაციენტები სისტემური ინფექციის სიმპტომებით როგორცაა: სხეულის ტემპერატურა  $>38^{\circ}\text{C}$  შემცირებითა და კანკალით, ზოგადი სისუსტე, ანთებითი მარკერების მომატებული ციფრები (C-რეაქტიული ცილა  $>100$  მგ/ლ), მწვავე პროსტატიტი, ან სხვა მწვავედ პროგრესირებადი დაავადება, კვლევაში არ ირთვებოდნენ. კვლევაში არ ირთვებოდნენ ასევე, სიცოცხლისთვის საშიში დაავადებების (ფილტვების, გულ-სისხლძარღვთა, და სხვა) მქონე პაციენტები. გამორიცხვის კრიტერიუმებში შედიოდა ასევე, თანმხლები სოკოვანი სგი, ან ბოლო 7 დღის მანძილზე ჩატარებული ანტიბიოტიკოთერაპია.

### **რანდომიზაცია და ჯგუფების შენიღბვა**

კვლევის მიმდინარეობისას მოხდა პაციენტების გადანაწილება საკვლევ ჯგუფებში ბლოკური რანდომიზაციის წესით, 1:1:1 პროპორციით. პიოზაქტერიოფაგი და პლაცებო ინიშნებოდა ბრმა წესით, ხოლო ანტიბიოტიკოთერაპია ტარდებოდა ღია წესით, რადგან სამკურნალო პრეპარატის (ანტიბიოტიკი) გამოყენების სპეციფიკიდან გამომდინარე, ვერ მოხერხდა მისი ბრმად დანიშვნა.

რანდომიზაციის თანმიმდევრობა გენერირებულ იქნა სტატისტიკური პროგრამული უზრუნველყოფის Stata-ს “randomize” ფუნქციის გამოყენებით. პაციენტებს მიენიჭა შესაბამისი ჯგუფი რანდომიზაციის ალგორითმზე დაყრდნობით, ებმვი-ის ორი თანამშრომლის მიერ. პიოფაგი და პლაცებო პრეპარატები მზადდებოდა იდენტურ სინჯარებში და მიეწოდებოდა უეც-ს. ანტიბიოტიკის ჯგუფში შესულ პაციენტებზე ინფორმაცია მიეწოდებოდა კლინიკის შესაბამის კვალიფიციურ მედპერსონალს. დანარჩენ ჯგუფებში შემავალი მკურნალობის პრეპარატები, პიოფაგი და პლაცებო, შენიღბული რჩებოდა მკვლევარის, კლინიკის მედპერსონალის და სამეთვალყურეო ჯგუფისთვის. სპონსორების, სტატისტიკოსების და მიკრობიოლოგებისთვის, რომლებიც ახდენდნენ ლაბორატორიულ გამოკვლევებს

მკურნალობის დაწყებისა და დასრულებისას, ასევე დახურული იყო ინფორმაცია პაციენტთა მკურნალობის სამივე ჯგუფის შესახებ.

### მკურნალობის პროცესი

პაციენტებს უტარდებოდათ შარდის ბაქტერიოლოგიური კვლევა უროპათოგენური ბაქტერიების, მათი კონცენტრაციისა და ანტიბიოტიკორეზისტენტობის განსაზღვრა. ამ მიზნით გამოიყენებოდა ქრომოგენური UriSelect 4 ნიადაგი (BioRad Laboratories, Marnes-la-Coquette, საფრანგეთი). პოზიტიურ შარდის კულტურები იღებებოდა გრამის წესით ხოლო ამოთესილი ბაქტერიები ფასდებოდა მოფროლოგიურად. პიოფაგის პოტენციურად სამიზნე პათოგენის აღმოჩენის შემთხვევაში, შარდის კულტურა იგზავნებოდა ინ-ვიტრო მგრძნობელობის ტესტის ჩასატარებლად. აღნიშნული ფასდებოდა კოქტეილის მიერ ბაქტერიის უჯრედული ლიზისის ტესტით (Sybesma et al., 2016). იმ შემთხვევაში, თუ 24 საათში ინ-ვიტრო მგრძნობელობის ტესტი აჩვენებდა დადებით შედეგს, პაციენტები რანდომიზაციის პრინციპით თავსდებოდნენ შესაბამის საკვლევ ჯგუფებში.

სგი-ის მკურნალობისათვის გამოიყენებოდა პიო-ბაქტერიოფაგის კოქტეილი, რომელიც მოიცავს გამომწვევი ბაქტერიების ფართო სპექტრს (საქართველოს ფარმაცევტული პროდუქტის რეგისტრაციის ნომერი R-022600), რომელიც იწარმოება ელიავა ბიოპრეპარატების (თბილისი, საქართველო) მიერ და იყიდება საქართველოს სააფთიაქო ქსელში.

პიოფაგი შედგება მრავალი ბაქტერიოფაგისგან, რომლებიც აქტიურია ბაქტერიების გარკვეული სპექტრის მიმართ. იგი მოიცავს ძირითად უროპათოგენებს, როგორცაა: *E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *S. aureus*, *Streptococcus spp.* (*Enterococcus spp.* ჩათვლით, რომელიც აღინიშნებოდა როგორც *Streptococcus* ჯგუფი D). მისი მინიმალური ტიტრი შეადგენს  $10^4$  კწე/მილილიტრზე სტრეპტოკოკური ბაქტერიოფაგებისათვის და  $10^5$  კწე/მლ-ზე ყველა სხვა ბაქტერიოფაგებისთვის. ენდოტოქსინების შემცველობის მაქსიმალური დონე შეესაბამებოდა ბაქტერიოფაგისთვის დადგენილ რეგულაციურ ნორმებს და არ აღემატებოდა 0.5

ენდოტოქსინის ერთეულს/მლ-ზე. ასევე, როგორც უკვე იქნა აღწერილი, ტარდებოდა მუდმივი ადაპტაციის ციკლები პრეპარატის ეფექტურობისა და ახალი უროპათოგენების მიმართ მგრძობელობის სპექტრის გაზრდის მიზნით (Sybesma et al., 2016; Ujmajuridze et al., 2018).

პლაცებო ჯგუფის გამოყენების გადაწყვეტილება იყო გამართლებული იმით, რომ კვლევაში არ იყვნენ ჩართული პაციენტები სისტემური ინფექციის სიმპტომებით და ინფექციის გამწვავების მაღალი რისკის მქონე პაციენტები. გარდა ამისა, კვლევის პროცესში წარმოებდა პაციენტთა მუდმივი მეთვალყურეობა, რათა საჭიროების შემთხვევაში, მომხდარიყო მკურნალობის ტაქტიკის მყისიერი შეცვლა. ბაქტერიოფაგის და პლაცებოს ჯგუფში გამოყენებულ იქნა ბაქტერიოფაგის კოქტილის ბუფერული სითხე კერძოდ, 0.9% ფიზიოლოგიური ხსნარი. პლაცებო პრეპარატი გამოიყურებოდა პიოფაგის იდენტურად, ჰქონდა იგივე სუნი, ფერი, იწარმოებოდა იგივე სინჯარით. იყო სტერილური, ბაქტერიებისგან და ენდოტოქსინებისგან თავისუფალი.

პაციენტებში, რომლებიც გამოეთიშებოდნენ კვლევას (მაღალი ტემპერატურის ან სხვა რაიმე გართულების შემთხვევაში) საჭიროების მიხედვით ანტიბიოტიკოთერაპია ტარდებოდა მკურნალობის არსებული სტანდარტების შესაბამისად. ანტიბიოტიკების შერჩევა ხდებოდა შარდის ნათესის მგრძობელობის მიხედვით. გამოიყენებოდა ცეფტრიაქსონი (1 გ ერთჯერ დღეში ი.ვ.), ამოქსიცილინ-კლავულანის მჟავა (1 გ ორჯერ დღეში პერორალურად), ან ციპროფლოქსაცინი (500 მგ ორჯერ დღეში პერორალურად). მკურნალობის ხანგრძლივობა შეადგენდა 5-7 დღეს, ან ხანგრძლივდებოდა სიმპტომების (მაგ. მაღალი ტემპერატურა) ნორმალიზებამდე.

კვლევაში ჩართულ ყველა პაციენტისთვის, ოპერაციის ჩატარებამდე, ისაზღვრებოდა შემდეგი კლინიკო-ლაბორატორიული პარამეტრები: პროსტატის ექოსკოპიური მოცულობა, სისხლში პსა-ის დონე, მოშარდვის დღიური, სპსჯ კითხვარის შედეგები, უროფლოუმეტრიული პარამეტრები, მოშარდვის შემდგომი ნარჩენი შარდის ოდენობა, შარდის საერთო ანალიზის მონაცემები, და სხვა. დოკუმენტირებულ იქნა რეზიცირებული პროსტატის ქსოვილის წონა და ჰისტომორფოლოგიური კვლევის შედეგები. შარდის ლაბორატორიული კვლევები

ტარდებოდა განმეორებით მკურნალობის დასრულებისას (ოპერაციიდან მე-7 დღეს, დასრულებისას, ან ნებისმიერი მიზეზით პაციენტის კვლევიდან გამოთიშვისას). ოპერაციის მსვლელობისას ბაქტერიოფაგის შეყვანა არ ხდებოდა რადგან, მიუხედავად მუდმივი ირიგაციით განპირობებული დაბალი ინტრავეზიკალური წნევისა, საირიგაციო სითხის გარკვეული რაოდენობა მაინც შეიძლება აბსორბირდეს ვენურ სინუსებში.

სამივე ჯგუფის ყველა პაციენტს ჩაუტარდათ ოპერაციული მკურნალობა სტანდარტული მონოპოლარული ტურ-ის ტექნიკის გამოყენებით (May and Hartung, 2006).

ანტიბიოტიკის ჯგუფში შემავალ პაციენტებს ოპერაციამდე 60 წთ-ით ადრე ეძლეოდათ ანტიბიოტიკი ანტიბიოტიკოგრამის მიხედვით ერთჯერადად, ევროპის უროლოგთა ასოციაციის პერი-პროცედურული პროფილაქტიკის რეკომენდაციების შესაბამისად პაციენტებისთვის, რომლებსაც უტარდებოდათ პროსტატის ტურ (Bonkat et al., 2020, p. 44).

ოპერაციის მსვლელობისას შარდის ბუშტში საირიგაციო სითხის მუდმივი ცირკულაციისა და დაბალი ბუშტშიდა წნევის შენარჩუნების მიზნით. ოპერაციის დაწყებამდე, თავსდებოდა პუნქციური ბოქვენზედა კათეტერი (16Ch ფოლეს კათეტერი). პოსტოპერაციულად, 24 სთ განმავლობაში, მიმდინარეობდა შარდის ბუშტის ირიგაცია NaCl-ის 0.9%-იანი ხსნარით. ოპერაციიდან მეორე დღეს, შარდის ბუშტის ირიგაციის მოხსნის შემდგომ, პაციენტები ინტრავეზიკალურად შეყვანით ღებულობდნენ 20 მლ პიოფაგს ან პლაცებოს, მათი საკვლევი ჯგუფის შესაბამისად.

პიოფაგის და პლაცებოს ჯგუფებში ჩართულ პაციენტებს არ უტარდებოდათ პროფილაქტიკური ან პოსტოპერაციული ანტიბიოტიკოთერაპია. ხოლო ანტიბიოტიკის ჯგუფში განთავსებული პაციენტები არ იღებდნენ ინტრავეზიკალურ თერაპიას.

შარდის ლაბორატორიული კვლევიდან მკურნალობის დაწყება ხდებოდა არაუგვიანეს 6 დღის ვადაში. ბაქტერიოფაგის კოქტილის ინტრავეზიკალური შეყვანის ტექნიკის სწავლება სამედიცინო მედპერსონალისთვის (იმ პერიოდში, როცა პაციენტი იმყოფებოდა კლინიკაში), ან თვითონ პაციენტისთვის (კლინიკიდან გაწერის

შემდგომ) ხდებოდა კვალიფიციური უროლოგის მიერ, რომელიც არ მონაწილეობდა კვლევის შედეგების დამუშავებაში. პრეპარატის (პიოფაგი/პლაცებო) შეყვანა ხდებოდა ბოქვენსზედა კათეტერის საშუალებით, ორჯერ დღეში, 24 საათის ინტერვალით (08:00 და 20:00 საათზე), 7 დღის მანძილზე, დაწყებული მეორე პოსტოპერაციული დღიდან. მედპერსონალს და პაციენტს ეძლეოდათ მითითება, რომ პრეპარატი გაჩერებულიყო შარდის ბუშტში 30-60 წუთის განმავლობაში ბოქვენსზედა და/ან ურეთრული კათეტერების ჩაკეტვით. ფაგისა და პლაცებოს ჯგუფებში პაციენტებს არ ჩატარებიათ ანტიბიოტიკით პროფილაქტიკური მკურნალობა.

მკურნალობის დასრულებისას ყველა პაციენტთან შეგროვდა შემდეგი ინფორმაცია: შარდის საერთო ანალიზი, შარდის ბაქტერიოლოგიური კვლევა, სპსჯ ქულები. ყველა პაციენტს ჩაუტარდა მკურნალობა მიღებული სამედიცინო სტანდარტების მიხედვით.

კვლევის პროცესში განუწყვეტლად ხდებოდა ყველა კლინიკურ-ლაბორატორიული მონაცემის შეყვანა ონლაინ, სპეციალურად ამ კვლევისათვის შექმნილ მონაცემთა ელექტრონულ ბაზაში (RedCap). აღნიშნული მონაცემთა ბაზა გამოიყენებოდა როგორც პაციენტთა საწყისი სკრინინგის პროცესში, მათი კვლევაში ჩართვის ან გამორიცხვის კრიტერიუმების შეგროვების, ასევე კვლევაში ჩართვის შემდგომ, რანდომიზაციის საწარმოებლად. RedCap მონაცემთა ბაზა ასევე გამოიყენებოდა სამკურნალო ჯგუფებში პაციენტების განთავსებისას პრეოპერაციული, ოპერაციული და მკურნალობის დასრულებისას შეგროვებული მონაცემების შესაყვანად, შემდგომი სტატისტიკური დამუშავების მიზნით. კვლევის დიზაინიდან გამომდინარე, მასში მონაწილე მკვლევარებს ჰქონდათ წვდომა მონაცემთა ბაზის მხოლოდ იმ ნაწილთან, რომელიც უზრუნველყოფდა ინფორმაციის მიუკერძოებელ შეყვანას.

კვლევის მთავარ გამოსავალს წარმოადგენდა ანტიბაქტერიული თერაპიის შედეგი მკურნალობის მე-7 დღეს, ან პაციენტის კვლევიდან გამორთვისას. მკურნალობის წარმატებულ შედეგად ჩაითვალა შარდის კულტურის ნორმალიზება, დადგენილი შარდში ბაქტერიების რაოდენობის დათვლით (მაგ. ბაქტერიების კოლონიების რაოდენობა მილილიტრში).



კვლევის გამოსავალს ასევე წარმოადგენდა კლინიკური პარამეტრების ცვლილებების ანალიზი. იგი ეყრდნობოდა მკვლევარის მიერ აღრიცხული სუბიექტური და ობიექტური მონაცემების ანალიზს, როგორებიცაა მაგ. პაციენტის ქსტს, ტკივილის ინტენსივობა და სხვა, მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ.

მკურნალობის პროცესში დაფიქსირებული გართულებების ანალიზის შედეგად, მიღებულ იქნა ინფორმაცია მკურნალობის სამივე მეთოდისთვის დამახასიათებელი გვერდითი მოვლენების სიხშირისა და სიმძიმის შესახებ. გვერდითი მოვლენების კლასიფიკაცია მოხდა საერთაშორისოდ ვალიდირებული და მიღებული სისტემის მიხედვით (ცხრილი 15).

### **სტატისტიკური ანალიზი**

მონაცემთა სტატისტიკური დამუშავება და ანალიზი ჩატარდა ბალგრისტის უნივერსიტეტის სტატისტიკური გუნდის მიერ, კვლევის დასრულებისა და მონაცემთა ბაზის გახსნის შემდგომ. მასში არ მონაწილეობდნენ მკურნალობის პროცესში ჩართული მკვლევარები, რამაც უზრუნველყო სტატისტიკური დამუშავების შემდეგ მიღებული შედეგების მაღალი სანდოობა.

კვლევის პროტოკოლი შემუშავდა იმგვარად, რომ ერთის მხრივ, წარმოეჩინა ბაქტერიოფაგით მკურნალობის შესაძლო უპირატესობა პლაცებოსთან შედარებით, ხოლო მეორეს მხრივ, შეემოწმებინა ფაგოთერაპიის შესაძლო იდენტური ეფექტურობა სტანდარტულ ანტიბიოტიკოთერაპიასთან. ამ საკითხზე დღემდე არსებული კვლევების სიმწირის გათვალისწინებით, ჩვენ ვივარაუდეთ, რომ მკურნალობის ეფექტურობა იქნებოდა 60%-ის ფარგლებში პიოფაგის, ხოლო 20%-ის ფარგლებში - პლაცებოს ჯგუფში. რაც შეეხება ეფექტურობის იდენტურობას, ჩვენ ვივარაუდეთ 35%-იანი მაჩვენებელი ფაგოთერაპიასა და ანტიბიოტიკოთერაპიას შორის. აღნიშნული 2 ჰიპოთეზიდან გამომდინარე, კვლევის 80%-იანი სტატისტიკური სიმძლავრის მიღწევისთვის და თითოეული ნულოვანი ჰიპოთეზისთვის I ტიპის შესაძლო 5%-იანი ცდომილების გათვალისწინებით, განისაზღვრა, რომ თითოეულ საკვლევ ჯგუფში უნდა შესულიყო მინიმუმ 27 პაციენტი. პაციენტები, რომლებიც გამოეთიშებოდნენ კვლევას, ან არ მიიღებდნენ მათთვის განსაზღვრულ მკურნალობას, უნდა

ჩანაცვლებულიყვნენ, რათა შენარჩუნებულიყო კვლევის სტატისტიკური „სიმძლავრის“ დონე.

აბსოლუტური რიცხვები გაანალიზირდა საშუალო მაჩვენებლებითა და სტანდარტული გადახრით (SD). კატეგორიული ცვლადების აღწერა მოხდა კოეფიციენტების და პროცენტების სახით. ეფექტურობა და უსაფრთხოების ანალიზი ჩატარდა მოდიფიცირებული სამკურნალო პოპულაციის გამოყენებით, რაც მოიცავდა ყველა რანდომიზებულ პაციენტს, რომლებმაც მიიღეს მინიმუმ ერთი დოზა ბაქტერიოფაგი, პლაცებო, ან ანტიბიოტიკი. პაციენტების მონაცემები, რომლებსაც ჩაუტარდათ რანდომიზაცია, მაგრამ რაიმე მიზეზით (მაგალითად გადადებული ოპერაცია) არ მიუღიათ ჯგუფის შესაბამისი მკურნალობა, არ იქნა შეტანილი სტატისტიკური დამუშავების პროცესში. თუ მკურნალობის რეჟიმი შეიცვალა თუნდაც ერთი პრეპარატის მიღების შემდეგ, ან თუ პაციენტი არ გამოცხადდა მკურნალობის სრული კურსის დასრულების შემდგომ საკონტროლო კვლევებზე, აღნიშნული მკურნალობა ჩაითვალა არადასრულებულად.

კვლევის სარწმუნოების ანალიზისთვის, ჩატარდა განზრახული მკურნალობის სრული სტატისტიკური ანალიზი რანდომიზაციის შემდგომ კვლევიდან გამორიცხული პაციენტების მონაცემების ჩათვლით. კერძოდ, კვლევიდან ამოვარდნილი ყველა პაციენტი განხილულ იქნა ან როგორც წარმატებით ნამკურნალები, ან როგორც უშედეგოდ ნამკურნალები.

პირველადი შედეგებისა და უსაფრთხოების პარამეტრების შედარება ჯგუფებს შორის მოხდა ლოგისტიკური რეგრესიის სტატისტიკური მეთოდის გამოყენებით. ჩატარდა შემდეგი მაჩვენებლების ანალიზი: ცხოვრების ხარისხის პარამეტრები, შარდის საერთო ანალიზი, შარდის პასაჟი (სპონტანური ან კათეტერით). დაკორექტირებული და დაუკორექტირებელი შანსების თანაფარდობა (Odds ratio – OR) წარმოდგენილ იქნა შესაბამისი 95%-იანი სარწმუნოების ინტერვალით (Confidence Interval - CI). ჰოსმერ-ლემეშოვის Goodness-of-fit ტესტმა აჩვენა კვლევის კარგი მოდელისთვის შესაბამისი შედეგები. ჯგუფებს შორის მონაცემების ანალიზი ჩატარდა კრუსკალ-ვალისის ტესტის, ან ვარიაციული ანალიზის ტესტის გამოყენებით.

კვლევის მონაცემების შეგროვება და დამუშავება მოხდა REDCap მონაცემთა ბაზის ელექტრონული მართვის სისტემის გამოყენებით (<https://redcap.balgrist.ch/>).

სურათი 6 - კვლევის პაციენტების ონლაინ მონაცემთა ბაზა

**Bacteriophage therapy for treating urinary tract infections**

**Event Grid**

The grid below displays the form-by-form progress of data entered into the project for one particular Patient ID for all defined events. You may click on the colored buttons to access that form for that event. If you wish, you may modify the events below by navigating to the [Define My Events](#) page.

**Legend for status icons:**

- Incomplete
- Unverified
- Complete
- Incomplete (no data)

**Patient ID 8**

Data Collection Instrument	Screening (1)	Inclusion (2)	Surgery in some cases (3)	Blinded treatment (4)	Open-label treatment (5)
Demographics	<span style="color: red;">●</span>				
Urine culture	<span style="color: red;">●</span>			<span style="color: red;">●</span>	<input type="radio"/>
Urinary catheter	<span style="color: green;">●</span>			<span style="color: red;">●</span>	<input type="radio"/>
Symptoms	<span style="color: red;">●</span>			<span style="color: red;">●</span>	<input type="radio"/>
Bladder and pain diary	<span style="color: red;">●</span>			<span style="color: red;">●</span>	<input type="radio"/>
IPSS	<span style="color: red;">●</span>			<span style="color: red;">●</span>	<input type="radio"/>
Bacteria-bacteriophage sensitivity test	<span style="color: red;">●</span>				
Characteristics of patients undergoing surgery			<span style="color: red;">●</span>		
Surgery			<span style="color: red;">●</span>		
Histology			<span style="color: red;">●</span>		
Completion Data	<span style="color: red;">●</span>	<span style="color: red;">●</span>	<span style="color: red;">●</span>	<span style="color: red;">●</span>	<input type="radio"/>
Adverse event	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<span style="color: red;">●</span>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

REDCap წარმოადგენს კომპლექსურ მონაცემთა ბაზას, რომელიც იქნმნება კონკრეტული კვლევის მოთხოვნების და საჭიროებების მიხედვით. ჩვენი კვლევის ფარგლებში ბაზაში შეტანილ იქნა დემოგრაფიული მონაცემები, ლაბორატორიული და უროდინამიკური კვლევის შედეგები, პაციენტთა მოშარდვის დღიურის, სპსჯ, ინტრაოპერაციული და პოსტოპერაციული პერიოდის მონაცემები. კვლევის ყველა ეტაპზე ცალკე ივსებოდა გართულებების და გვერდითი მოვლენების ველები. მონაწილე მკვლევართა ჯგუფებს კვლევის ორმაგად ბრმა დიზაინის შესაბამისად

შეზღუდული ჰქონდათ წვდომა სხვა ჯგუფისთვის ხელმისაწვდომ ინფორმაციასთან (სურათი 6).

სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა პროგრამა Stata version 14.2 საშუალებით. P-ს 0.05-ზე დაბალი მნიშვნელობა მიჩნეულ იქნა სტატისტიკურად საწრმუნოდ. კვლევა რეგისტრირებულია კლინიკური კვლევების საერთაშორისო, ონლაინ საიტზე ClinicalTrials.gov, ნომრით: NCT03140085.

## 4 კვლევის შედეგები

### 4.1 პირველი ეტაპის შედეგები

კვლევის პირველი ეტაპზე 41 *E. coli* ბაქტერიებზე ჩატარებულმა ანტიბიოტიკოგრამამ აჩვენა მათ მიერ ბეტა ლაქტამაზას გამოყოფის უნარი და შტამების მგრძობელობა ან რეზისტენტობა შვიდი სატესტო ანტიბიოტიკის მიმართ (ცხრილი 5).

**ცხრილი 5** – სგი-ის მქონე პაციენტებში მიღებული 41 *E. coli*-ს და 9 *K. pneumoniae*-ს შტამების ანტიბიოტიკოგრამა

ანტიბიოტიკების მიმართ რეზისტენტობის პროფილი								
	ამ	ამკ	ცქმ	სქტ	ნორ	ციპ	ნფ	გსზლ
<i>E. coli</i> -ის შტამის ნომერი								
3,9,10,13,17,19,21,22,23,25,27,28,38,39,40	S	S	S	S	S	S	S	არა
12	S	S	S	S	S	S	R	არა
11,30	S	S	S	S	R	R	S	არა
29,36	R	S	S	S	S	S	S	არა
14,24	R	S	S	S	E	E	S	არა
8	R	S	S	S	I	S	S	არა
37	R	S	S	R	S	S	S	არა
7,16,18,20	R	S	S	R	R	R	S	არა
1,4	R	S	R	S	S	S	S	კი
5	R	S	R	S	S	S	S	არა
2,31	R	S	R	S	R	R	S	კი
15	R	S	R	S	R	R	S	არა
35	R	S	R	S	R	R	R	კი
41	R	S	R	R	R	R	S	კი

6	R	R	S	R	R	R	S	არა
26	R	R	S	I	R	R	S	არა
32	R	R	R	R	S	S	S	კი
33,34	R	R	R	R	R	R	S	კი

**აღნიშვნები:** ამ, ამოქსილილინი; ამკ = ამოქსიცილინ/კლავულანის მქავა; ცქმ = ცეფუროქსიმი; სქტ = სულფომეტოქსაზოლ/ტრიმეთოპრიმი ან კო-ტრიმოქსაზოლი; ნორ = ნორფლოქსაცინი; ციპ = ციპროფლოქსაცინი; ნფ = ნიტროფურანტოინი; გსბლ = გაფართოებული სპექტრის ბეტა ლაქტამაზა; კი = აღმოჩნდა; არა = არ აღმოჩნდა. -/- = არ გაკეთდა.

მიღებული მონაცემები ფართოდ ვარირებდა ყველა ანტიბიოტიკის მიმართ სრულად სენსიტიური შედეგიდან, ექვსი ანტიბიოტიკის მიმართ რეზისტენტულ შედეგამდე.

კომერციულად გაყიდვადი ბაქტერიოფაგის კოქტეილების ლიზისური აქტივობა 41 *E. coli* შტამებზე ვარირებდა 66%-სა (27 სენსიტიური შტამი პიო-ბაქტერიოფაგზე) და 93%-ს (38 სენსიტიური შტამი ენკო-ბაქტერიოფაგზე) შორის (ცხრილი 5).

ცხრილი 6 - კომერციულად გაყიდვადი ბაქტერიოფაგის კოქტეილის მიმართ 41 *E. coli*-ს შტამის მგრძნობელობის მონაცემები

შტამის ნომერი	კომერციული ბაქტერიოფაგების კოქტეილები (პრეპარატები)				
	პიო ბაქტერიოფაგი		ინტესტი	სეს	ენკო
	ადაპტაციამდე	ადაპტაციის შემდგომ			
39	CL	CL	CL	OL	OL
7	IP	IP	IP	OL	OL
20	IP	OL	IP	OL	OL
6,16	IP	SCL	IP	OL	OL
9	OL	CL	OL	OL	OL
1	OL	CL	OL	SCL	OL
23	OL	OL	CL	OL	OL
12,21,33	OL	OL	OL	CL	CL
31	OL	OL	OL	IP	SCL
4,8,14,24,26,30,34	OL	OL	OL	OL	OL
40	OL	OL	OL	SCL	OL
28	OL	OL	SCL	CL	CL
27,32	OL	OL	SCL	SCL	SCL

17	OL	OL	SCL	OL	OL
38	OL	SCL	CL	SCL	SCL
19	OL	SCL	OL	OL	OL
3	R	CL	OL	IP	OL
18,36,37	R	CL	OL	OL	OL
25	R	CL	R	R	OL
15	R	CL	R	SCL	OL
22	R	CL	R	SCL	SCL
2	R	CL	SCL	SCL	CL
5	R	IP	R	R	R
10	R	IP	SCL	SCL	SCL
11	R	R	R	OL	
35	R	R	R	R	R
41	R	R	SCL	SCL	CL
29	R	SCL	R	R	R
13	SCL	SCL	SCL	CL	CL
ლიზისური აქტივობა	65.9%	92.7%	82.9%	90.2%	92.7%
<b>აღნიშვნები:</b> CL (Confluent lysis) - სრული ლიზისი; SCL (Semi Confluent lysis) - არასრული ლიზისი; OL (Opaque lysis) - ოპალესცენტური ლიზისი; IP (Individual plaques) - ცალკეული კოლონიები; R (Resistant) - რეზისტენტული.					

პიო-ბაქტერიოფაგის კოქტეილის ადაპტაციის პროცესის შემდგომ, ლიზისური აქტივობა გაიზარდა 27 დან 38 მგრძნობიარე შტამამდე (66 დან 93%-მდე, ცხრილი 6), მათ შორის, ზემოთ ხსენებული სამიდან ორი სრულად რეზისტენტული შტამის ჩათვლით. საერთო ჯამში, მხოლოდ ერთი *E. coli* შტამის გარდა ყველა შტამის ლიზისი გახდა შესაძლებელი ოთხი კომერციულად არსებული ბაქტერიოფაგის კოქტეილის გამოყენებით. მხოლოდ ერთი *E. coli* 35 ESBL შტამი დარჩა რეზისტენტული მიუხედავად ჩატარებული პიო-ბაქტერიოფაგის კოქტეილის ადაპტაციის ციკლისა.

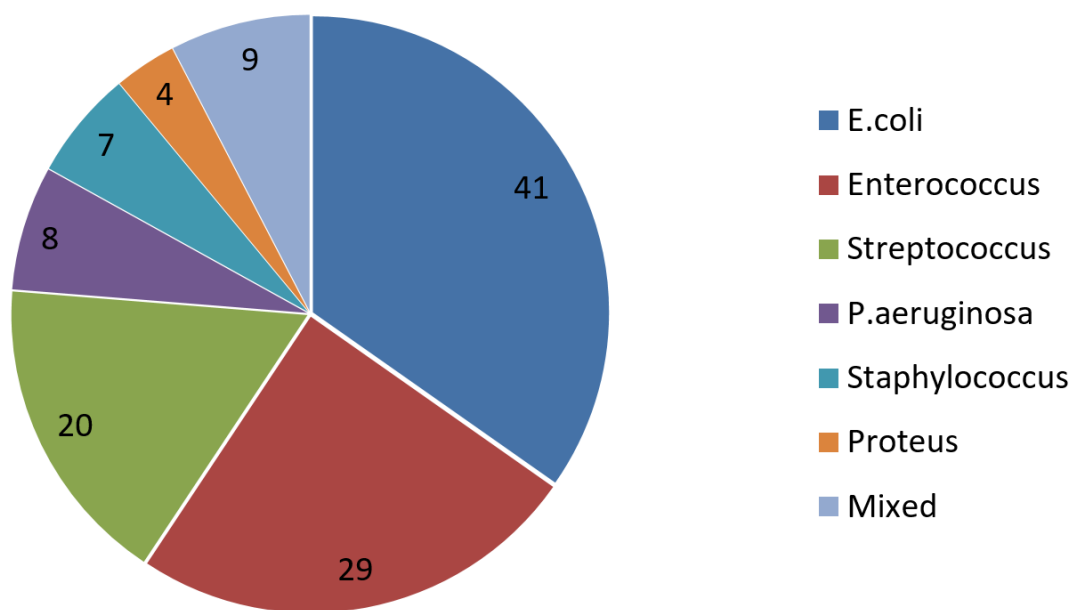
ბაქტერიოფაგების და ანტიბიოტიკების მგრძნობელობა/რეზისტენტობის მაჩვენებლები არ აღმოჩნდა ერთმანეთთან კორელაციაში. მაგალითად, *E. coli* შტამი #33 რეზისტენტული იყო ყველა სატესტო ანტიბიოტიკების მიმართ გარდა ნიტროფურანტოინისა (NF) მაშინ, როცა იგივე შტამი ყველა სატესტო ბაქტერიოფაგის მიმართ იყო სენსიტიური (ცხრილი 6, სურათი 3). ამავე დროს, *E. coli* შტამი #35 იყო ყველა ტესტირებული ბაქტერიოფაგის მიმართ რეზისტენტული თუმცა

ორი ანტიბიოტიკის, ამოქსიცილინის (AMC) და სულფამეტოქსაზოლის (SXT) მიმართ აჩვენა მაღალი სენსიტიურობა (ცხრილი 5 და 6).

#### 4.2 მეორე ეტაპის შედეგები

118 პაციენტის შარდის ბაქტერიოლოგიური კვლევისას აღმოჩენილი უროპათოგენებიდან 41%-ში აღინიშნა *E. coli*-ის კულტურის ზრდა. 29% შემთხვევაში - *Enterococcus spp.*, 20%-ში *Streptococcus spp.*, 8%-ში *Pseudomonas aeruginosa*, 7%-ში *Staphylococcus spp.*, 4%-ში *Proteus spp.*, ხოლო 9%-ში ორი პათოგენის ერთდროული (შერეული) ზრდა (დიაგრამა 6).

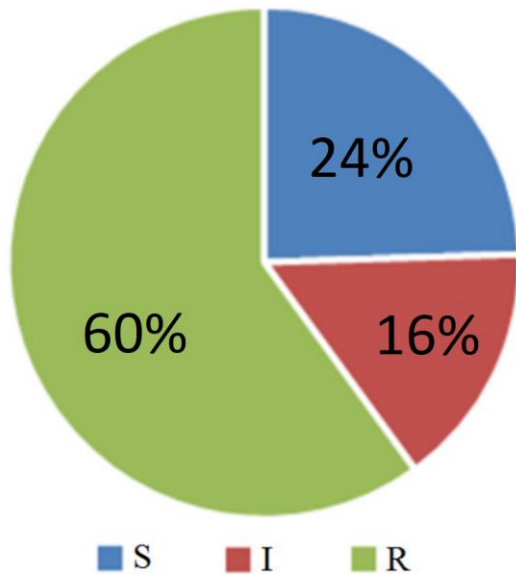
დიაგრამა 6 - შარდში აღმოჩენილი ბაქტერიული შტამების პროცენტული განაწილება.



ფაგოთერაპიაში მიღებული პრაქტიკის მიხედვით, პიოფაგის კოქტეილს რეზისტენტული შტამების გამოყენებით მუდმივად უტარდება ადაპტაციის ციკლები ზემოქმედების სპექტრის შემდგომი გაუმჯობესების მიზნით. სგი-ს მქონე 45 პაციენტის შარდის კულტურის ტესტირებით იჩინა, რომ პიოფაქტერიოფაგის მიმართ

მიღებული პათოგენების რეზისტენტობამ შეადგინა 60%, მხოლოდ 24%-მა აჩვენა მაღალი მგრძობელობა ("S") და 16%-მა აჩვენა საშუალო მგრძობელობა („I”), სრულმა მგრძობელობამ შეადგინა 40% (დიაგრამა 7).

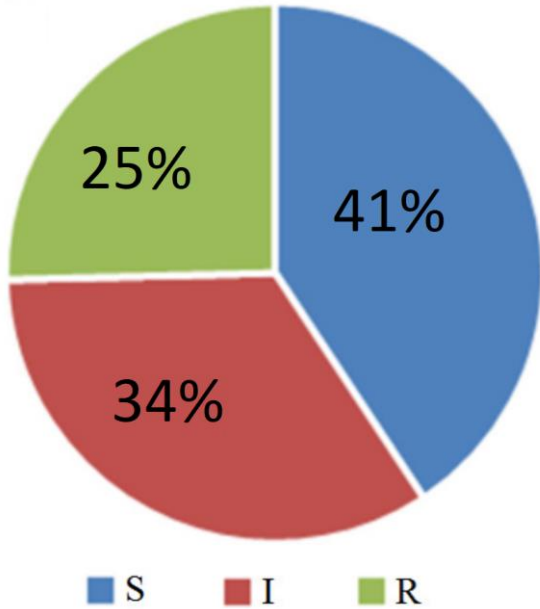
**დიაგრამა 7.-** არაადაპტირებული ბაქტერიოფაგის მგრძობელობა 45 კლინიკურ იზოლატზე (S - სენსიტიური; I- საშუალო; R- რეზისტენტული)



ოთხი ადაპტაციის ციკლის შემდგომ, სადაც გამოყენებული იქნა 118 საშუალო მგრძობელობის და რეზისტენტული შტამი, სენსიტიური შტამების პროცენტული წილი გაიზარდა 24%-დან დან 41%-მდე, ხოლო საშუალოდ სენსიტიური შტამების 16%-დან 34%-მდე. აქედან გამომდინარე, ნაცვლად საწყისი 40%-ისა სრულმა მგრძობელობამ შეადგინა 75% ( $p<0.05$ ). ამასთან ერთად, რაც არანაკლებ მნიშვნელოვანია, რეზისტენტული ბაქტერიების პროცენტული წილი შემცირდა 60%-დან 25%-მდე (დიაგრამა 8) ( $p<0.05$ ). აღნიშნული ცვლილებები ჩაითვალა დამაკმაყოფილებლად პრეპარატის კლინიკური გამოყენების დასაწყებად.



**დიაგრამა 8** - ადაპტაციის ოთხი ციკლის შემდგომ 118 კლინიკურ იზოლატზე ჩატარებული სკრინინგის შედეგები (S - სენსიტიური; I- საშუალო; R- რეზიზტენტული)



შემთხვევა 1. პაციენტი, 62 წლის, დიაგნოზი: პკვ და ურეთრის კენჭი. ულტრასონოგრაფიამ აჩვენა პროსტატის ზომა 70 მმ<sup>3</sup>, აღენიშნებოდა ობსტრუქციული მოშარდვის სიმპტომატიკა. PSA – 1.0 ნგ/მლ; ოპერაციამდე ჩატარებული შარდის ბაქტ. კვლევით ინახა *E. coli* (ტიტრი 10<sup>7</sup> კწე/მლ). პაციენტს ჩაუტარდა პროსტატის ტურ და ცისტოლითოტრიფსია (26.01.2015). ოპერაციის ხანგრძლივობამ შეადგინა 40 წუთი. ოპერაციის შემდგომ ანტიბაქტერიული მკურნალობა ჩატარდა პიოფაქტერიოფაგის პრეპარატის (ადაპტაციის ჩატარებამდე) გამოყენებით. 20 მლ პრეპარატი შეყვანილ იქნა შარდის ბუშტში კათეტერის საშუალებით, ორჯერ დღეში 7 დღის მანძილზე. რაიმე გვერდით მოვლენას ადგილი არ ჰქონია. სხეულის ტემპერატურა იყო ნორმის ფარგლებში. შარდის შემდგომმა ბაქტერიოლოგიურმა კვლევამ აჩვენა ორი ხარისხით დაწეული ტიტრი - *E. coli* 10<sup>5</sup> კწე/მლ. რეზიზტენტული ქსოვილის პათომორფოლოგიური კვლევით დადგინდა მაღალი გრეიდის PIN1-2 უბნები.

პაციენტი გაეწერა კლინიკიდან და დაენიშნა ანტიბიოტიკოთერაპია მკურნალი ექიმის მიერ.

შემთხვევა 2. პაციენტი 82 წლის, დიაგნოზი: კვ. ულტრასონოგრაფიით ინახა პროსტატის გადიდება 140 სმ<sup>3</sup>. აღენიშნებოდა ობსტრუქციული მოშარდვის სიმპტომატიკა. PSA – 2.0 ნგ/მლ. ოპერაციამდე ჩატარებული შარდის ბაქტ. კვლევით ინახა *E. coli* (ტიტრი 10<sup>7</sup> კწე/მლ). პაციენტს ჩაუტარდა პროსტატის ტურ (30.01.2015). ოპერაციის ხანგრძლივობამ შეადგინა 40 წუთი. ოპერაციის შემდგომ ანტიბაქტერიული მკურნალობა ჩატარდა პიოფაქტერიოფაგის პრეპარატის (ადაპტაციის ჩატარებამდე) გამოყენებით. 20 მლ პრეპარატი შეყვანილ იქნა შარდის ბუშტში კათეტერის საშუალებით, ორჯერ დღეში 7 დღის მანძილზე. რაიმე გვერდით მოვლენას ადგილი არ ჰქონია. სხეულის ტემპერატურა იყო ნორმის ფარგლებში. შარდის შემდგომმა ბაქტერიოლოგიურმა კვლევამ აჩვენა ტიტრის შემცირება *E. coli* 10<sup>4</sup> კწე/მლ-მდე. რეზეციურებული ქსოვილის პათომორფოლოგიური კვლევით დადგინდა მაღალი გრეიდის PIN1-2 და AAH უბნები. პაციენტი გაეწერა კლინიკიდან ბოქვენსზედა კათეტერით დამაკმაყოფილებელი მდგომარეობაში, დაბარებულ იქნა სამ დღეში მდგომარეობის შეფასების და კათეტერის ამოღების მიზნით. პაციენტმა მოშარდა დამაკმაყოფილებლად, ნარჩენი შარდი არ აღენიშნა, მოცილებულ იქნა ბოქვენსზედა კათეტერი.

შემთხვევა 3. პაციენტი 58 წლის, დიაგნოზი: კვ. ულტრასონოგრაფიით ინახა პროსტატის გადიდება 65 სმ<sup>3</sup>. აღენიშნებოდა ობსტრუქციული მოშარდვის სიმპტომატიკა. PSA – 0.3 ნგ/მლ. ოპერაციამდე ჩატარებული შარდის ბაქტ. კვლევით ინახა *E. coli* (ტიტრი 10<sup>4</sup> კწე/მლ). პაციენტს ჩაუტარდა პროსტატის ტურ (09.03.2015). ოპერაციის ხანგრძლივობამ შეადგინა 40 წუთი. ოპერაციის შემდგომ ანტიბაქტერიული მკურნალობა ჩატარდა პიოფაქტერიოფაგის პრეპარატის (ადაპტაციის 1 ციკლის შემდეგ) გამოყენებით. 20 მლ პრეპარატი შეყვანილ იქნა შარდის ბუშტში კათეტერის საშუალებით, ორჯერ დღეში 7 დღის მანძილზე. რაიმე გვერდით მოვლენას ადგილი არ ჰქონია. სხეულის ტემპერატურა იყო ნორმის ფარგლებში. პაციენტი გაეწერა კლინიკიდან ბოქვენსზედა კათეტერით დამაკმაყოფილებელი მდგომარეობაში. შარდის საკონტროლო ბაქტერიოლოგიური

კვლევა ჩატარდა ამბულატორიულად. კვლევით ინახა, რომ ტიტრი დარჩა უცვლელი *E. coli*  $10^4$  კწე/მლ. ანტიბიოტიკოგრამის მიხედვით დაენიშნა ლევოფლოქსაცინი 500 მგ ერთჯერ დღეში 7 დღით. პათომორფოლოგიურიკმა კვლევამ აჩვენა პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია (ჰკპ). პაციენტი დაბარებულ იქნა მეოთხე დღეს, მოსადვის აქტი დამაკმაყოფილებელი, ნარჩენი შარდი 20 მლ. მოცილდა ბოქვენსზედა კათეტერი. მკურნალობის შემდგომი პროცესი წარიმართა მკურნალი ექიმის მეთვალყურეობის ქვეში ამბულატორიულად.

შემთხვევა 4. პაციენტი 85 წლის, დიაგნოზი: პკგ. ულტრასონოგრაფიით ინახა პროსტატის გადიდება 90 სმ<sup>3</sup>. აღენიშნებოდა ობსტრუქციული მოშარდვის სიმპტომატიკა. PSA – 3.2 ნგ/მლ. ოპერაციამდე ჩატარებული შარდის ბაქტ. კვლევით ინახა *E. coli* (ტიტრი  $10^7$  კწე/მლ). პაციენტს ჩაუტარდა პროსტატის ტურ (09.03.2015). ოპერაციის ხანგრძლივობამ შეადგინა 50 წუთი. ოპერაციის შემდგომ ანტიბაქტერიული მკურნალობა ჩატარდა პიოფაქტერიოფაგის პრეპარატის (ადაპტაციის 1 ციკლის შემდეგ) გამოყენებით. 20 მლ პრეპარატი შეყვანილ იქნა შარდის ბუშტში კათეტერის საშუალებით, ორჯერ დღეში 7 დღის მანძილზე. რაიმე გვერდით მოვლენას ადგილი არ ჰქონია. სხეულის ტემპერატურა იყო ნორმის ფარგლებში. შარდის შემდგომი ბაქტერიოლოგიური კვლევით უროპათოგენული ფლორის ზრდა არ აღინიშნა, ინახა მხოლოდ არაპათოგენური მიკროორგანიზმები. რეზეციურებული ქსოვილის პათომორფოლოგიური კვლევით დადგინდა მაღალი გრეიდის PIN1-2 უბნები. პაციენტი გაეწერა კლინიკიდან ოპერაციის შემდგომ მეოთხე დღეს ბოქვენსზედა კათეტერით დამაკმაყოფილებელი მდგომარეობაში. დაბარებულ იქნა ხუთ დღეში მდგომარეობის შეფასების და კათეტერის მოხსნის მიზნით. პაციენტმა მოშარდა დამაკმაყოფილებლად, ნარჩენი შარდი 30 მლ. მოცილებულ იქნა ბოქვენსზედა კათეტერი.

შემთხვევა 5. პაციენტი 56 წლის, დიაგნოზი: პკგ. ულტრასონოგრაფიით ინახა პროსტატის გადიდება 130 სმ<sup>3</sup>. აღენიშნებოდა ობსტრუქციული მოშარდვის სიმპტომატიკა. PSA – 0.8 ნგ/მლ. ოპერაციამდე ჩატარებული შარდის ბაქტ. კვლევით ინახა *Streptococci* (ტიტრი  $10^7$  კწე/მლ). პაციენტს ჩაუტარდა პროსტატის ტურ (13.03.2015). ოპერაციის ხანგრძლივობამ შეადგინა 50 წუთი. ოპერაციის შემდგომ

ანტიბაქტერიული მკურნალობა ჩატარდა პიოფაქტერიოფაგის პრეპარატის (ადაპტაციის 1 ციკლის შემდეგ) გამოყენებით. 20 მლ პრეპარატი შეყვანილ იქნა შარდის ბუშტში კათეტერის საშუალებით, ორჯერ დღეში 7 დღის მანძილზე. რაიმე გვერდით მოვლენას ადგილი არ ჰქონია. სხეულის ტემპერატურა იყო ნორმის ფარგლებში. ფარგლებში. შარდის შემდგომმა ბაქტერიოლოგიურმა კვლევამ აჩვენა შემცირებული ტიტრი *Streptococci* -  $10^6$  კწე/მლ. რეზეციურებული ქსოვილის პათომორფოლოგიური კვლევით დადგინდა მაღალი გრეიდის PIN 1-2 უბნები. პაციენტი გაეწერა კლინიკიდან ბოქვენსზედა კათეტერით დამაკმაყოფილებელი მდგომარეობაში. სამი დღის შემდგომ პაციენტმა მოშარდა დამაკმაყოფილებლად. ნარჩენი შარდი 20 მლ. მოცილდა ბოქვენსზედა კათეტერი. მკურნალობა გაგრძელდა ანტიბიოტიკოგრამის მიხედვით ამბულატორიულად მკურნალი ექიმის მეთვალყურეობის ქვეშ.

შემთხვევა 6. პაციენტი 85 წლის, დიაგნოზი: პკგ. ულტრასონოგრაფიით ინახა პროსტატის გადიდება 29 სმ<sup>3</sup> და შარდის ბუშტის კენჭი. აღენიშნებოდა ობსტრუქციული მოშარდვის სიმპტომატიკა. PSA - 3.2 ნგ/მლ. ოპერაციამდე ჩატარებული შარდის ბაქტ. კვლევით ინახა *Streptococcus* -  $10^5$  კწე/მლ. პაციენტს ჩაუტარდა პროსტატის ტურ და ცისტოლითოტრიფსია (28.01.2015). ოპერაციის ხანგრძლივობამ შეადგინა 40 წუთი. ოპერაციის შემდგომ ანტიბაქტერიული მკურნალობა ჩატარდა პიოფაქტერიოფაგის პრეპარატის (ადაპტაციის ჩატარებამდე) გამოყენებით. 20 მლ პრეპარატი შეყვანილ იქნა შარდის ბუშტში კათეტერის საშუალებით, ორჯერ დღეში 7 დღის მანძილზე. რაიმე გვერდით მოვლენას ადგილი არ ჰქონია. სხეულის ტემპერატურა იყო ნორმის ფარგლებში. შარდის შემდგომი ბაქტერიოლოგიური კვლევით შარდი იყო სტერილური. პაციენტი გაეწერა კლინიკიდან დამაკმაყოფილებელ მდგომარეობაში, მკურნალი ექიმის ამბულატორიული მეთვალყურეობის ქვეშ.

შემთხვევა 7. პაციენტი 69 წლის, დიაგნოზი: პკგ. ულტრასონოგრაფიით ინახა პროსტატის გადიდება 45 სმ<sup>3</sup> და შარდის ბუშტის კენჭი. აღენიშნებოდა ობსტრუქციული მოშარდვის სიმპტომატიკა. PSA - 1.0 ნგ/მლ. ოპერაციამდე ჩატარებული შარდის ბაქტ. კვლევით ინახა *Enterococcus* -  $10^6$  კწე/მლ. პაციენტს

ჩაუტარდა პროსტატის ტურ და ცისტოლითოტრიფსია (30.06.2015). ოპერაციის ხანგრძლივობამ შეადგინა 90 წუთი. ოპერაციის შემდგომ ანტიბაქტერიული მკურნალობა ჩატარდა პიოფაქტერიოფაგის პრეპარატის (ადაპტაციის 2 ცლიკლის შემდეგ) გამოყენებით. 20 მლ პრეპარატი შეყვანილ იქნა შარდის ბუშტში კათეტერის საშუალებით, ორჯერ დღეში 7 დღის მანძილზე. რაიმე გვერდით მოვლენას ადგილი არ ჰქონია. სხეულის ტემპერატურა იყო ნორმის ფარგლებში. შარდის შემდგომი ბაქტერიოლოგიური კვლევით ინახა *E. coli* -  $10^7$  კწე/მლ. პათომორფოლოგიური კვლევით ინახა მაღალი გრეიდის PIN და AAH უბნები. პაციენტს დაენიშნა ანტიბიოტიკოთერაპია და გაეწერა კლინიკიდან დამაკმაყოფილებელ მდგომარეობაში მკურნალი ექიმის ამბულატორული მეთვალყურეობის ქვეშ.

შემთხვევა 8. პაციენტი 69 წლის, დიაგნოზი: პკგ. ულტრასონოგრაფიით ინახა პროსტატის გადიდება 60 სმ<sup>3</sup>. აღენიშნებოდა ობსტრუქციული მოშარდვის სიმპტომატიკა. PSA – 1.3 ნგ/მლ. ოპერაციამდე ჩატარებული შარდის ბაქტ. კვლევით ინახა *Enterococcus* –  $10^6$  კწე/მლ. პაციენტს ჩაუტარდა პროსტატის ტურ (20.01.2015). ოპერაციის ხანგრძლივობამ შეადგინა 50 წუთი. ოპერაციის შემდგომ ანტიბაქტერიული მკურნალობა ჩატარდა პიოფაქტერიოფაგის პრეპარატის (ადაპტაციის ჩატარებამდე) გამოყენებით. 20 მლ პრეპარატი შეყვანილ იქნა შარდის ბუშტში კათეტერის საშუალებით, ორჯერ დღეში 7 დღის მანძილზე. რაიმე გვერდით მოვლენას ადგილი არ ჰქონია. სხეულის ტემპერატურა იყო ნორმის ფარგლებში. შარდის შემდგომი ბაქტერიოლოგიური კვლევით ინახა მხოლოდ არაპათოგენური ფლორა, რომელიც არ საჭიროებს შემდგომ მკურნალობას. პაციენტმა მოშარდა დამაკმაყოფილებლად. ნარჩენი შარდი არ აღინიშნა. მოცილდა ბოქვენსზედა კათეტერი.

შემთხვევა 9. პაციენტი 58 წლის, დიაგნოზი: პკგ. ულტრასონოგრაფიით ინახა პროსტატის გადიდება 60 სმ<sup>3</sup>. აღენიშნებოდა ობსტრუქციული მოშარდვის სიმპტომატიკა. PSA – 1.3 ნგ/მლ. ოპერაციამდე ჩატარებული შარდის ბაქტ. კვლევით ინახა *Pseudomonas* –  $10^6$  კწე/მლ. პაციენტს ჩაუტარდა პროსტატის ტურ (20.01.2015). ოპერაციის ხანგრძლივობამ შეადგინა 50 წუთი. ოპერაციის შემდგომ ანტიბაქტერიული მკურნალობა ჩატარდა პიოფაქტერიოფაგის პრეპარატის

(ადაპტაციის ჩატარებამდე) გამოყენებით. 20 მლ პრეპარატი შეყვანილ იქნა შარდის ბუშტში კათეტერის საშუალებით, ორჯერ დღეში. მესამე დღეს აღინიშნა მაღალი ტემპერატურა (38°C) შემცირებით. შეწყდა ბაქტერიოფაგით მკურნალობა და პაციენტს დაეწყო ანტიბიოტიკოთერაპია 3-ე თაობა ცეფალოსპორინი 1 გრ 12 სთ-ში ერთხელ კუნთში. ანტიბიოტიკოთერაპიის დაწყებიდან 48 საათში სხეულის ტემპერატურა ნორმალიზდა. პაციენტი გაეწერა კლინიკიდან ოპერაციიდან მეხუთე დღეს ბოქვენსზედა კათეტერით დამაკმაყოფილებელ მდგომარეობაში. კათეტერი ამოღებულ იქნა მერვე დღეს. პათომორფოლოგიური კვლევით დადგინდა კპკ დიაგნოზი.

პაციენტებში ჩატარებული ტურ-ის დროს რეზეცირებული პროსტატის ქსოვილის ჰისტოლოგიურმა კვლევებმა ყველა შემთხვევაში აჩვენა კპკ სურათი. ხუთ პაციენტში აღინიშნა მაღალი გრეიდის პროსტატის ინტრაეპითელური ნეოპლაზია, თუმცა ავთვისებიანი სიმსივნე ნანახი არ იქნა. მკურნალობამდე შარდის ბაქტერიოლოგიური კვლევისას, *E. coli* გამოვლინდა ოთხ პაციენტში, *Streptococcus spp* ორ პაციენტში, *Enterococcus spp.* ორ პაციენტში და *P. aeruginosa* - ერთ პაციენტში. მკურნალობის შემდგომ ოთხი პაციენტის შარდში არ აღინიშნა პათოლოგიური ფლორის ზრდა. ოთხ პაციენტში კვლავ აღინიშნა *E. coli*-ის და ერთ პაციენტში *Enterococcus spp.*-ის შემცველი მიკროფლორა. ჩატარებული მკურნალობის შედეგად ბაქტერიების ტიტრის შემცირება აღინიშნა ცხრიდან ექვს პაციენტში (67%) (ცხრილი 7).

**ცხრილი 7. - ცხრა პაციენტში ჩატარებული მკურნალობის შედეგები (კვლევის მეორე ეტაპი)**

	ასაკის ფარგლები (წწ.)	მკურნალობამდე		მკურნალობის შემდგომ		პროსტა-ტის ზომა (გრ)	პსა (მკგ/ლ)	გართულება/შენიშვნები
		პათოგენი	ტიტრი (CFU/mL)	პათოგენი	ტიტრი (CFU/mL)			
1	61-65	E. coli	10 <sup>7</sup>	E. coli	10 <sup>5</sup>	70	1	გართულების გარეშე
2	81-85	E. coli	10 <sup>7</sup>	E. coli	10 <sup>4</sup>	140	2	გართულების გარეშე
3	56-60	E. coli	10 <sup>4</sup>	E. coli	10 <sup>4</sup>	65	0.3	გართულების გარეშე
4	81-85	E. coli	10 <sup>7</sup>	არაპათოგენური მიკროფლორა	ვერ მოხდა დათვლა	90	3.2	გართულების გარეშე
5	56-60	Streptococcus	10 <sup>7</sup>	Streptococcus	10 <sup>6</sup>	130	0.8	გართულების გარეშე
6	81-85	Streptococcus	10 <sup>5</sup>	ბაქტერია არ გაიზარდა	შეფასების ზღვარს ქვემოთ	29	2.3	გართულების გარეშე
7	66-70	Enterococcus	10 <sup>6</sup>	E. coli	10 <sup>7</sup>	45	1	სავარაუდოდ თანდართული ინფექცია
8	66-70	Enterococcus	10 <sup>6</sup>	არაპათოგენური მიკროფლორა	ვერ მოხდა დათვლა	60	1.3	გართულების გარეშე
9	56-60	Pseudomonas	10 <sup>6</sup>	მონაცემები არ არის	მონაცემები არ არის	60	1.3	მესამე დღეს მაღალი ტემპერატურა შემცვენებით

არცერთ პაციენტში ბაქტერიოფაგთან ასოცირებული გვერდითი მოვლენები არ დაფიქსირებულა. ერთ პაციენტში (#9) მკურნალობის მესამე დღეს აღინიშნა მაღალი ტემპერატურა (38.5°C) და დაწყებულ იქნა ანტიბიოტიკოთერაპია (III თაობის ცეფალოსპორინი), რის შედეგადაც სიმპტომების ალაგება მოხდა 48 საათში. შარდის ბაქტერიოლოგიურმა კვლევამ აჩვენა *P. aeruginosa*, რომელიც ცნობილია ეგზოტოქსინების გამოყოფით, რაც, სავარაუდოდ, თან სდევდა ბაქტერიის ლიზის და ასეთივე შედეგი შეიძლებოდა დამდგარიყო ანტიბიოტიკით ინდუცირებული ლიზისის შემდეგაც.

**4.3 მესამე ეტაპის - რანდომიზებული კლინიკური კვლევის შედეგები**

2017 წლის 2 ივნისიდან 2018 წლის 14 დეკემბრამდე კვლევაში ჩართვის მიზნით ჩატარდა 474 პაციენტის სკრინინგი. პაციენტების მიკრობიოლოგიური კვლევის

დეტალები და შარდში ამოთესილი ბაქტერიების პიოფაგისადმი მგრძობელობის შედეგები მოცემულია ცხრილში #8.

აღნიშნული 474 პაციენტიდან 255 (54%) პაციენტს აღენიშნა მონო-პათოგენური ბაქტერიული კულტურის ზრდა, რომლებიც პოტენციურად ხვდებიან პიოფაგის კოქტილის მოქმედების სპექტრში (*Enterococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus spp.*, and *Streptococcus spp.*).

ბაქტერიოფაგის მგრძობელობის ტესტი ჩატარდა 255 დან 234 მონო-პათოგენური ზრდის მქონე პაციენტში.

მიღებული 84 *Enterococcus spp.* შტამის 57 (68%) იყო სენსიტიური პიოფაგის მიმართ, 16-მა (19%) გამოავლინა საშუალო მგრძობელობა, ხოლო 11 (13%) იყო რეზისტენტული. 72 *Streptococcus spp.*-დან სენსიტიური იყო 29 (40%) შტამი, საშუალო მგრძობელობის - 27 (38%), რეზისტენტული - 16 (22%). *Escherichia coli*-ის 58-დან სენსიტიურობა გამოავლინა 31-მა (53%) შტამმა, საშუალო მგრძობელობა - 16-მა (27%), რეზისტენტული იყო 11 (19%) შტამი. *Proteus mirabilis*-ის 12 შტამიდან სენსიტიური აღმოჩნდა 4 (33%), საშალოდ მგრძობიარე - 5 (42%), ხოლო რეზისტენტული - 3 შტამი (25%). *Pseudomonas aeruginosa*-ს 5 შტამიდან სენსიტიური იყო 1 (20%), ხოლო დარჩენილ 4 (80%) შტამს აღენიშნებოდა საშუალო მგრძობელობა. *Staphylococcus spp.*-ის 3 შტამიდან 1 (20%) იყო სენსიტიური და 4 (80%) კი საშუალო მგრძობელობის. საერთო ჯამში ინ-ვიტრო მგრძობელობის ტესტმა გამოავლინა შემდეგი შედეგები პიოფაგის მიმართ: სენსიტიური 53% (123/234), საშუალო მგრძობელობა 30% (70/234) და რეზისტენტული 18% (41/234) (ცხრილი 8).

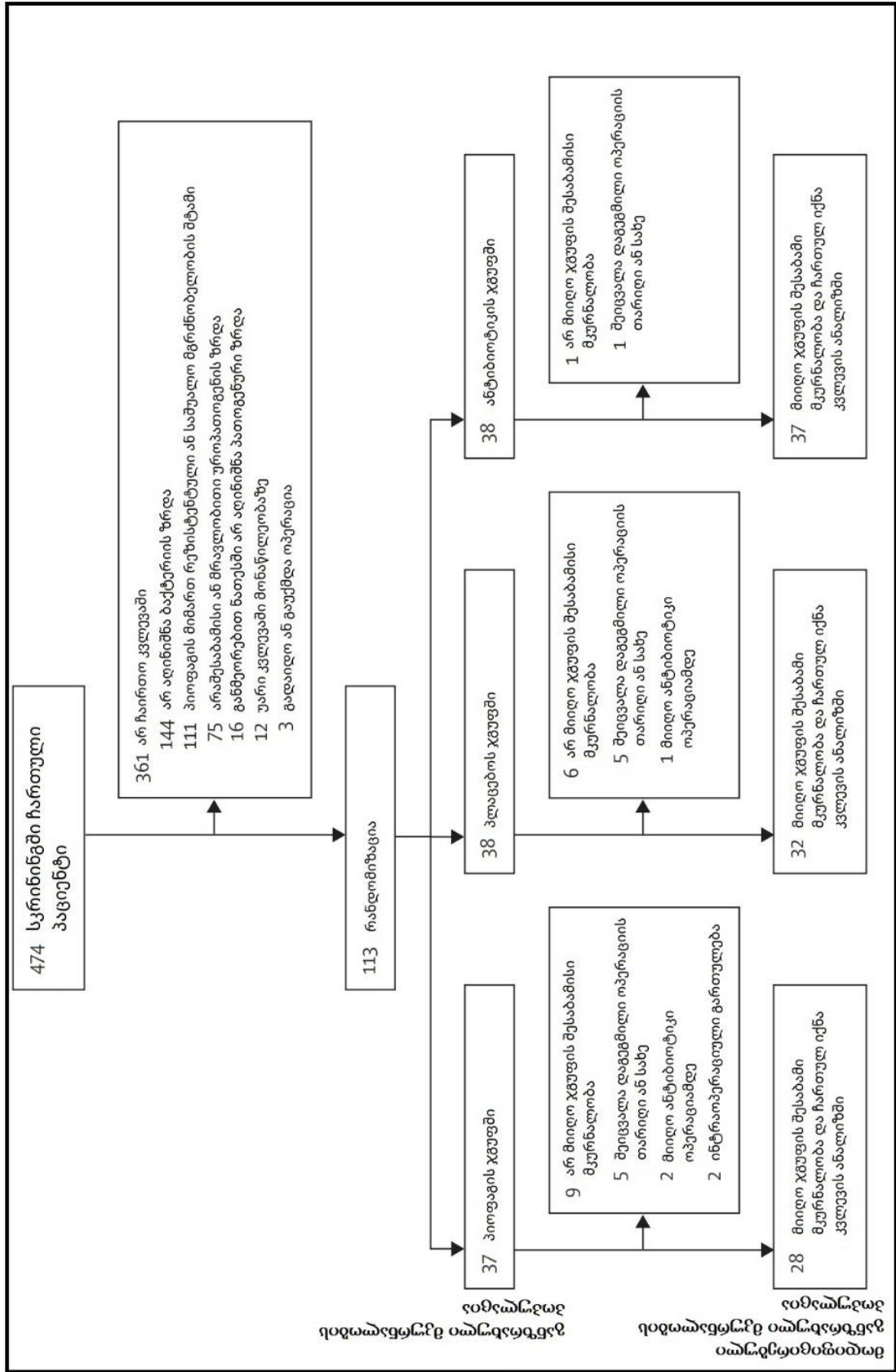


**ცხრილი 8.** პიოფაგის სენსიტიურობის შედეგი სკრინინგის დროს

ბაქტერიის ტიპი	საერთო	სენსიტიური	საშუალო მგრძობელობა	რეზისტენტული
Enterococcus spp.	84	57 (68%)	16 (19%)	11 (13%)
Streptococcus spp.	72	29 (40%)	27 (38%)	16 (22%)
Escherichia coli	58	31 (53%)	16 (27%)	11 (19%)
Proteus mirabilis	12	4 (33%)	5 (42%)	3 (25%)
Pseudomonas aeruginosa	5	1 (20%)	4 (80%)	0
Staphylococcus spp.	3	1 (33%)	2 (66%)	0
Total	234	123(53%)	70 (30%)	41(18%)

კვლევაში არ ჩართული 361 პაციენტიდან 144 (30%) პაციენტს არ აღენიშნა ბაქტერიული კულტურის ზრდა. 111 პაციენტს აღენიშნებოდა რეზისტენტული ან საშუალოდ სენსიტიური ბაქტერიოლოგიური კულტურის ზრდა. 75 (16%) პაციენტს აღენიშნა მულტიპათოგენური ფლორა. 16 შემთხვევაში განმეორებითი ნათესში არ აღენიშნა პათოგენური ფლორის ზრდა. 12-მა პაციენტმა (3.3%) უარი განაცხადა კვლევაში მონაწილეობაზე. 3 პაციენტის (0.8%) ოპერაცია გაუქმდა და/ან გადაიდო ხანგრძლივი ვადით, სგი-თან კავშირში არ მყოფი სხვადასხვა მიზეზებით (დიაგრამა 9).

დიაგრამა 9 - მკურნალობის სექმა და პაციენტების გადასწილება კვლევის ჯგუფებში



კვლევაში ჩართული 113 პაციენტი რანდომიზაციის გზით განთავსდა სამ ჯგუფში, კერძოდ: 37 (33%) პაციენტი - პიოფაგის, 38 (34%) - პლაცებოს, ხოლო 38 (33%) - ანტიბიოტიკის ჯგუფებში. აღნიშნული პაციენტებიდან, შესაბამისი მკურნალობის მინიმუმ ერთი დოზა მიიღო და შეყვანილ იქნა განზრახული მკურნალობის პოპულაციაში 97 (86%) პაციენტი. სამივე ჯგუფის პაციენტების საბაზისო კლინიკურ მახასიათებლებს შორის არც ერთ პარამეტრში სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ ინახა (ცხრილი 9).

პიოფაგის ჯგუფიდან მკურნალობა დაასრულა 28 (76%) პაციენტმა. ხუთი (14%) პაციენტის შემთხვევაში, მოხდა ოპერაციის თარიღის ცვლილება. ორმა (5%) პაციენტმა მიიღო ანტიბიოტიკი ოპერაციამდე. ორ (5%) პაციენტთან აღინიშნა ინტრაოპერაციული გართულება, საჭირო გახდა სისხლმდენი უბნების განმეორებითი კოაგულაციის წარმოება, რის შემდეგაც გადაწყდა პაციენტის გადაყვანა სტანდარტული მკურნალობის სქემაზე.

პლაცებო ჯგუფში მკურნალობა სქემის მიხედვით დაასრულა 32-მა (84%) პაციენტმა. ხუთ (13%) პაციენტთან შეიცვალა ოპერაციის გეგმა და/ან თარიღი. ერთმა (2%) პაციენტმა მიიღო ანტიბიოტიკი ოპერაციამდე.

ანტიბიოტიკის ჯგუფში ჩართული 38 პაციენტიდან დაგეგმილი სქემით მკურნალობა დაასრულა 37-მა (97%) პაციენტმა. ერთ (3%) პაციენტთან შეიცვალა ოპერაციის თარიღი.

მოდულირებული განზრახული მკურნალობის პოპულაციაში პაციენტების საშუალო ასაკმა შეადგინა 69 (62-76), 68 (59-77) და 68 (60-76) წელი პიოფაგის, პლაცებოსა და ანტიბიოტიკის ჯგუფებში, შესაბამისად (p-NS). სიმპტომურ პაციენტებში სპსჯ-ის საშუალო მაჩვენებელმა შეადგინა 19 (13-25), 17 (8-26) და 17 (9-25) ქულა პიოფაგის, პლაცებოსა და ანტიბიოტიკის ჯგუფებში, შესაბამისად (p-NS). პაციენტების მომარდვის მაქსიმალური სიჩქარის საშუალო მაჩვენებელი შეადგენდა: პიოფაგის ჯგუფში 9 მლ/წმ-ს (6-12 მლ/წმ), პლაცებო ჯგუფში 9 მლ/წმ-ს (5-13 მლ/წმ), ხოლო ანტიბიოტიკის ჯგუფში 9 მლ/წმ-ს (6-12 მლ/წმ) (p-NS). ნარჩენი შარდის საშუალო მოცულობა ყველაზე მაღალი იყო პლაცებო ჯგუფის პაციენტებში და

შეადგენდა საშუალოდ 200 მლ-ს (30-370 მლ), პიოფაგის ჯგუფში 165 მლ-ს (25-305 მლ), ხოლო ანტიბიოტიკის ჯგუფში 125 მლ-ს (0-270 მლ) (p-NS).

მომარდვის დღიურის მონაცემებით, პიოფაგის ჯგუფის პაციენტებს, დღის მანძილზე მომარდვის აქტი აღინიშნებოდათ საშუალოდ 6-ჯერ (4-8), ხოლო ღამით 4-ჯერ (3-5). თითო მომარდვაზე შარდის რაოდენობა შეადგენდა საშუალოდ 180 მლ-ს (95-265 მლ). პლაცებოს ჯგუფში, დღის მანძილზე, მომარდვის ეპიზოდების საშუალო რაოდენობა იყო 6 (5-7), ხოლო ღამით 4 (3-5). შარდის რაოდენობა თითო მომარდვაზე საშუალოდ 165 მლ-ს შეადგენდა (110-220 მლ). ანტიბიოტიკის ჯგუფში, პაციენტები შარდავდნენ დღის მანძილზე საშუალოდ 7-ჯერ (5-9), ღამით 4-ჯერ (3-5), ხოლო მომარდვისას შარდის საშუალო რაოდენობა იყო 180 მლ (100-260 მლ) (p-NS).

პროსტატის მოცულობა პიოფაგის, პლაცებოსა და ანტიბიოტიკის ჯგუფების პაციენტებში იყო 72 (36-108), 76 (38-114) და 79 (46-112) სმ<sup>3</sup>, შესაბამისად (p-NS).

პსა-ს დონე სისხლში იყო 6 (0-16) , 4 (0-8) და 6 (0-13) მკგ/ლ. პიოფაგის, პლაცებოსა და ანტიბიოტიკის ჯგუფებში, შესაბამისად (p-NS).

ოპერაციამდე შარდის ბუშტის კათეტერი ედგა: პიოფაგის ჯგუფის 9 (32%) პაციენტს, საშუალოდ 31 (8-54) დღით; პლაცებოს ჯგუფის 14 (44%) პაციენტს საშუალოდ 37 (8-66) დღით; და ანტიბიოტიკის ჯგუფის 14 (38%) პაციენტს, საშუალოდ 24 (9-39) დღით.

პიოფაგის ჯგუფში, შარდის საერთო ანალიზით, ლეიკოციტურია აღენიშნა 16 (57%) პაციენტს, ერითროციტურია 12 (43%) პაციენტს, დადებითი ნიტრიტი 10 (36%) პაციენტს. პლაცებოს ჯგუფში ლეიკოციტურია აღენიშნა 20 (63%), ერითროციტურია 24 (75%) და ნიტრიტი 9 (28%) პაციენტს. ანტიბიოტიკის ჯგუფში ლეიკოციტურია აღენიშნა 17 (46%) პაციენტს, ერითროციტურია 22-ს (59%), ხოლო ნიტრიტი 8 (22%) პაციენტს (p-NS).

ოპერაციის ხანგრძლივობამ პიოფაგის პაციენტებში შეადგინა საშუალოდ 50 (36-64) წთ. რეზეცირებული ქსოვილის საშუალო წონა იყო 38 (23-53) გრ. იგივე მაჩვენებლები პლაცებოს ჯგუფში იყო 54 (39-69) წთ-ს, და 36 (27-45) გრ, ხოლო. ანტიბიოტიკის ჯგუფში - 56 (42-70) წთ, და 33 (16-50) გრ (p-NS).

რეზერვირებული ქსოვილის ჰისტოლოგიური კვლევით პკპ ინახა პიოფაგის ჯგუფის 17 (61%) პაციენტში, ქრონიკული პროსტატიტის 10 (36%) პაციენტში, ხოლო ავთვისებიანი სიმსივნე - 1 (4%) პაციენტში. პლაცებოს ჯგუფში: პკპ ინახა 20 (63%), ქპ - 8 (25%), ხოლო ავთვისებიანი სიმსივნე 4 (13%) პაციენტში. ანტიბიოტიკის ჯგუფში: პკპ ინახა 26 (70%), ქპ - 11 (30%), ხოლო ონკოლოგიური პათოლოგია -0 პაციენტში (ცხრილი 9).

**ცხრილი 9.** პაციენტების მოდიფიცირებული, განზრახული სამკურნალო პოპულაციის საბაზისო კლინიკური მახასიათებლები.

	პიოფაგი (28)	პლაცებო (32)	ანტიბიოტიკი (37)
საშუალო ასაკი (მინ.-მაქს.)	69 (62-76)	68 (59-77)	68 (60-76)
<b>საერთაშორისო პროსტატის სიმპტომთა ჯამი</b>			
სიმპტომთა საშუალო ჯამი, (მინ.-მაქს.)	19 (13-25)	17 (8-26)	17 (9-25)
ცხოვრების საშუალო ხარისხი, (მინ.-მაქს.)	5 (4-6)	4 (2-6)	4 (2-6)
<b>უროფლოუმეტრული მონაცემები</b>			
მოშარდვის მაქსიმალური მოცულობითი სიჩქარე (მლ/წმ),საშუალო (მინ.-მაქს.)	9 (6-12)	9 (5-13)	9 (6-12)
ნარჩენი შარდი მლ, საშუალო (მინ.-მაქს.)	165 (25-305)	200 (30-370)	125 (0-270)
<b>მოშარდვის დღიური</b>			
მოშარდვის ეპიზოდების საშუალო რაოდენობა დღისით, (მინ.-მაქს.)	6 (4-8)	6 (5-7)	7 (5-9)
მოშარდვის ეპიზოდების საშუალო რაოდენობა ღამით, (მინ.-მაქს.)	4 (3-5)	4 (3-5)	4 (3-5)
მოშარდული შარდის საშუალო მოცულობა მლ, (მინ.-მაქს.)	180 (95-265)	165 (110-220)	180 (100-260)
პროსტატის საშუალო მოცულობა სმ <sup>3</sup> , (მინ.-მაქს.)	72 (36-108)	76 (38-114)	79 (46-112)
საშუალო პსა, მკგ/ლ, (მინ.-მაქს.)	6 (0-16)	4 (0-8)	6 (0-13)

შარდის ბუმბის კათეტერიზაცია ოპერაციამდე	9 (32%)	14 (44%)	14 (38%)
ოპერაციამდე კათეტერის არსებობის საშუალო ხანგრძლივობა, დღეები, (მინ.- მაქს.)	31 (8-54)	37 (8-66)	24 (9-39)
<b>შარდის საერთო ანალიზი</b>			
ლეიკოციტები	16 (57%)	20 (63%)	17 (46%)
ერიტროციტები	12 (43%)	24 (75%)	22 (59%)
ნიტრიტები	10 (36%)	9 (28%)	8 (22%)
<b>ბაქტერიული შტამები</b>			
<i>Enterococcus spp.</i>	15 (54%)	14 (44%)	15 (41%)
<i>Streptococcus spp.</i>	8 (29%)	7 (22%)	8 (22%)
<i>Escherichia coli</i>	5 (18%)	10 (31%)	10 (27%)
<i>Proteus mirabilis</i>	0	1 (3%)	2 (5%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	1 (3%)
<i>Staphylococcus spp.</i>	0	0	1 (3%)
<b>პრეოპერაციული ბაქტერიოლოგიური ტიტრი</b>			
10 <sup>4</sup> დან <10 <sup>5</sup>	0	1 (3%)	0
10 <sup>5</sup> დან <10 <sup>6</sup>	8 (29%)	9 (28%)	12 (32%)
10 <sup>6</sup> დან <10 <sup>7</sup>	15 (54%)	19 (59%)	14 (38%)
≥10 <sup>7</sup>	5 (18%)	3 (9%)	11 (30%)
<b>ქირურგიული პარამეტრები</b>			
ოპერაციის საშუალო ხანგრძლივობა, წთ, (მინ.- მაქს.)	50 (36-64)	54 (39-69)	56 (42-70)
რეზეცირებული ქსოვილის საშუალო წონა, გრამებში, (მინ.-მაქს.)	38 (23-53)	36 (27-45)	33 (16-50)
<b>ჰისტოლოგია</b>			
ავთვისებიანი სიმსივნე	1 (4%)	4 (13%)	0
ქრონიკული პროსტატიტი	10 (36%)	8 (25%)	11 (30%)
პკპ	17 (61%)	20 (63%)	26 (70%)
მოდულირებულ განზრახულ სამკურნალო პოპულაციაში შეყვანილ იქნა ყველა პაციენტი, რომელთაც მიიღეს მათი ჯგუფისათვის დაგეგმილი მკურნალობის თუნდაც ერთი დოზა.			

მიღებული ბაქტერიული კულტურის 45%-ში აღინიშნა *Enterococcus spp.* ზრდა, 26%-ში *Escherichia coli*, 24%-ში *Streptococcus spp.* ხოლო დანარჩენმა კულტურებმა

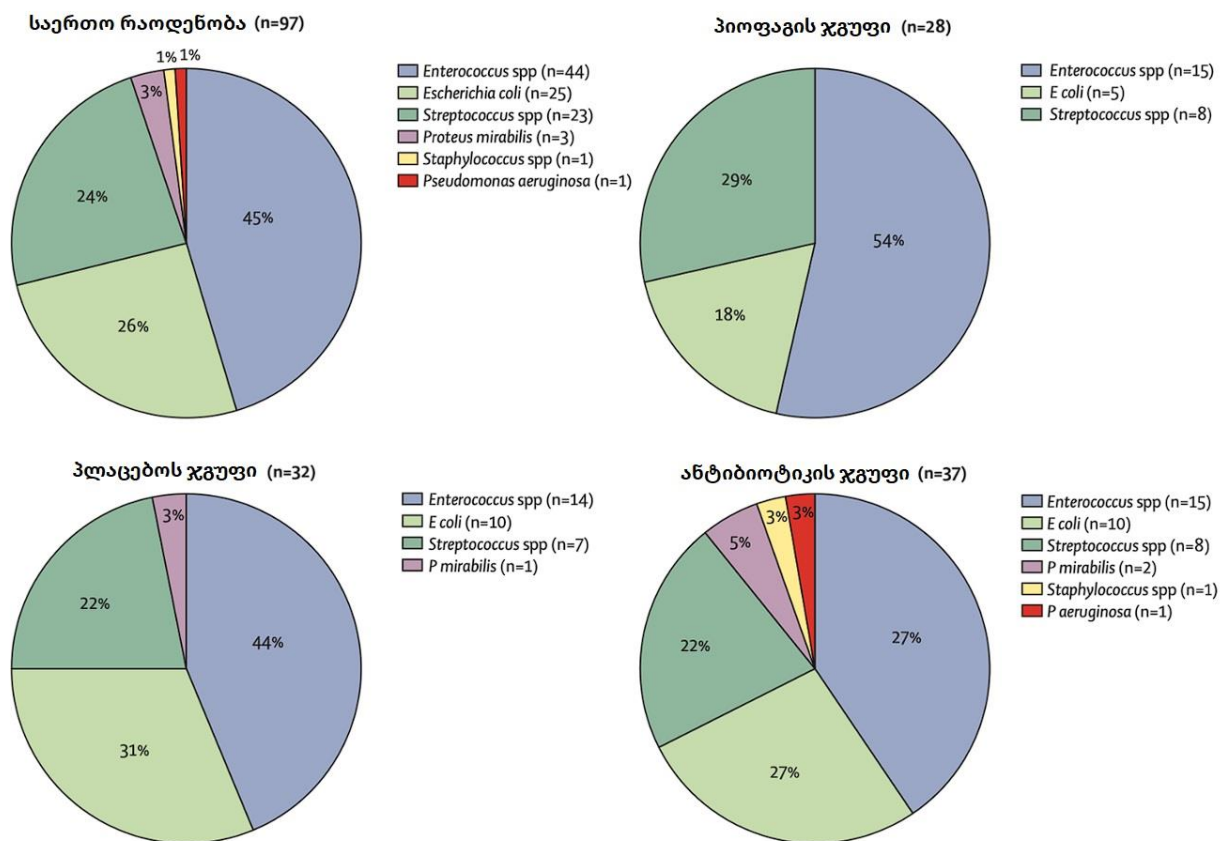
შეადგინა 3%, 1% და 1% *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus spp.* და *Pseudomonas aeruginosa* შესაბამისად.

ფაგის ჯგუფში ყველაზე მაღალ 54%-ში იწინა *Enterococcus spp.* ზრდა, *E. coli*-მ შეადგინა საერთო ჯგუფის 18%, ხოლო *Streptococcus spp.* კი - 29%.

პლაცებოს ჯგუფში 44% შემთხვევაში აღინიშნა *Enterococcus spp.*. 31%-ში *E. coli*, 22%-ში *Streptococcus spp.* და *Proteus mirabilis* 3%-ში.

ანტიბიოტიკის ჯგუფში აღინიშნა ექვსივე სახის პათოგენის ზრდა, მათი პროცენტული შეფარდება შემდეგნაირად განაწილდა: *Enterococcus spp.* - 27%, *E. coli* - 27%, *Streptococcus spp.* - 22%, *Proteus mirabilis* - 5%, *Staphylococcus spp.* - 3%, *Pseudomonas aeruginosa* - 3% (დიაგრამა 10).

**დიაგრამა 10** - ბაქტერიული კულტურების გავრცელება სამკურნალო ჯგუფების მიხედვით



მკურნალობის წარმატების დონე განისაზღვრებოდა ბაქტერიული კულტურის ნორმალიზების მაჩვენებლებით. შვიდდიანი მკურნალობის შემდგომ, სულ შარდის კულტურის ნორმალიზება მიღწეულ იქნა 97 პაციენტიდან 27 (28%) შემთხვევაში. მათგან, პიოფაგის ჯგუფის 28 პაციენტიდან 5 (18%) პაციენტში, პლაცებოს ჯგუფის 32 პაციენტიდან 9 (28%) პაციენტთან შედარებით (odds ratio [OR] 1.60 [95% CI 0.45–5.71];  $p=0.47$ ) და ანტიბიოტიკის ჯგუფის 37 პაციენტიდან 13 (35%) პაციენტთან შედარებით (2.66 [0.79–8.82];  $p=0.11$ ). აღნიშნული განსხვავებები სტატისტიკურად სარწმუნო არ იყო. ყველა პაციენტში რომლებთანაც მიღწეულ იქნა მიკრობიოლოგიური ფლორის ნორმალიზება, ასევე აღინიშნა სგი-ს სიმპტომების გამოსწორება.

113 რანდომიზებული პაციენტიდან 97 პაციენტის მონაცემები, რომლებმაც მიიღეს ჯგუფისთვის განსაზღვრული მკურნალობის ერთი დოზა მაინც, ჩაერთო კვლევის მოდიფიცირებულ განზრახული მკურნალობის ანალიზში. პაციენტთათვის ( $n=16$ ), რომლებიც გამოეთიშნენ კვლევას რანდომიზაციის შემდგომ, გამოყენებულ იქნა განზრახული მკურნალობის ანალიზის ( $n=113$ ) ორი განსხვავებული შეფასების მეთოდი.

**ცხრილი 10** - მოდიფიცირებული განზრახული მკურნალობის ჯგუფში მიღებული სტატისტიკური მონაცემები

მგმ პოპულაციაში სტატისტიკური განსხვავებების სარწმუნოების შეფასება							
		დაუკორექტირებელი ანალიზი			კორექტირებული ანალიზი		
წარმატების მაჩვენებელი		შთ	95% სი	p-მნიშვნ.	შთ	95% სი	p-მნიშვნ.
გმ (N=113) შეფასება 1: ყველა კვლევიდან გამოსული პაციენტი (N=16) არის კვლევის წარმატებით დასრულება (უკეთესი ვარიანტი)							
პიოფაგი	14/37 (38%)						
პლაცებო	15/38 (39%)	1.07	0.42-2.72	0.884	0.95	0.36-2.49	0.917
ანტიბიოტიკი	14/38 (37%)	0.96	0.38-2.44	0.929	0.984	0.38-2.53	0.973
გმ (N=113) შეფასება 2: ყველა კვლევიდან გამოსული პაციენტი (N=16) არის კვლევის წარუმატებლად დასრულება (უარესი ვარიანტი)							
პიოფაგი	5/37 (14%)						
პლაცებო	9/38 (24%)	1.99	0.60-6.62	0.264	1.86	0.53-6.49	0.329



ანტიბიოტიკი	13/38 (34%)	3.33	1.04-10.58	0.042	3.51	1.08-11.42	0.037
მგმ (N=97)							
პიოფაგი	5/28 (18%)						
პლაცებო	9/32 (28%)	1.8	0.52-6.19	0.352	1.6	0.45-5.71	0.468
ანტიბიოტიკი	13/37 (35%)	2.49	0.77-8.1	0.129	2.66	0.79-8.82	0.111
კორექტირებული ანალიზი, რომელიც მოიცავს ცხოვრების ხარისხის საბაზისო შეფასებას, შარდის მაჩვენებლებს, მოშარდვის პარამეტრებს (მაგ. სპონტანური მოშარდვა თუ კათეტერის არსებობა) როგორც თანმხლებ პარამეტრებს. კვე = კოლონიის ფორმირების ერთეულები, სი = სარწმუნოების ინტერვალი, გმ = განზრახული მკურნალობა, მგმ = მოდიფიცირებული განზრახული მკურნალობა, შთ = შანსების თანაფარდობა							

შეფასების პირველი მეთოდის მიხედვით (საუკეთესო ვარიანტი), სამკურნალო ჯგუფებს შორის აღინიშნებოდა მცირე განსხვავება. შეფასების მეორე მეთოდის მიხედვით (უარესი ვარიანტი) გამოვლინდა ანტიბიოტიკის ჯგუფის სტატისტიკურად სარწმუნოდ (P=0.037) მეტი ეფექტურობა პიოფაგის ჯგუფთან შედარებით, თუმცა, შეფასების ორივე მეთოდის შედეგები ნაკლებ სანდოა და წარმოებულმა ანალიზმა აჩვენა, რომ გამოყენებული მოდიფიცირებული განზრახული მკურნალობის ანალიზი კლინიკურად ყველაზე სარწმუნოა შედეგების ფუნდამენტური ფალსიფიცირების გარეშე (ცხრილი 11).

**ცხრილი 11 - ლოგისტიკური რეგრესია**

	პაციენტის რაოდენობა	დაუკორექტირებელი ანალიზი			კორექტირებული ანალიზი		
		შთ	95% სი	P	შთ	95% სი	P
მთავარი მიზანი: მკურნალობის წარმატების ხარისხი							
პიოფაგი	5/28 (18%)	1	სტანდარტი	--	1	სტანდარტი	--
პლაცებო	9/31 (28%)	1.80	0.51-6.19	0.35	1.60	0.45-5.71	0.47
ანტიბიოტიკი	13/37 (35%)	2.49	0.77-8.10	0.13	2.66	0.79-8.82	0.11
პოსტ ჰოკ ანალიზი: ბაქტერიული კოლონიის ტიტრის შემცირება მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ.							
პიოფაგი	7/28 (25%)	1	სტანდარტი	--	1	სტანდარტი	--
პლაცებო	12/31 (38%)	1.80	0.59-5.49	0.30	1.62	0.51-5.12	0.41
ანტიბიოტიკი	18/37 (49%)	2.84	0.97-8.29	0.056	2.98	1.00-8.84	0.049
უსაფრთხოების შეფასება: გართულებები							
პიოფაგი	6/28 (21%)	1	სტანდარტი	--	1	სტანდარტი	--
პლაცებო	13/31 (41%)	0.39	0.13-1.25	0.12	0.39	0.11-1.17	0.089
ანტიბიოტიკი	11/37 (30%)	0.65	0.21-2.03	0.45	0.66	0.21-2.07	0.47
მკურნალობა წარმატებულიად ჩაითვალა მკურნალობის შემდგომ შარდის კულტურის ნორმალიზების შემთხვევებში (<10 <sup>4</sup> კვე = კოლონიის ფორმირების ერთეული მლ-ში). კორექტირებული ანალიზი, რომელიც მოიცავს ცხოვრების ხარისხის საბაზისო შეფასებას, შარდის							

მაჩვენებლებს, მომარდვის პარამეტრებს (მაგ. სპონტანური მომარდვა თუ კათეტერის არსებობა) როგორც თანმხლებ პარამეტრებს.

შთ = შანსების თანაფარდობა; სი = სარწმუნოების ინტერვალი; P = P მნიშვნელობა

მკურნალობის დასრულებისას 97 პაციენტიდან 58 (60%) პაციენტს აულაგდა სგი-ის სიმპტომები. კერძოდ, პიოფაგის ჯგუფის 28 პაციენტიდან 16 (57%), პლაცებოს ჯგუფის 32 პაციენტიდან 19 (59%) და ანტიბიოტიკის ჯგუფის 37 პაციენტიდან 25 (68%) პაციენტს აღარ აღენიშნებოდათ სგი-თან დაკავშირებული სიმპტომები რომლებსაც აღნიშნავდნენ მკურნალობის დაწყებამდე.

**ცხრილი 12 – მარდის ბაქტერიოლოგიური კულტურის ტიტრის ცვლილება მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ**

	მკურნალობის შემდგომი ათვლა							გაუმჯოს ბესდა	დარჩა უცვლელი	გაუარეს და
	სტერილური მარდი	10 <sup>4</sup> დან <10 <sup>5</sup>	10 <sup>5</sup> დან <10 <sup>6</sup>	10 <sup>6</sup> დან <10 <sup>7</sup>	≥10 <sup>7</sup>	გართულება	შემდგომი დაკვირვების შეწყვეტა			
<b>პიოფაგი (28)</b>										
10 <sup>5</sup> დან <10 <sup>6</sup>	1	0	1	2	2	2	0	--	--	--
10 <sup>6</sup> დან <10 <sup>7</sup>	1	0	1	5	4	3	1	--	--	--
≥10 <sup>7</sup>	3	0	0	1	1	0	0	--	--	--
<b>ჯამი</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>8</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>7 (25%)</b>	<b>7 (25%)</b>	<b>8 (29%)</b>
<b>პლაცებო (32)</b>										
10 <sup>4</sup> დან <10 <sup>5</sup>	1	0	0	0	0	0	0	--	--	--
10 <sup>5</sup> დან <10 <sup>6</sup>	5	1	1	0	0	1	1	--	--	--
10 <sup>6</sup> დან <10 <sup>7</sup>	3	0	1	4	1	7	3	--	--	--
≥10 <sup>7</sup>	0	0	0	1	1	1	0	--	--	--
<b>ჯამი</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>9</b>	<b>4</b>	<b>12 (38%)</b>	<b>6 (18%)</b>	<b>1 (3%)</b>
<b>ანტიბიოტიკი (37)</b>										
10 <sup>5</sup> დან <10 <sup>6</sup>	3	2	1	1	0	3	2	--	--	--
10 <sup>6</sup> დან <10 <sup>7</sup>	8	0	0	3	1	2	0	--	--	--
≥10 <sup>7</sup>	2	0	0	3	2	3	1	--	--	--
<b>ჯამი</b>	<b>13</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>18 (49%)</b>	<b>6 (16%)</b>	<b>2 (5%)</b>

მიკრობიოლოგიური შედეგების პოსტ-ჰოკ სტატისტიკური ანალიზისას ინახა, რომ პათოგენების ტიტრის შემცირება აღინიშნა პიოფაგის 7 (25%), პლაცებო ჯგუფის 12 (38%) (P=0.3), და ანტიბიოტიკის ჯგუფის 18 (49%) (P=0.056) პაციენტში (ცხრილი 11, 12, 13). უცვლელი დარჩა პიოფაგის ჯგუფის 7 (25%), პლაცებოს ჯგუფის 6 (18%), ხოლო ანტიბიოტიკის ჯგუფის 6 (16%) პაციენტში. ბაქტერიული კულტურის ტიტრის ზრდა აღინიშნა პიოფაგის ჯგუფის 8 (29%) პაციენტის, პლაცებოს ჯგუფის 1 (3%) და ანტიბიოტიკის ჯგუფის 2 (5%) პაციენტში (ცხრილი 12).

**ცხრილი 13 – მკურნალობის კლინიკური და მიკრობიოლოგიური შედეგები პათოგენური შტამების მიხედვით.**

			ბაქტერიების ზრდა მკურნალობამდე სახეობის მიხედვით.						
			Enterococcus spp.	Escherichia coli	Proteus mirabilis	Pseudomonas aeruginosa	Staphylococcus spp.	Streptococcus spp.	ჯამი
მკურნალობის შემდგომ ბაქტერიული კულტურის შედეგები	პიოფაგი (N=28)	სტერილური შარდი	3	1	-	-	-	1	5
		ბაქტერიის ზრდა	8	3	-	-	-	6	17
		გართულება	4	1	-	-	-	0	5
		შემდგომი დაკვირვების შეწყვეტა	0	0	-	-	-	1	1
		ჯამში	15	5	-	-	-	8	28
	კლავიზა (N=32)	სტერილური შარდი	4	3	0	-	-	2	9
		ბაქტერიის ზრდა	2	4	1	-	-	3	10
		გართულება	6	1	0	-	-	2	9
		შემდგომი დაკვირვების შეწყვეტა	2	2	0	-	-	0	4
		ჯამში	14	10	1	-	-	7	32
	ანტიბიოტიკი (N=37)	სტერილური შარდი	5	2	1	1	1	3	13
		ბაქტერიის ზრდა	6	3	1	0	0	3	13
		გართულება	4	4	0	0	0	0	8
		შემდგომი დაკვირვების შეწყვეტა	0	1	0	0	0	2	3
		ჯამში	15	10	2	1	1	8	37

კვლევაში ჩართული პაციენტების მკურნალობის პროცესში აღნიშნული გართულებები შეფასდა კლავიენ-დინდოს შკალით (Clavien et al., 2009), რომლის მიხედვითაც, ჩართული 97 პაციენტიდან 22 (23%) შემთხვევაში აღინიშნა მხოლოდ I, II და III ხარისხის გართულებები. IV და V ხარისხის გართულებებს ადგილი არ ჰქონია.

გართულებებში შედიოდა: ტკივილის მომატება, რომელიც არ ზღუდავდა პოსტოპერაციული გააქტიურების პროცესს, ტკივილის მომატება რომელიც საჭიროებდა ანალგეტიკების გამოყენებას, მაღალი ტემპერატურის >38°C გამო ანტიბიოტიკის გამოყენება ან ანტიბიოტიკის ჯგუფის შეცვლა, ასევე გახანგრძლივებული ჰემატურიის გამო განმეორებითი ოპერაციული ჩარევა.

გამოვლენილი გართულებების სახე და სიხშირე იყო ერთმანეთის მსგავსი. მონაცემების შედარებისას, ჯგუფებს შორის სტატისტიკური განსხვავება არ ინახა. პიოფაგის ჯგუფის 28 პაციენტიდან ამა თუ იმ გრეიდის გართულება აღნიშნა 6 (21%)

პაციენტს, პლაცებო ჯგუფის 32 პაციენტიდან - 13 (41%) პაციენტს, ხოლო ანტიბიოტიკის ჯგუფის 37 პაციენტიდან - 11 (30%) პაციენტს (ცხრილი 14). ყველაზე ხშირ გართულებას და კვლევიდან გამოთიშვის მიზეზს წარმოადგენდა ტემპერატურის მატება (>38°C) და ანტიბიოტიკოთერაპიის დაწყების ჩვენება.

**ცხრილი 14** - გვერდითი მოვლენები მოდიფიცირებული განზრახული მკურნალობის ჯგუფების მიხედვით (p-NS ჯგუფებს შორის)

	პაციენტები გართულებით	ხარისხი					არ დაბრუნდა კონტროლზე
		1	2	3	4	5	
პიოფაგი (28)	6 (21%)	1 (4%)	1 (4%)	3 (11%)	0	0	1 (4%)
პლაცებო (32)	13 (41%)	1 (3%)	1 (3%)	7 (22%)	0	0	4 (13%)
ანტიბიოტიკი (37)	11 (30%)	0	1 (3%)	7 (19%)	0	0	3 (8%)

არცერთ გართულებას არ გამოუწვევია პაციენტის ჰოსპიტალიზაციის გახანგრძლივება. მოდიფიცირებული განზრახული მკურნალობის კრიტერიუმების მიხედვით, პაციენტები რომლებიც გამოეთიშნენ მკურნალობას (რვა [8%] პაციენტი 97-დან) კვლევის უსაფრთხოების ანალიზის ჩატარებისას, ჩაითვალნენ როგორც გვერდითი მოვლენის მქონე პაციენტები. კვლევიდან გამოთიშვის მიზეზები იყო: სისტემური ინფექციის ნიშნები (მაგ. ტემპერატურა >38°C, ც-რექტიული ცილა >100 მგ/ლ), სხვა მწვავედ განვითარებული დაავადებები, მწვავე სიცოცხლისთვის საშიში დაავადებები, ან პაციენტის უარი კვლევაში მონაწილეობის გაგრძელებაზე.

## მიღებული შედეგების განხილვა

### პირველი ეტაპის შედეგების განხილვა

ბაქტერიოფაგის ლიზისური აქტივობა სხვადასხვა ბაქტერიების მიმართ დემონსტრირებულია ინ ვიტრო კვლევებში (Chanishvili, 2012), თუმცა, კლინიკური კვლევები სგი-ის მკურნალობაში ბაქტერიოფაგის გამოყენების შესახებ, ძალიან მწირია (Khawaldeh et al., 2011; Letkiewicz et al., 2010; Perepanova et al., 1995). ჩვენი კვლევის პირველმა ეტაპმა აჩვენა სგი-ის მქონე პაციენტების შარდის ნიმუშებიდან მიღებული 41 *E. coli* შტამის მიმართ რამდენიმე კომერციული ბაქტერიოფაგის პრეპარატის

ლიზისური აქტივობა. ჩატარებული სპოტ-ტესტით გაანალიზდა ბაქტერიოფაგისა და ბაქტერიების ურთიერთქმედების შედეგები, რომლებიც კატეგორიზდა როგორც CL, SCL, OL, და IP. ყველა ეს ეფექტი მიჩნეულ იქნა პოზიტიურ შედეგად, რაც ნიშნავს, რომ ბაქტერიოფაგის პრეპარატით მოხდა ბაქტერიის ლიზისი, სხვადასხვა ეფექტურობის ხარისხით. CL შემთხვევაში ბაქტერიამ ვერ შეძლო რეზისტენტობის განვითარება ინკუბაციის პერიოდში (18 სთ), რაც ნიშნავს იმას, რომ ამ სახის ბაქტერიოფაგ-ბაქტერიის ურთიერთქმედება იყო ყველაზე ეფექტური. შემდგომი ეფექტი (SCL) შეესაბამება ბაქტერიოფაგის შედარებით ნაკლებ ლითიურ აქტივობას, რისი მიზეზიც შესაძლოა ყოფილიყო სპეციფიური ბაქტერიოფაგის ნაკლები კონცენტრაცია პრეპარატში, ან ბაქტერიის მიერ ფაგის მიმართ მუტაციების გამომუშავების სწრაფი უნარი. საინტერესოა, რომ ჩვენი კვლევის დროს, ოთხივე კომერციულმა ბაქტერიოფაგის პრეპარატმა (ადაპტაციამდე), აჩვენა აქამდე არსებული მსგავსი კვლევის შესაბამისი ლიზისური აქტივობის მაჩვენებლები (Fitzgerald-Hughes et al., 2014).

გარდა ამისა, კვლევის პირველი ეტაპის მნიშვნელოვან შედეგად უნდა ჩაითვალოს ბაქტერიოფაგის ლიზისური აქტის გაზრდის შესაძლებლობა მისი ადაპტაციის პროცესის შედეგად. კერძოდ, როგორც ჩვენმა კვლევამ აჩვენა, მოხდა პიობაქტერიოფაგისადმი ბაქტერიების მგრძობელობის გაზრდა 65.9%-დან 92.7%-მდე. ბაქტერიოფაგის კოქტეილის აქტივობის მატება და მოქმედების სპექტრის გაფართოვება, პრეპარატის დახვეწის მიზნით ჩატარებული ადაპტაციის ციკლის შედეგია. აღნიშნული დადასტურდა ბაქტერია-ბაქტერიოფაგის ურთიერთქმედების ხარისხის გაუმჯობესებით IP დან OL-ზე და ზოგიერთ შემთხვევაში CL-ზეც კი (ცხრილი 5). სწორედ ადაპტაციის პროცესის შემდგომ აჩვენა კომერციულმა პიობაქტერიოფაგის პრეპარატმა ლიზისური აქტივობა 41 შტამიდან 40 (97.6%) *E. coli*-ს შტამის მიმართ.

გარდა ადაპტაციისა, პრეპარატის ეფექტურობის გაზრდა შესაძლებელია ახალი ჯგუფის ბაქტერიოფაგების დამატებით რომლებიც იჩენენ ძლიერი ზემოქმედების უნარს პათოგენური შტამების მიმართ.

გამომდინარე იქიდან, რომ ბაქტერიოფაგის მოქმედების მექანიზმი ძირითადად განსხვავდება ანტიბიოტიკისაგან, მათ მიმართ რეზისტენტობის მექანიზმებიც განსხვავებულია, ეს ჩანს ცხრილებში #5, 6 და 7 მოყვანილ მონაცემებში. ამას ადასტურებს ჩვენი კვლევის შედეგებიც. კერძოდ, ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობის მქონე შტამებიდან ყველას, გარდა ორი შტამისა, ჰქონდა სხვადასხვა რეზისტენტობა ბაქტერიოფაგების მიმართ. ანტიბიოტიკების მიმართ რეზისტენტობის პროფილისგან განსხვავებული მაჩვენებლები მიუთითებს რეზისტენტობის განვითარების უფრო ღრმა, გენეტიკური ფაქტორების და მექანიზმების არსებობაზე. ამ მექანიზმების დეტალური კვლევა სცდება ჩვენი კვლევის მიზნებს. *E. coli* სპეციფიური გენოტიპების და სეროტიპების შემდგომმა შესწავლამ შესაძლოა მოგვცეს უფრო დეტალური ინფორმაცია აღნიშნული მექანიზმების შესახებ. სრულმა გენომის სეკვენირებამ კი შესაძლოა გამოავლინოს ბაქტერიების დამცველობითი მექანიზმები და მათ მიმართ ბაქტერიოფაგების საწინააღმდეგო მექანიზმები რომლებიც მონაწილეობენ ამ ურთულეს პროცესში (Samson et al., 2013).

კვლევაში გამოყენებული კომერციული ბაქტერიოფაგების კოქტილები - ჰიო-, ინტესტი-, სეს- და ენკო- ბაქტერიოფაგები, 50 წელზე მეტია უსაფრთხოდ გამოიყენება კლინიკურ პრაქტიკაში სერიოზული გვერდითი მოვლენების გარეშე. კოქტილში შემავალი ყველა ფაქტერიოფაგს გააჩნია მხოლოდ ლიზისური აქტივობა, მათ არ გააჩნიათ უნარი შეაღწიონ და დარჩნენ ბაქტერიის გენომში. მიუხედავად სგი-ს მკურნალობაში ფაგოთერაპიის პოტენციური ეფექტურობისა და ამ საკითხში აღმოსავლეთ ევროპის ქვეყნების მრავალწლიანი გამოცდილებისა, მკურნალობის ამ მეთოდის პროგრესის ყველაზე დიდ შემაფერხებელ ფაქტორად გვევლინება დასავლეთის მთელ რიგ ქვეყნებში სამკურნალო საშუალებების მიმართ წაყენებული მკაცრი რეგულაციები. კერძოდ, ორმაგად-ბრმა, რანდომიზებული, პლაცებოთი კონტროლირებული, კლინიკური კვლევების ჩატარების აუცილებლობა, რაც მეტად ძვირადღირებული და ხანგრძლივი გზაა. ასევე აუცილებელია ბაქტერიოფაგით მკურნალობის მეთოდოლოგიის, ხანგრძლივობის, დოზირებისა და შესაძლო გვერდითი მოვლენების შესწავლა. დასავლეთ ქვეყნებში ფაგოთერაპიის დანერგვის დასაჩქარებლად, ბაქტერიოფაგები არ უნდა იქნან განხილული როგორც ქიმიური

მედიკამენტი, არამედ მოქმედების მექანიზმიდან გამომდინარე, როგორც ვაქცინები (მაგ. გრიპის საწინააღმდეგო), რომლის შემადგენლობის განახლება ხდება ყოველწლიურად. მსგავსად ვაქცინებისა, განახლებული კომპონენტების მიუხედავად, ისინი არ უნდა საჭიროებდნენ ყოველი რევიზიის შემდგომ ახალი კლინიკური კვლევების ჩატარებას (Pirnay et al., 2011). გარდა ამისა, შესაძლოა ბაქტერიოფაგების კლასიფიკაცია სხვადასხვა მიზნით გამოყენებისთვის. მაგალითად, როგორც მედიკამენტი სისტემური გამოყენებისთვის, ხოლო როგორც სამკურნალო საშუალება ადგილობრივი გამოყენებისთვის (მათ შორის სგი-ს დროს) (Pirnay et al., 2011).

### მეორე ეტაპის შედეგების განხილვა

კვლევის მეორე ეტაპზე მიღებულ იქნა ორი მნიშვნელოვანი შედეგი. პირველად ჩვენს ქვეყანაში გაანალიზირდა პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის მქონე პაციენტებში საშარდე გზების ინფექციის გამომწვევი მიკროორგანიზმების სახეები და მათი სიხშირე. აღმოჩნდა, რომ სგი-ის მქონე პაციენტებიდან 41% შემთხვევაში გამომწვევია *E. coli*, 29%-ში - *Enterococcus spp.*, 20%-ში *Streptococcus spp.*, 8%-ში *Pseudomonas aeruginosa*, 7%-ში *Staphylococcus spp.*, 4%-ში *Proteus spp.*, ხოლო 9%-ში სხვა პათოგენური მიკროორგანიზმები (დიაგრამა 6).

კვლევის ეს ფაზა ასევე დაგეგმილი იყო კომერციული პიო-ბაქტერიოფაგის პრეპარატის კლინიკური ეფექტურობისა და უსაფრთხოების შეფასებისთვის, ასევე კლინიკური და მიკრობიოლოგიური შედეგების გაანალიზებისთვის შემდგომი ორმაგად ბრმა, პლაცებოთი კონტროლირებული, რანდომიზებული კლინიკური კვლევის წინ (Leitner et al., 2017). პიო-ბაქტერიოფაგის კოქტილის შემადგენლობის შესწავლა არ ჩატარებულა. პრეპარატის შემადგენლობაში ადაპტაციის პროცესის შედეგად ყველა ინდივიდუალური ბაქტერიოფაგი სხვადასხვა ტიტრით არის წარმოდგენილი, რაც აღწერილია მანამდე ჩატარებული პიო-ბაქტერიოფაგის კოქტილის მეტაგენომური ანალიზით (McCallin et al., 2018; Villarroel et al., 2017).

ჩვენს მიერ ჩატარებულმა ინ-ვიტრო ანალიზმა აჩვენა, რომ უროპათოგენური ბაქტერიოფაგების სენსიტიურობამ კომერციული პიო-ბაქტერიოფაგის პრეპარატის მიმართ შეადგინა 41%. ადაპტაციის ციკლის შემდგომ აღინიშნა სენსიტიურობის ზრდა

75%-მდე. კვლევის საპილოტე, ინ-ვივო სერიაში ბაქტერიების ტიტრი შემცირდა ცხრიდან ექვს პაციენტში ბაქტერიოფაგით მკურნალობის შემდეგ (67%). ბაქტერიოფაგთან ასოცირებული გვერდით მოვლენებს ადგილი არ ჰქონია. ერთ პაციენტს (#9), რომელსაც დაუდგინდა უროპათოგენ *P. aeruginosa* -ს არსებობა შარდში, ჩატარებული პროსტატის ოპერაციიდან მესამე დღეს აღენიშნა მაღალი ტემპერატურა ( $38.5^{\circ}\text{C}$ ), რის გამოც შეუწყდა ბაქტერიოფაგით მკურნალობა და დაენიშნა ანტიბიოტიკოთერაპია მესამე თაობის ცეფალოსპორინით. ანტიბიოტიკოთერაპიის დაწყებიდან 48 სთ-ში სხეულის ტემპერატურა დაუბრუნდა ნორმის ფარგლებს (24 სთ-ში:  $37.8^{\circ}\text{C}$ ; 48 სთ-ში:  $<37.5^{\circ}\text{C}$ ). აღნიშნული შესაძლოა დაკავშირებული იყო *P. aeruginos*-ს მიერ ლიზისის პროცესში გამოყოფილი ენდოტოქსინის სისტემურ ეფექტთან.

ფაგოთერაპიის შემდგომ შარდის განმეორებითი ბაქტერიოლოგიური კვლევისას გამოიკვეთა მკურნალობის დადებითი ტენდენცია, კერძოდ, ბაქტერიების რაოდენობის შემცირება (შემთხვევა #1, 2, 5, 6). ერთ შემთხვევაში (#6), განმეორებითი ბაქტერიოლოგიური ანალიზისას დადგინდა, რომ ბაქტერიის რაოდენობა შემცირდა დეტექციის ლიმიტის ქვემოთ ( $10^4$  ხარისხი). ორ შემთხვევაში (#4, #8) საწყისი ინფექცია, *E. coli* (ტიტრი  $10^7$ ) და *Enterococcus* (ტიტრი  $10^6$ ), ბაქტერიოფაგით მკურნალობის შემდგომ საერთოდ აღარ გამოვლენილა. აღსანიშნავია, რომ ამ ორი პაციენტის ასაკი იყო 69 წელს და 80 წელი და არაპათოგენური მიკროფლორა რომელიც მათ შარდში გამოვლინდა, შესაძლოა ოპერაციის შემდგომი არასრულყოფილად აღდგენილი მოშარდვის აქტის შედეგი ყოფილიყო. ერთ პაციენტში (#3) *E. coli* ტიტრი არ შეიცვალა ბაქტერიოფაგით მკურნალობის შედეგად. კიდევ ერთ შემთხვევაში (#7) საწყისი ინფექცია გამოწვეული *Enterococcus* (ტიტრი  $10^6$  ბაქტ/მლ) ფაგოთერაპიის შემდგომ შეიცვალა *E. coli*-ს შტამით (ტიტრი  $10^7$  ბაქტ/მლ), რაც შესაძლოა მეორადი ინფექციით იყო გამოწვეული.

მიუხედავად იმისა, რომ კვლევის ამ ფაზაში მიღებული შედეგების ვარიაბელობა, კვლევის დიზაინი და ჩართული პაციენტების მცირე რაოდენობა არ იძლევა შესაძლებლობას დამტკიცდეს შესაძლო სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავებები, მიღებული შედეგებით გამოკვეთილი ტენდენცია მნიშვნელოვანი იყო და სრულად შეესაბამებოდა დასავლეთ ევროპაში ჩატარებული მსგავსი დიზაინის კვლევების



შედეგებს (Abedon et al., 2017). რაც კიდევ უფრო მეტად მნიშვნელოვანია, ორფაზიანმა კვლევამ დაადასტურა მოსაზრება, რომ ფაგოთერაპია ფართო სპექტრის კოქტეილის გამოყენებით არ იწვევს სერიოზულ გვერდით მოვლენებს და არის პაციენტებისათვის უსაფრთხო (McCallin et al., 2018, 2013; Sarker et al., 2016).

კვლევის ამ ეტაპზე მიღებულმა შედეგებმა საფუძველი მოგვცა გადავსულიყავით მე-3, კლინიკურ ეტაპზე.

### **მესამე ეტაპის შედეგების განხილვა**

კვლევის მესამე ფაზა იყო ორმაგად ბრმა, რანდომიზებული, პლაცებოთი კონტროლირებული კლინიკური კვლევა. უნდა აღინიშნოს, რომ ეს არის პირველი მსგავსი დიზაინის კლინიკური კვლევა ფაგოთერაპიის ეფექტურობის შესაფასებლად არა მარტო უროლოგიაში, არამედ ზოგადად მედიცინაში. ამდენად, კვლევის ამ ფაზაში მიღებული შედეგები უაღრესად მნიშვნელოვანია. კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ ეფექტურობის თვალსაზრისით, ფაგოთერაპია არ ჩამოუვარდება მკურნალობის სტანდარტულ მეთოდს როგორცაა ანტიბიოტიკოთერაპია. თუმცა, ვერ დადასტურდა პლაცებოსთან მისი უპირატესობა ეფექტურობისა და უსაფრთხოების მხრივ. მიღებული შედეგები მრავალმხრივია და უნდა შეფასდეს კონკრეტული კლინიკური ჩვენების, კვლევის დიზაინის გათვალისწინებისა და საკვლევი პროდუქტის კონტექსტში. გათვალისწინებულ უნდა იქნას, ასევე, თუ როგორ აისახება ისინი ფაგოთერაპიის ზოგად პარადიგმაზე. მიუხედავად იმისა, რომ კვლევის შედეგები არ იძლევა საშუალებას რეკომენდაცია გავუწიოთ ბაქტერიოფაგების ინტრავეზიკალური ინსტილაციის გამოყენებას გართულებული სგი-ის მქონე პაციენტებში, ის ავლენს ფაგოთერაპიის შესაძლო ეფექტურობის შემდგომი კვლევების ჩატარებისთვის მნიშვნელოვან და აუცილებელ ასპექტებს.

კვლევის წარმატებით შესრულებისთვის საკვლევი პოპულაცია და მკურნალობის ჩვენებები შეირჩა დანერგილი პრაქტიკის გათვალისწინებით, რათა საკვლევი ჯგუფი მსგავსი ყოფილიყო სტანდარტული მკურნალობისა (მაგ., შარდის ბუმბის კათეტერიზაცია). დადებითი შედეგების მაჩვენებლები მოულოდნელად დაბალი იყო აქტიური მკურნალობის ორივე ჯგუფში (ანტიბიოტიკის და ბაქტერიოფაგის). ასევე

მოულოდნელია ბაქტერიოფაგისა და პლაცებოს თანაბარი ეფექტურობა, რაც ჩვენი ვარაუდით, განპირობებულია პოსტოპერაციული ირიგაციის შედეგად შარდის ბუშტში ბაქტერიული კულტურის რაოდენობრივი შემცირების ეფექტით. აღნიშნულ თეორიას მხარს უჭერს რანდომიზირებული, კონტროლირებული კვლევის შედეგები, რომლებმაც აჩვენა, რომ შარდის ბუშტის ნაწლავოვანი რეზერვუარის მქონე პაციენტებში, ონკანის წყლით შარდის ბუშტის ყოველდღიური გამორეცხვაც კი ამცირებს შადში ბაქტერიების რიცხვს და ანტიბიოტიკოთერაპიის საჭიროებას (Birkhäuser et al., 2011). ბაქტერიული კულტურის მექანიკური შემცირების ეფექტი მოსალოდნელი იყო ასევე პიოფაგის ხსნარისთვისაც, რაც კითხვის ნიშნის ქვეშ დააყენებდა ფაგოთერაპიის ანტიბაქტერიულ მოქმედებას. მკურნალობის სხვადასხვა ეტაპზე ჩატარებულ შარდის მიკრობიოლოგიურ კვლევებს, რომლებიც აფასებს ბაქტერიოფაგის კონცენტრაციის ცვლილებებს და მათ ეფექტურობას პათოგენური შტამების მიმართ, შეუძლია უკეთ აჩვენოს მათი ანტიბაქტერიული ეფექტი. გარდა ამისა, ქირურგიული ჩარევის შემდგომ დაკვირვების მცირე პერიოდს შესაძლოა ჰქონოდა ნეგატიური ეფექტი კვლევის ძირითადი და მეორადი შედეგების გამოვლენაზე.

გვერდითი მოვლენების ტიპის და სიმძიმის მხრივ, მათ შორის ცხელების შემთხვევების მხრივაც, მკურნალობის ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება არ დაფიქსირებულა. აღნიშნული შედეგი შეესაბამება ფაგოთერაპიის შესახებ დღეისათვის ლიტერატურაში არსებულ მონაცემებს. ეს ეხება პირველი ფაზის კვლევის შედეგებსაც, რომელშიც გამოყენებულია იგივე კომერციული ნაზალური და ორალური მიწოდების ბაქტერიოფაგი *Staphylococcus aureus*-ით დაავადებულ პაციენტებში (Jault et al., 2019; McCallin et al., 2018, 2013; Sarker et al., 2016; Ujmajuridze et al., 2018). თუმცა, ჩვენს კვლევაში სისხლის ლაბორატორიული მონაცემების, სისტემური იმუნური და ანთების მარკერების ჩართვას, შესაძლოა პაციენტის უსაფრთხოების მხრივ უფრო სრულყოფილი ინფორმაცია მოეცა, რაც სასურველია გათვალისწინებული იყოს შემდგომ კვლევებში. სამკურნალო პრეპარატის ლოკალურად, ინტრავეზიკალურად შეყვანისას, სისტემური რეაქციის

გამოვლენის შანსები ძალზედ მცირეა. კვლევისას რაიმე სპეციფიურ სისტემურ გვერდით მოვლენას ადგილი არ ჰქონია.

კლინიკური კვლევები ფაგოთერაპიის ეფექტურობის შესახებ ადამიანებში ძალზედ მწირია. შესაბამისად, წინასწარი სტატისტიკური გათვლების ჩატარება დასახული მიზნების მიღწევისათვის აუცილებელი რაოდენობების განსაზღვრისათვის, ძალზედ ძნელია. ჩვენი კვლევის დაწყების დროისათვის ჩატარებული სამი რანდომიზებული კონტროლირებული კვლევიდან, არცერთს არ შეუფასებია ბაქტერიოფაგის შესაძლო ეფექტურობა სგი-ს მკურნალობაში. იმ დროისათვის, როცა ჩვენი კვლევის დიზაინის დაგეგმვა მიმდინარეობდა, მხოლოდ ერთი კვლევის მონაცემები იყო ხელმისაწვდომი (Khawaldeh et al., 2011; Jault et al., 2019; Sarker et al., 2016; Wright et al., 2009). სავარაუდოდ მონაცემების სიმცირე იყო ერთერთი ფაქტორი, რომელმაც კვლევის დიზაინის შემუშავებისას, აუცილებელ პაციენტთა რაოდენობების წინასწარ გაანგარიშებაზე იქონია ზეგავლენა, რასაც, თავის მხრივ, ხელი შეუწყო ბაქტერიოფაგის მკურნალობის ეფექტურობის ზედმეტად ოპტიმისტური მოლოდინის არსებობამ. ამრიგად, ვფიქრობთ, რომ ობიექტური შედეგების მიღწევისათვის აუცილებელია უფრო კონსერვატიული შედეგების მოლოდინი და კვლევაში პაციენტთა მეტი რაოდენობის ჩართვა. მომავალში, ფაგოთერაპიის ერთეული შემთხვევების აღწერა (ე.წ. case report), ფაზა 0-ისა და ინფიცირებული პაციენტების პირველი ფაზის კვლევები დაგვეხმარება უფრო ზუსტად განვსაზღვროთ კვლევაში ჩასართავი პაციენტების რაოდენობები.

კვლევა ჩატარდა ალექსანდრე წულუკიძის სახელობის უროლოგიის ეროვნული ცენტრის ბაზაზე, რასაც გარკვეული შეზღუდვები ახლდა თან. კლინიკაში მკურნალობისთვის პაციენტების მომართვა ხდებოდა ქვეყნის სხვადასხვა რეგიონიდან, რის გამოც, შეზღუდული იყო მკურნალობის დრო და მკურნალობის შემდგომი დაკვირვების საშუალება. კერძოდ, ეს გამორიცხავდა პაციენტებზე ხანგრძლივი დაკვირვების შესაძლებლობას, ართულებდა დიფერენცირებას, იყო თუ არა ზოგიერთი სიმპტომი ქირურგიული მკურნალობის თუ ინფექციის შედეგი. ყოველთვის ვერ ხერხდებოდა კვლევის პროტოკოლის ზუსტად შესრულება ლოკალური თავისებურებებისა და საავადმყოფოს შეზღუდული რესურსების გამო.

ამის გამო, კვლევის პერიოდში, ადგილი ჰქონდა პროტოკოლის გადახრის მაღალ მაჩვენებელს, რამაც გამოიწვია სწორედ მონაცემთა მოდიფიცირებული, განზრახული მკურნალობის ანალიზის საჭიროება. აღნიშნული მონაცემების დამუშავებამ დაადასტურა პირველად მიღებული კვლევის შედეგების სარწმუნოება და მაღალი სანდოობა.

აღმოსავლეთ ევროპაში კომერციული ბაქტერიოფაგების კოქტეილების წარმოების გავრცელებული პრაქტიკის მიხედვით, პიოფაგის კოქტეილი შედგება მრავალი განსხვავებული ბაქტერიოფაგისგან, რომლებიც მოქმედებენ რიგი პათოგენური ბაქტერიების წინააღმდეგ. თითოეული ამ ბაქტერიოფაგის რაოდენობა (ტიტრები) ზუსტად არის განსაზღვრული. ამავდროულად, ჩატარებული მეტაგენომური ანალიზით დადგენილია, რომ პრეპარატი არ შეიცავს გენეტიკურად მავნე ელემენტებს (McCallin et al., 2018). ჩვენი კვლევის პროცესში, მიმდინარეობდა ბაქტერიოფაგის კოქტეილის ახალი ფაგებით გამდიდრება, რათა გაზრდილიყო პრეპარატის ეფექტურობა ბაქტერიების ადგილობრივი შტამების მიმართ (Ujmajuridze et al., 2018). ეს მიდგომა მიზნად ისახავს ბაქტერიოფაგის კოქტეილის ეფექტურობის ზრდას დროთა განმავლობაში, ახლად აღმოცენებული პათოგენების სამკურნალოდ (Kutter et al., 2010; McCallin et al., 2018; Ujmajuridze et al., 2018; Villarroel et al., 2017). ბაქტერიოფაგის კოქტეილის გამოყენების ეს სტრატეგია განსხვავდება ევროპისა და ჩრდილოეთ ამერიკაში ჩატარებული კვლევების დროს გამოყენებული მეთოდებისგან, სადაც ძირითადად იყენებენ ერთი სპეციფიური ბაქტერიოფაგის შემცველ პრეპარატს, ან პერსონალიზებული მედიცინის შემთხვევაში კონკრეტული პაციენტის პათოგენის მიმართ მოქმედი ბაქტერიოფაგის პრეპარატს.

მიუხედავად ბაქტერიოფაგის კოქტეილის შემადგენლობისა, ჩვენი კვლევისას წარმოებდა პრეპარატის ეფექტურობის შემოწმება თითოეულ პაციენტში მიღებული პათოგენის შტამებზე ინ-ვიტრო მეთოდით. აქამდე არსებულ კვლევებში სწორედ ანტიბაქტერიული აქტივობა იყო ნაჩვენები, როგორც მკურნალობის წარმატების ძირითადი კრიტერიუმი. ჩვენმა კვლევამ აჩვენა, რომ პათოგენების ინ-ვიტრო მგრძობელობამ ანტიბიოტიკის და ბაქტერიოფაგის მიმართ ბევრ პაციენტში არ გამოავლინა მკურნალობის დადებითი ეფექტურობის პირდაპირპროპორციული

შედეგი. ინ-ვიტრო სენსიტიურობა არ აღმოჩნდა უშუალოდ ინ-ვივო კვლევისას პრეპარატის მაღალი ანტიბაქტერიული ეფექტურობის უტყუარი მანიშნებელი. ინ-ვიტრო და ინ-ვივო შედეგების ეს შეუსაბამობა საჭიროებს შემდგომ უფრო სიღრმისეულ გამოკვლევას, დიაგნოსტიკისა და სამკურნალოდ პაციენტთა შერჩევის გასაუმჯობესებლად. გარდა ამისა, კვლევის დროს, პიოფაგის სამკურნალოდ შარდის ბუშტში შეყვანისას მოხდა მისი შარდით განზავება, რის გამოც, ბევრ პაციენტში, ინ-ვივო გარემოში, ვერ მოხერხდა მაღალი სამკურნალო ეფექტის შენარჩუნება. ინფექციის ადგილას ბაქტერიოფაგის კონცენტრაცია, პრეპარატის ინფექციის კერასთან წვდომა და პათოგენების რაოდენობა წარმოადგენს უმნიშვნელოვანეს პარამეტრებს ბაქტერიოფაგის თერაპიული ეფექტის განსაზღვრისთვის. ასევე მხედველობაში არის მისაღები ხანგრძლივი კათეტერიზაციის დროს მასში ბიოფილმების წარმოშობა რამაც, შესაძლოა, შეამციროს ფაგოთერაპიის ეფექტი.

ფაგოთერაპიის, როგორც ანტიბაქტერიული მკურნალობის ერთერთი მეთოდის გამოყენება უაღრესად მნიშვნელოვანია სამედიცინო, სამეცნიერო და ეკონომიკური თვალსაზრისით. ფაგოთერაპიას გააჩნია პოტენციალი წარმოჩინდეს როგორც ანტიმიკრობული მკურნალობის დამატებითი მეთოდი მსოფლიოში ანტიმიკრობული რეზისტენტობის ზრდის მაჩვენებლების ფონზე. გარდა ამისა, მას შეუძლია არ დააზიანოს ორგანიზმის მიკრობიომის მთლიანობა და თავიდან აგვარიდოს ანტიბიოტიკებით განპირობებული ტოქსიურობა. თუმცა, ფაგოთერაპიის ეს პოტენციური უპირატესობები უნდა დადასტურდეს სწორი დიზაინისა და მეთოდოლოგიის კლინიკური კვლევების შედეგად მიღებული მტკიცებულებებით.

ჩვენს მიერ ჩატარებულმა რანდომიზებულმა, კონტროლირებულმა კვლევამ ბაქტერიოფაგის ეფექტურობის შესახებ სგი-ის მკურნალობაში, მოგვცა მრავალმხრივი და მნიშვნელოვანი ინფორმაცია. ასე მაგ. მან კიდევ ერთხელ დაადასტურა ბაქტერიოფაგის გამოყენების უსაფრთხოება. ამ შედეგებმა დასახა მომავალი კლინიკური კვლევის პერსპექტივები და მიმართულებები. კერძოდ, შემდგომი კვლევებისთვის აუცილებელია შერჩეს სგი-ის მქონე პაციენტები, რომელთაც არ უტარდებათ ოპერაციული მკურნალობა. გარდა ამისა, უნდა გაგრძელდეს ბაქტერიოფაგების ადაპტაციის პროცესი და გამოყენებულ იქნას ბაქტერიოფაგის

უფრო მადალკონცენტრირებული ხსნარები. აუცილებელია, ასევე, მკურნალობის სქემის მოდიფიკაციები როგორცაა: ბაქტერიოფაგების უფრო მაღალი დოზირება, შეყვანილი პრეპარატის უფრო ხანგრძლივი დაყოვნება უკეთესი ანტიბაქტერიული ეფექტის მისაღწევად და განმეორებითი საკონტროლო ლაბორატორიული კვლევები. ფაგოთერაპიის პოტენციური ჩვენებების სიმრავლე, ისევე როგორც ბაქტერიოფაგებისა და ინფექციური პათოგენების მრავალფეროვნება, ართულებს მიღებული შედეგების ერთმნიშვნელოვან ინტერპრეტაციას. შემდგომი კვლევების დაგეგმვისას, კარგად უნდა შეირჩეს ბაქტერიოფაგის გამოყენების მეთოდი იქნება ეს პრეპარატის წინასწარ განსაზღვრული შემადგენლობა თუ ბაქტერიოფაგების პერსონალიზირებული შერჩევა.

კვლევის სამივე ეტაპის შედეგები მნიშვნელოვანი დასკვნების გაკეთების საშუალებას იძლევა. ისინი წამახალისებელი უნდა იყოს ექიმებისა და სახელმწიფო სტრუქტურებისათვის, რათა დაიგეგმოს და ჩატარდეს შემდგომი, უფრო ფართომასშტაბიანი კლინიკური კვლევები ბაქტერიოფაგების გამოყენებით. ა.შ.შ.-ს სურსათისა და წამლის ადმინისტრაციამ ავტორიზაცია მისცა ბაქტერიოფაგის გამოყენებას პერსონალიზირებული თერაპიის მიზნით. ბელგიაში დაშვებულია ინდივიდუალური პაციენტებისთვის სპეციალიზირებული ბაქტერიოფაგებით მკურნალობა (Pirnay et al., 2018). პრეპარატზე მეტი კონტროლის შესაძლებლობიდან გამომდინარე, პერსონალიზებული მიდგომა შესაძლოა წარმოადგენდეს ფაგოთერაპიის დანერგვის უკეთეს გზას, ვიდრე არსებული ბაქტერიოფაგის კოქტილებების გამოყენება.

## დასკვნები

1. დღეს სააფთიაქო ქესლში არსებულ პიო-ბაქტერიოფაგის კოქტილს აქვს ლიზისური აქტივობა სგი-ის მქონე პაციენტების შარდში არსებული *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *S. aureus*, *Streptococcus spp.* (*Enetrococcus spp.* ჩათვლით) შტამების მიმართ და ეფექტურია აღნიშნული უროპათოგენების წინააღმდეგ.

2. ბაქტერიოფაგების ადაპტაციის პროცესს ძალუმს გაზარდოს ბაქტერიოფაგის კოქტეილის ლიზისური აქტივობა კვლევაში ჩართული უროპათოგენების სხვადასხვა შტამების მიმართ.
3. საქართველოში პკგ-ის მქონე პაციენტებში ყველაზე ხშირად გვხვდება სგი-ის გამომწვევი შემდეგი მიკროორგანიზმები (კლების მიხედვით): *E. coli*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus spp.*, *Proteus spp.*
4. ფაგოთერაპია არის სგი-ს მკურნალობის ეფექტური და უსაფრთხო მეთოდი.
5. რანდომიზებულმა კლინიკურმა კვლევამ ვერ აჩვენა პიოფაგის კოქტეილის მოსალოდნელი ეფექტურობა ანტიბიოტიკოთერაპიასთან შედარებით ტურ-ის შემდგომ პაციენტების სგი-ის მკურნალობისას, თუმცა, დაამტკიცა ბაქტერიოფაგის პრეპარატის გამოყენების უსაფრთხოება.

### **რეკომენდაციები**

- ფაგოთერაპია შესაძლებელია გამოყენებულ იქნეს გაურთულებელი სგი-ის სამკურნალოდ მონოთერაპიის სახით, ან ანტიბიოტიკებთან კომბინაციაში.
- ფაგოთერაპია უფრო ეფექტურია ბაქტერიების ინდივიდუალური შტამების მიმართ ჩატარებული ადაპტაციის შემდეგ.
- რეკომენდებულია პიო-ბაქტერიოფაგის კოქტეილის ადაპტაციის ციკლების ჩატარება მისი ეფექტურობის გაზრდის მიზნით.
- გამოყენებამდე, რეკომენდირებულია ბაქტერიოფაგების არსებული კომერციული პრეპარატების ეფექტურობის შესაწავლა კონკრეტულ კლინიკაში ან პაციენტთა ჯგუფში ცირკულირებად შტამებზე და საჭიროების შემთხვევაში მათზე ადაპტაციის ჩატარება.
- ბაქტერიოფაგის გამოყენების ეფექტურობის შესწავლის მიზნით, რეკომენდებულია, შემდგომი რანდომიზებული, კონტროლირებადი კვლევების ჩატარება იმუნური სისტემის მაჩვენებლების, ფაგის მიმართ ბაქტერიის რეზისტენტობის განვითარების, ბიოფილმების წარმოშობის და ფაგის ეფექტურობის სხვა პოტენციურად ხელშემშლელი ფაქტორების გათვალისწინებით.

- რეკომენდებულია, გათვალისწინებულ იქნას აღნიშნული კვლევის დროს გამოყენებული ბაქტერიოფაგების დოზირება, მკურნალობის სქემა და პრეპარატის ადმინისტრირების გზები შემდგომში ფაგოთერაპიის ეფექტურობის გაზრდის მიზნით.
- მომავალში მსგავსი კვლევების ჩატარებისას, რეკომენდებულია კვლევა ჩატარდეს არაქირურგიულ პაციენტებში, რათა შესაძლებელი იქნეს გაუმჯობესებული შემადგენლობის, განსხვავებული რაოდენობის და კონცენტრაციის ბაქტერიოფაგის პრეპარატების გამოყენება.
- აუცილებელია მკურნალობის მოდიფიცირებული პროტოკოლების შემუშავება პრეპარატის განსხვავებული დოზების, გამოყენების ხანგრძლივობისა და მკურნალობის შემდგომი მეთვალყურეობის გათვალისწინებით.
- აღნიშნული კვლევისას გამოყენებული ბაქტერიოფაგების, სამკურნალო პათოგენების და განსხვავებული კლინიკური შემთხვევების სიმრავლემ გაართულა შედეგების ინტერპრეტაციის პროცესი. შემდგომ კვლევებში რეკომენდებულია შემცირდეს აღნიშნული პარამეტრების სიმრავლე, კერძოდ სამკურნალოდ არჩეულ იქნას მხოლოდ ერთი პათოგენი და მის მიმართ ფაგოთერაპიის კონკრეტული მეთოდი (მაგ., პერსონალიზებული ფაგების შემცველი პრეპარატი).
- ჩვენი კვლევის შედეგები იძლევა ძლიერ სტიმულს, რათა ჩატარდეს შემდგომი მასშტაბური კლინიკური კვლევები ბაქტერიოფაგების ეფექტურობის შესწავლის მიზნით არა მხოლოდ უროლოგიაში, არამედ მედიცინის სხვა დარგებშიც.

## ბიბლიოგრაფია

Abedon, S., 2011. Bacteriophages and Biofilms: Ecology, Phage Therapy, Plaques.

Abedon, S.T., García, P., Mullany, P., Aminov, R., 2017. Editorial: Phage therapy: Past, present and future. *Front. Microbiol.* 8, 1–7. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00981>



- Abedon, S.T., Thomas-Abedon, C., 2010. Phage therapy pharmacology. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 11, 28–47. <https://doi.org/10.2174/138920110790725410>
- Abrams, P., Cardozo, L., Fall, M., Griffiths, D., Rosier, P., Ulmsten, U., Van Kerrebroeck, P., Victor, A., Wein, A., 2003. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 61, 37–49. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(02\)02243-4](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(02)02243-4)
- Appelmans, R., 1921. Le dosage du bacteriophages. *C R Soc Biol* 85, 1098–1099.
- Birkhäuser, F.D., Zehnder, P., Roth, B., Schürch, L., Ochsner, K., Willener, R., Thalmann, G.N., Burkhard, F.C., Studer, U.E., 2011. Irrigation of Continent Catheterizable Ileal Pouches: Tap Water Can Replace Sterile Solutions Because It Is Safe, Easy, and Economical. *Eur. Urol.* 59, 518–523. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.01.003>
- Bonkat, G., Bartoletti, R., Bruyère, F., Cai, T., Geerlings, S.E., Köves, B., Schubert, S., Wagenlehner, F., 2020. EAU Guidelines on Urological Infections 2020, in: European Association of Urology Guidelines. 2020 Edition. European Association of Urology Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.
- Capparelli, R., Nocerino, N., Iannaccone, M., Ercolini, D., Parlato, M., Chiara, M., Iannelli, D., 2010. Bacteriophage therapy of *Salmonella enterica*: a fresh appraisal of bacteriophage therapy. *J. Infect. Dis.* 201, 52–61. <https://doi.org/10.1086/648478>
- Cek, M., Tandoğdu, Z., Wagenlehner, F., Tenke, P., Naber, K., Bjerklund-Johansen, T.E., 2014. Healthcare-associated urinary tract infections in hospitalized urological patients—a global perspective: results from the GPIU studies 2003–2010. *World J. Urol.* 32, 1587–1594. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1218-9>
- Chanishvili, N., 2012. A literature review of the practical application of bacteriophage research, A Literature Review of the Practical Application of Bacteriophage Research.

- Choi, J.B., Min, S.K., 2021. Complicated urinary tract infection in patients with benign prostatic hyperplasia. *J. Infect. Chemother.* 27, 1284–1287. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.06.006>
- Chu, C.M., Lowder, J.L., 2018. Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 219, 40–51. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.231>
- Clavien, P.A., Barkun, J., de Oliveira, M.L., Vauthey, J.N., Dindo, D., Schulick, R.D., de Santibañes, E., Pekolj, J., Slankamenac, K., Bassi, C., Graf, R., Vonlanthen, R., Padbury, R., Cameron, J.L., Makuuchi, M., 2009. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann. Surg.* 250, 187–196. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2>
- Clokier, M.R.J., Kropinski, A.M. (Eds.), 2009. Bacteriophages: methods and protocols, *Methods in molecular biology*. Humana Press, New York.
- Colau, A., Lucet, J.C., Rufat, P., Botto, H., Benoit, G., Jardin, A., 2001. Incidence and risk factors of bacteriuria after transurethral resection of the prostate. *Eur. Urol.* 39, 272–276. <https://doi.org/10.1159/000052452>
- Colomb-Cotinat, M., Lacoste, J., Brun-Buisson, C., Jarlier, V., Coignard, B., Vaux, S., 2016. Estimating the morbidity and mortality associated with infections due to multidrug-resistant bacteria (MDRB), France, 2012. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* 5, 56. <https://doi.org/10.1186/s13756-016-0154-z>
- Cornu, J.N., Ahyai, S., Bachmann, A., De La Rosette, J., Gilling, P., Gratzke, C., McVary, K., Novara, G., Woo, H., Madersbacher, S., 2015. A systematic review and meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic obstruction: An update. *Eur. Urol.* 67, 1066–1096. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.06.017>
- CRAIGIE, J., YEN, C.H., 1938. The Demonstration of Types of B. Typhosus by Means of Preparations of Type II Vi Phage. *Can. Public Health J.* 29, 484–496.

- D'Herelle, F., 1917. On an invisible microbe antagonistic to dysentery bacilli . Note by M. F. d'Herelle, presented by M. Roux. *Comptes Rendus Academie des Sciences* 1917; 165:373–5. *Bacteriophage* 1, 3–5. <https://doi.org/10.4161/bact.1.1.14941>
- ECDC, EMA, 2009. The bacterial challenge : time to react : a call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. Publications Office, LU.
- Elliott, T.S.J., Reed, L., Slack, R.C.B., Bishop, M.C., 1985. Bacteriology and ultrastructure of the bladder in patients with urinary tract infections. *J. Infect.* 11, 191–199. [https://doi.org/10.1016/S0163-4453\(85\)92997-4](https://doi.org/10.1016/S0163-4453(85)92997-4)
- Felix, A., 1956. Phage typing of *Salmonella typhimurium*: its place in epidemiological and epizootiological investigations. *J. Gen. Microbiol.* 14, 208–222. <https://doi.org/10.1099/00221287-14-1-208>
- Felix, A., Callow, B.R., 1943. Typing of Paratyphoid B Bacilli by Vi Bacteriophage. *Br. Med. J.* 2, 127–130.
- Fitzgerald-Hughes, D., Bolkvadze, D., Balarjishvili, N., Leshkasheli, L., Ryan, M., Burke, L., Stevens, N., Humphreys, H., Kutateladze, M., 2014. Susceptibility of extended-spectrum-β-lactamase-producing *Escherichia coli* to commercially available and laboratory-isolated bacteriophages. *J. Antimicrob. Chemother.* 69, 1148–1150. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt453>
- Flores-Mireles, A.L., Walker, J.N., Caparon, M., Hultgren, S.J., 2015. Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat. Rev. Microbiol.* 13, 269–284. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>
- Fowler, F.J., Wennberg, J.E., Timothy, R.P., Barry, M.J., Mulley, A.G., Hanley, D., 1988. Symptom status and quality of life following prostatectomy. *JAMA* 259, 3018–3022.

- Foxman, B., 2014. Urinary tract infection syndromes. Occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 28, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.003>
- Foxman, B., 2010. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat. Rev. Urol.* 7, 653–660. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2010.190>
- Foxman, B., 2003. Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs. *Dis. Mon.* 49, 53–70. <https://doi.org/10.1067/mda.2003.7>
- Foxman, B., 2002. Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs. *Am. J. Med.* 113, 5–13. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01054-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01054-9)
- Goodridge, L.D., 2010. Designing phage therapeutics. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 11, 15–27. <https://doi.org/10.2174/138920110790725348>
- Gordon, K.A., Jones, R.N., 2003. Susceptibility patterns of orally administered antimicrobials among urinary tract infection pathogens from hospitalized patients in North America: comparison report to Europe and Latin America. Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 45, 295–301. [https://doi.org/10.1016/S0732-8893\(02\)00467-4](https://doi.org/10.1016/S0732-8893(02)00467-4)
- Górski, A., Miedzybrodzki, R., Borysowski, J., Weber-Dabrowska, B., Lobočka, M., Fortuna, W., Letkiewicz, S., Zimecki, M., Filby, G., 2009. Bacteriophage therapy for the treatment of infections. *Curr. Opin. Investig. Drugs Lond. Engl.* 2000 10, 766–774.
- Gratia, A., 1936. The Numerical Relation between Lysogenic Bacteria and the Phage Particles which they carry. *Ann Inst Pasteur* 57, 652–76.
- Gupta, R., Prasad, Y., 2011. Efficacy of polyvalent bacteriophage P-27/HP to control multidrug resistant *Staphylococcus aureus* associated with human infections. *Curr. Microbiol.* 62, 255–260. <https://doi.org/10.1007/s00284-010-9699-x>

- Hankin, E., 2011. Hankin ME. The bactericidal action of the waters of the Jamuna and Ganges rivers on Cholera microbes. *Ann. Inst. Pasteur* 10:511–523 (1896). *Bacteriophage* 1, 117–126. <https://doi.org/10.4161/bact.1.3.16736>
- Harper, D.R., Parracho, H.M.R.T., Walker, J., Sharp, R., Hughes, G., Werthén, M., Lehman, S., Morales, S., 2014. Bacteriophages and Biofilms. *Antibiotics* 3, 270–284. <https://doi.org/10.3390/antibiotics3030270>
- Hasan, C.M., Dutta, D., Nguyen, A.N.T., 2021. Revisiting Antibiotic Resistance: Mechanistic Foundations to Evolutionary Outlook. *Antibiotics* 11, 40. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11010040>
- ICH.org, n.d. Good clinical practice guideline [<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>]. 66.
- Jamal, M., Ahmad, W., Andleeb, S., Jalil, F., Imran, M., Nawaz, M.A., Hussain, T., Ali, M., Rafiq, M., Kamil, M.A., 2018. Bacterial biofilm and associated infections. *J. Chin. Med. Assoc. JCMA* 81, 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.07.012>
- Jault, P., Leclerc, T., Jennes, S., Pirnay, J.P., Que, Y.-A., Resch, G., Rousseau, A.F., Ravat, F., Carsin, H., Le Floch, R., Schaal, J.V., Soler, C., Fevre, C., Arnaud, I., Bretaudeau, L., Gabard, J., 2019. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. *Lancet Infect. Dis.* 19, 35–45. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30482-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30482-1)
- Keen, E.C., 2015. A century of phage research: Bacteriophages and the shaping of modern biology: Cause to reflect. *BioEssays* 37, 6–9. <https://doi.org/10.1002/bies.201400152>
- Khawaldeh, A., Morales, S., Dillon, B., Alavidze, Z., Ginn, A.N., Thomas, L., Chapman, S.J., Dublanchet, A., Smithyman, A., Iredell, J.R., 2011. Bacteriophage therapy for refractory *Pseudomonas aeruginosa* urinary tract infection. *J. Med. Microbiol.* 60, 1697–1700. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.029744-0>

- Kim, E.H., Larson, J.A., Andriole, G.L., 2016. Management of Benign Prostatic Hyperplasia. *Annu. Rev. Med.* 67, 137–151. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-063014-123902>
- Kupelian, V., Wei, J.T., O’Leary, M.P., Kusek, J.W., Litman, H.J., Link, C.L., McKinlay, J.B., 2006. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: The Boston Area Community Health (BACH) survey. *Arch. Intern. Med.* 166, 2381–2387. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.21.2381>
- Kutateladze, M., Adamia, R., 2010. Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics. *Trends Biotechnol.* 28, 591–595. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2010.08.001>
- Kutter, E., De Vos, D., Gvasalia, G., Alavidze, Z., Gogokhia, L., Kuhl, S., Abedon, S., 2010. Phage Therapy in Clinical Practice: Treatment of Human Infections. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 11, 69–86. <https://doi.org/10.2174/138920110790725401>
- Leitner, L., Sybesma, W., Chanishvili, N., Goderdzishvili, M., Chkhotua, A., Ujmajuridze, A., Schneider, M.P., Sartori, A., Mehnert, U., Bachmann, L.M., Kessler, T.M., 2017. Bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *BMC Urol.* 17, 90. <https://doi.org/10.1186/s12894-017-0283-6>
- Letkiewicz, S., Międzybrodzki, R., Kłak, M., Jończyk, E., Weber-Dąbrowska, B., Górski, A., 2010. The perspectives of the application of phage therapy in chronic bacterial prostatitis. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 60, 99–112. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2010.00723.x>
- Levison, M.E., Levison, J.H., 2009. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 23, 791–815, vii. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2009.06.008>

- Lin, D.M., Koskella, B., Lin, H.C., 2017. Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 8, 162. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i3.162>
- Loc-Carrillo, C., Abedon, S.T., 2011. Pros and cons of phage therapy. *Bacteriophage* 1, 111–114. <https://doi.org/10.4161/bact.1.2.14590>
- Magill, S.S., Edwards, J.R., Bamberg, W., Beldavs, Z.G., Dumyati, G., Kainer, M.A., Lynfield, R., Maloney, M., McAllister-Hollod, L., Nadle, J., Ray, S.M., Thompson, D.L., Wilson, L.E., Fridkin, S.K., Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team, 2014. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N. Engl. J. Med.* 370, 1198–1208. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306801>
- Magill, S.S., O’Leary, E., Ray, S.M., Kainer, M.A., Evans, C., Bamberg, W.M., Johnston, H., Janelle, S.J., Oyewumi, T., Lynfield, R., Rainbow, J., Warnke, L., Nadle, J., Thompson, D.L., Sharmin, S., Pierce, R., Zhang, A.Y., Ocampo, V., Maloney, M., Greissman, S., Wilson, L.E., Dumyati, G., Edwards, J.R., Emerging Infections Program Hospital Prevalence Survey Team, 2021. Antimicrobial Use in US Hospitals: Comparison of Results From Emerging Infections Program Prevalence Surveys, 2015 and 2011. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 72, 1784–1792. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa373>
- Mann, N.H., 2008. The potential of phages to prevent MRSA infections. *Res. Microbiol.* 159, 400–405. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2008.04.003>
- Martin, S.A., Haren, M.T., Marshall, V.R., Lange, K., Wittert, G.A., 2011. Prevalence and factors associated with uncomplicated storage and voiding lower urinary tract symptoms in community dwelling Australian men. *World J. Urol.* 29, 179–184. <https://doi.org/10.1007/s00345-010-0605-8>
- May, F., Hartung, R., 2006. Surgical atlas. Transurethral resection of the prostate. *BJU Int.* 98, 921–934. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06474.x>

- McCallin, S., Alam Sarker, S., Barretto, C., Sultana, S., Berger, B., Huq, S., Krause, L., Bibiloni, R., Schmitt, B., Reuteler, G., Brüssow, H., 2013. Safety analysis of a Russian phage cocktail: from metagenomic analysis to oral application in healthy human subjects. *Virology* 443, 187–196. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.05.022>
- McCallin, S., Sarker, S.A., Sultana, S., Oechslin, F., Brüssow, H., 2018. Metagenome analysis of Russian and Georgian Pyophage cocktails and a placebo-controlled safety trial of single phage versus phage cocktail in healthy *Staphylococcus aureus* carriers. *Environ. Microbiol.* 20, 3278–3293. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.14310>
- Medina, M., Castillo-Pino, E., 2019. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther. Adv. Urol.* 11, 175628721983217. <https://doi.org/10.1177/1756287219832172>
- Merabishvili, M., Pirnay, J.-P., De Vos, D., 2018. Guidelines to Compose an Ideal Bacteriophage Cocktail. *Methods Mol. Biol.* Clifton NJ 1693, 99–110. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7395-8\\_9](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7395-8_9)
- Miller-Ensminger, T., Garretto, A., Brenner, J., Thomas-White, K., Zambom, A., Wolfe, A.J., Putonti, C., 2018. Bacteriophages of the Urinary Microbiome. *J. Bacteriol.* 200, e00738-17. <https://doi.org/10.1128/JB.00738-17>
- Morehead, M.S., Scarbrough, C., 2018. Emergence of Global Antibiotic Resistance. *Prim. Care Clin. Off. Pract.* 45, 467–484. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.05.006>
- Neal, D.E., Ramsden, P.D., Sharples, L., Smith, A., Powell, P.H., Styles, R.A., Webb, R.J., 1989. Outcome of elective prostatectomy. *BMJ* 299, 762–767.
- Nicolle, L.E., 2014. Catheter associated urinary tract infections. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* 3, 1–8. <https://doi.org/10.1186/2047-2994-3-23>
- Öztürk, R., Murt, A., 2020. Epidemiology of urological infections: a global burden. *World J. Urol.* 38, 2669–2679. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-03071-4>



- Padilla-Sanchez, V., 2021. Structural Model of Bacteriophage T4. *WikiJournal Sci.* 4, 5. <https://doi.org/10.15347/WJS/2021.005>
- Pelling, H., Nzakizwanayo, J., Milo, S., Denham, E.L., MacFarlane, W.M., Bock, L.J., Sutton, J.M., Jones, B.V., 2019. Bacterial biofilm formation on indwelling urethral catheters. *Lett. Appl. Microbiol.* 68, 277–293. <https://doi.org/10.1111/lam.13144>
- Perepanova, T.S., Darbeeva, O.S., Kotliarova, G.A., Kondrat'eva, E.M., Maïskaia, L.M., Malysheva, V.F., Baïguzina, F.A., Grishkova, N.V., 1995. [The efficacy of bacteriophage preparations in treating inflammatory urologic diseases]. *Urol. Nefrol. (Mosk.)* 14–17.
- Pirnay, J.-P., De Vos, D., Verbeken, G., Merabishvili, M., Chanishvili, N., Vaneechoutte, M., Zizi, M., Laire, G., Lavigne, R., Huys, I., Van den Mooter, G., Buckling, A., Debarbieux, L., Pouillot, F., Azeredo, J., Kutter, E., Dublanchet, A., Górski, A., Adamia, R., 2011. The Phage Therapy Paradigm: Prêt-à-Porter or Sur-mesure? *Pharm. Res.* 28, 934–937. <https://doi.org/10.1007/s11095-010-0313-5>
- Pirnay, J.-P., Verbeken, G., Ceyssens, P.-J., Huys, I., De Vos, D., Ameloot, C., Fauconnier, A., 2018. The Magistral Phage. *Viruses* 10, 64. <https://doi.org/10.3390/v10020064>
- Rassweiler, J., Teber, D., Kuntz, R., Hofmann, R., 2006. Complications of Transurethral Resection of the Prostate (TURP)—Incidence, Management, and Prevention. *Eur. Urol.* 50, 969–980. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.12.042>
- Saint, S., 2000. Clinical and economic consequences of nosocomial catheter-related bacteriuria. *Am. J. Infect. Control* 28, 68–75. [https://doi.org/10.1016/S0196-6553\(00\)90015-4](https://doi.org/10.1016/S0196-6553(00)90015-4)
- Samson, J.E., Magadán, A.H., Sabri, M., Moineau, S., 2013. Revenge of the phages: defeating bacterial defences. *Nat. Rev. Microbiol.* 11, 675–687. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3096>

- Santiago-Rodriguez, T.M., Ly, M., Bonilla, N., Pride, D.T., 2015. The human urine virome in association with urinary tract infections. *Front. Microbiol.* 6. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00014>
- Sarker, S.A., Sultana, S., Reuteler, G., Moine, D., Descombes, P., Charton, F., Bourdin, G., McCallin, S., Ngom-Bru, C., Neville, T., Akter, M., Huq, S., Qadri, F., Talukdar, K., Kassam, M., Delley, M., Loiseau, C., Deng, Y., El Aidy, S., Berger, B., Brüssow, H., 2016. Oral Phage Therapy of Acute Bacterial Diarrhea With Two Coliphage Preparations: A Randomized Trial in Children From Bangladesh. *EBioMedicine* 4, 124–137. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.12.023>
- Schneidewind, L., Kranz, J., Schlager, D., Barski, D., Mühlsteadt, S., Grabbert, M., Queissert, F., Frank, T., Pelzer, A.E., 2017. Multicenter study on antibiotic prophylaxis, infectious complications and risk assessment in TUR-P. *Cent. Eur. J. Urol.* 70, 112–117. <https://doi.org/10.5173/cej.2017.941>
- Sillankorva, S., Oliveira, D., Moura, A., Henriques, M., Faustino, A., Nicolau, A., Azeredo, J., 2011. Efficacy of a broad host range lytic bacteriophage against *E. coli* adhered to urothelium. *Curr. Microbiol.* 62, 1128–1132. <https://doi.org/10.1007/s00284-010-9834-8>
- Skurnik, M., Pajunen, M., Kiljunen, S., 2007. Biotechnological challenges of phage therapy. *Biotechnol. Lett.* 29, 995–1003. <https://doi.org/10.1007/s10529-007-9346-1>
- Skurnik, M., Strauch, E., 2006. Phage therapy: facts and fiction. *Int. J. Med. Microbiol. IJMM* 296, 5–14. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2005.09.002>
- SM Schappert, E.R., 2011. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. *Vital Health Stat* 13, 1–38.
- Sulakvelidze, A., Alavidze, Z., Morris, J., 2001. Bacteriophage therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45, 649–659. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.3.649-659.2001>

- Sybesma, W., Zbinden, R., Chanishvili, N., Kutateladze, M., Chkhotua, A., Ujmajuridze, A., Mehnert, U., Kessler, T.M., 2016. Bacteriophages as Potential Treatment for Urinary Tract Infections. *Front. Microbiol.* 7, 465. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00465>
- Tambyah, P.A., Maki, D.G., 2000. Catheter-Associated Urinary Tract Infection Is Rarely Symptomatic: A Prospective Study of 1497 Catheterized Patients. *Arch. Intern. Med.* 160. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.5.678>
- Tandogdu, Z., Wagenlehner, F.M.E., 2016. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 29, 73–79. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000228>
- Truzzi, J.C.I., Almeida, F.M.R., Nunes, E.C., Sadi, M.V., 2008. Residual Urinary Volume and Urinary Tract Infection-When are They Linked? *J. Urol.* 180, 182–185. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.03.044>
- Twort, F.W., 1915. AN INVESTIGATION ON THE NATURE OF ULTRA-MICROSCOPIC VIRUSES. *The Lancet* 186, 1241–1243. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)20383-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)20383-3)
- Ujmajuridze, A., Chanishvili, N., Goderdzishvili, M., Leitner, L., Mehnert, U., Chkhotua, A., Kessler, T.M., Sybesma, W., 2018. Adapted Bacteriophages for Treating Urinary Tract Infections. *Front. Microbiol.* 9, 1832. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01832>
- Verhamme, K.M.C., Dieleman, J.P., Bleumink, G.S., van der Lei, J., Sturkenboom, M.C.J.M., Artibani, W., Begaud, B., Berges, R., Borkowski, A., Chappel, C.R., Costello, A., Dobronski, P., Farmer, R.D.T., Jiménez Cruz, F., Jonas, U., MacRae, K., Pientka, L., Rutten, F.F.H., van Schayck, C.P., Speakman, M.J., Sturkenboom, M.C., Tiellac, P., Tubaro, A., Vallencien, G., Vela Navarrete, R., Triumph Pan European Expert Panel, 2002. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care--the Triumph project. *Eur. Urol.* 42, 323–328. [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(02\)00354-8](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(02)00354-8)
- Villarroel, J., Larsen, M.V., Kilstrup, M., Nielsen, M., 2017. Metagenomic analysis of therapeutic PYO phage cocktails from 1997 to 2014. *Viruses* 9. <https://doi.org/10.3390/v9110328>

- Vos, T., Allen, C., Arora, M., Iyer, V.J., 2016. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* 388, 1545–1602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6)
- Warren, J.W., 1992. Catheter-associated bacteriuria. *Clin. Geriatr. Med.* 8, 805–819. [https://doi.org/10.1016/s0749-0690\(18\)30446-4](https://doi.org/10.1016/s0749-0690(18)30446-4)
- Wasson, J.H., Reda, D.J., Bruskewitz, R.C., Elinson, J., Keller, A.M., Henderson, W.G., 1995. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. *N. Engl. J. Med.* 332, 75–79. <https://doi.org/10.1056/NEJM199501123320202>
- Weinbauer, M.G., 2004. Ecology of prokaryotic viruses. *FEMS Microbiol. Rev.* 28, 127–181. <https://doi.org/10.1016/j.femsre.2003.08.001>
- WHO, 2016. Global action plan on antimicrobial resistance. *Glob. Action Plan Antimicrob. Resist.*
- WMA, n.d. WMA - The World Medical Association-WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. URL <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (accessed 9.25.21).
- Wright, A., Hawkins, C.H., Anggård, E.E., Harper, D.R., 2009. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy. *Clin. Otolaryngol. Off. J. ENT-UK Off. J. Neth. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. Cervico-Facial Surg.* 34, 349–357. <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2009.01973.x>
- Zalewska-Piątek, B., Piątek, R., 2020. Phage therapy as a novel strategy in the treatment of urinary tract infections caused by *e. Coli*. *Antibiotics* 9, 1–20. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9060304>

Zarb, P., Coignard, B., Griskeviciene, J., Muller, A., Vankerckhoven, V., Weist, K., Goossens, M., Vaerenberg, S., Hopkins, S., Catry, B., Monnet, D., Goossens, H., Suetens, C., National Contact Points for the ECDC pilot point prevalence survey, Hospital Contact Points for the ECDC pilot point prevalence survey, 2012. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull. 17, 20316. <https://doi.org/10.2807/ese.17.46.20316-en>

Захарова, Ю.А., Николаева, А.М., Падруль, М.М., 2013. Лечебно-профилактические препараты бактериофагов в терапии беременных с пиелонефритом: опыт практического использования, отдаленные результаты. Медицинский Совет 0, 56–61. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-8-56-61>

Иммунопрепарат, У., 1998. Применение препаратов бактериофагов при лечении урологических заболеваний - Природа, морфология и основные свойства бактериофагов. Механизм действия их на бактериальную клетку. Применение их в диагностике, лечении и профилактике болезней - Материалы - BioNow.ru [WWW Document]. <https://medi.ru/>. URL <http://www.bionow.ru/bnows-1020-1.html> (accessed 2.4.22).

Мусин, Д.Р., 2008. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ ПОСЛЕ КОНТАКТНОЙ ЛИТОТРИПСИИ ПРИ ИНФИЦИРОВАННОМ УРОЛИТИАЗЕ.

## თემის სამეცნიერო პუბლიკაციების ჩამონათვალი

- 1) Leitner, L., Ujmajuridze, A., Chanishvili, N., Goderdzishvili, M., Chkonia, I., Rigvava, S., Chkhotua, A., Changashvili, G., McCallin, S., & Schneider, M. P. (2020). Intravesical bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: A randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *The Lancet Infectious Diseases*.
- 2) Ujmajuridze, A., Leitner, L., Chanishvili, N., Goderdzishvili, M., Chkonia, I., Rigvava, S., Chkhotua, A., Changashvili, G., Schneider, M. P., & Liechti, M. D. (2019). Intravesical bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *European Urology Supplements*, 18(12), e3625.
- 3) Leitner, L., Ujmajuridze, A., Chanishvili, N., Goderdzishvili, M., Mehnert, U., Chkhotua, A., Sybesma, W., & Kessler, T. M. (2019). Adapted bacteriophages for treating urinary tract infections. *European Urology Supplements*, 18(1), e373.
- 4) Leitner, L., Ujmajuridze, A., Chanishvili, N., Goderdzishvili, M., Mehnert, U., Chkhotua, A., Sybesma, W., & Kessler, T. M. (2019). MP53-16 ADAPTED BACTERIOPHAGES FOR TREATING URINARY TRACT INFECTIONS. *The Journal of Urology*, 201(Supplement 4), e781–e781.
- 5) Ujmajuridze, A., Chanishvili, N., Goderdzishvili, M., Leitner, L., Mehnert, U., Chkhotua, A., Kessler, T. M., & Sybesma, W. (2018). Adapted bacteriophages for treating urinary tract infections. *Frontiers in Microbiology*, 9, 1832.
- 6) Leitner, L., Sybesma, W., Chanishvili, N., Goderdzishvili, M., Chkhotua, A., Ujmajuridze, A., Schneider, M. P., Sartori, A., Mehnert, U., & Bachmann, L. M. (2017). Bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *BMC Urology*, 17(1), 90.

- 7) Sybesma, W., Zbinden, R., Chanishvili, N., Kutateladze, M., Chkhotua, A., Ujmajuridze, A., Mehnert, U., & Kessler, T. M. (2016). Bacteriophages as potential treatment for urinary tract infections. *Frontiers in Microbiology*, 7, 465.
- 8) Ujmajuridze, A., Jvania, G., Chanishvili, N., Goderdzishvili, M., Sybesma, W., Managadze, L., Chkhotua, A., & Kessler, T. (2016). Phage therapy for the treatment for urinary tract infection: Results of in-vitro screenings and in-vivo application using commercially available bacteriophage cocktails. *Eur. Urol. Suppl*, 15, e265.