

О. П. Корнійчук<sup>1</sup>, М. О. Секунда<sup>2</sup>, Г. С. Лаврик<sup>1</sup>, Т. М. Руминська<sup>1</sup>

## ФАГОТЕРАПІЯ ЯК АЛЬТЕРНАТИВНИЙ МЕТОД ПРОТИМІКРОБНОГО ЛІКУВАННЯ ОСІБ З МЕДИКАМЕНТОЗНОЮ АЛЕРГІЄЮ: КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

<sup>1</sup>ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»,

<sup>2</sup>Перше медичне об'єднання м. Львова, ВП лікарня Святого Миколая

У пацієнтів з медикаментозною алергією, особливо при проявах гіперчутливості анафілактичного типу до бета-лактамних антибіотиків, альтернативним методом протимікробного лікування інфекцій сечовивідних шляхів може бути бактеріофаготерапія.

Наведено клінічний випадок, де показано ефективність фаготерапії циститу, спричиненого *Klebsiella oxytoca*, у пацієнтки з медикаментозною алергією.

Результати багаторазових мікробіологічних досліджень засвідчили зниження кількості бактерій у сечі з подальшою їх повною елімінацією після введення бактеріофага безпосередньо у сечовий міхур через катетер, а також зникнення *Acinetobacter*.

За наявності дисбіозу кишечника було здійснено біокоригувальну терапію, ефективність якої підтверджено мікробіологічними методами.

Призначення фаготерапії слід базувати на результатах специфічної мікробіологічної діагностики та визначенні чутливості патогена до бактеріофагів.

Ефективність фаготерапії може бути підвищена за рахунок біокорекції мікробіоценозів за умови виявлення дисбіозу.

**Ключові слова:** інфекція сечовивідних шляхів, фаготерапія, дисбіоз, біокорекція, *Klebsiella oxytoca*.

Основою лікування інфекцій сечовивідних шляхів є застосування хіміотерапевтичних антибактерійних препаратів. Значною проблемою у лікуванні таких хворих є наявність медикаментозної алергії [1]. Крім того, пацієнти з хронічними хворобами уrogenітального тракту належать до групи осіб, в яких через повторні курси антибіотикотерапії бактерійні патогени набувають стійкості до протимікробних хіміотерапевтичних засобів, що ще більшою мірою поглиблює проблему [2].

Одними з п'яти найбільш поширених збудників інфекцій сечовивідних шляхів є представники роду

*Klebsiella* [3]. Поява штамів *Klebsiella pneumoniae* із широким спектром антибіотикорезистентності значно ускладнює протимікробне лікування. Виявлено штами з мультирезистентністю, спричиненою мутаціями бета-лактамази SHV-11, карбапенемази NDM-1 та порину (OmpK37, MdtQ), що містять гени вірулентності, які беруть участь у засвоєнні заліза, адгезії та уникненні імунної відповіді [4].

На сьогодні альтернативою антибіотикотерапії є бактеріофагова терапія, в якій використовуються віруси бактерій, що вибірково уражають лише патогенні бактерії, не завдаючи шкоди нормальній мікробіоті організму людини [5]. Крім антибактерійного ефекту бактеріофаги мають ще й імуномодулювальну активність. При фаготерапії зафіксовано значне зниження кількості С-реактивного білка та інших факторів запалення, а також зниження експресії TLR4 на мононуклеарах, що індукує прозапальні цитокіни та хемокіни. Встановлено, що фаги не індукують дегрануляцію гранулоцитів людини та значно зменшують запалення, спричинене автоімунною реакцією [6]. Отже, при фаготерапії запускаються механізми, які пригнічують процеси, пов'язані з алергічними станами, що вказує на доцільність застосування фаготерапії в осіб, які страждають на різні форми алергії. Фагова терапія є перспективним засобом лікування інфекцій, спричинених стійкими до антибіотиків штамми клебсієл [7, 8].

До безперечних переваг фагів як біопрепаратів належать: короткий час реплікації та здатність отримувати велику кількість віріонів лише у свого конкретного хазяїна – бактерійній клітині збудника; специфічність, що дає змогу запобігти пошкодженню симбіотичної мікробіоти. Внутрішні характеристики літичних фагів, такі як висока специфічність до рецептора хазяїна та лізис бактерійних клітин для вивільнення віріонів, роблять їх дуже привабливими для клінічного застосування [9]. Однак об-

меження застосування фагів полягає в тому, що антибактерійні спектри є дуже вузькими, порівняно зі спектрами хімічних речовин, а структури бактеріофагів індукують імунну відповідь, яка при повторних курсах може нейтралізувати їхню активність [10].

При призначенні фаготерапії слід визначати чутливість до фагових препаратів виділеної від хворого культури патогена, а також уточнювати специфічність самого препарату. Адсорбція на хазяїні може відбуватися через будь-яку зовнішню структуру залежно від типу фага та хазяїна, але у грамнегативних бактерій, таких як *K. pneumoniae*, це можуть бути капсула, пілі, білки зовнішньої мембрани, цукрові фрагменти або ЛПС. Таким чином, цей процес визначає діапазон хазяїв, тобто широту бактерій, які може інфікувати конкретний фаг. Виявлено, що літичний фаг КРО1К2, специфічний для *K. pneumoniae* B5055, може інфікувати кілька штамів *K. pneumoniae*, а також деякі штами *Escherichia coli*, і тому має відносно широкий спектр хазяїв, порівняно з кладоспецифічним фагом фВО1Е [11]. Отже, надається перевага фагам більш широкого спектра дії, а також коктейлям із бактеріофагів.

Клебсієльозний бактеріофаг, виділений з *K. pneumoniae*, може лізувати лише невелику частину штамів *Klebsiella oxytoca* (18,3 %). У той же час він уражає значно більшу кількість штамів *K. pneumoniae* (56,7 %).

Мета роботи – на матеріалі конкретного клінічного випадку розглянути ефективність фаготерапії як альтернативного методу протимікробного лікування інфекції сечовивідних шляхів.

Пацієнтка, 66 років. Оперована з приводу інсуломи підшлункової залози (1992 р.) та видалення жовчного міхура (1996 р.).

У серпні 2024 р. перенесла ішемічний інсульт, через що впродовж певного часу була прикутою до ліжка. Через 30 днів після інсульту, за даними клінічного обстеження та лабораторних досліджень, діагностовано гострий цистит. У хворої алергічна непереносність антибіотиків, найзначніші реакції на групу бета-лактамних препаратів. Оскільки до фосфоміцину алергічних реакцій не виявлено, здійснено лікування цим препаратом у дозі 3 г на добу протягом 10 діб. Зафіксовано позитивний ефект і нормалізацію показників лабораторних досліджень.

Проте з'явилися ознаки дисбіозу кишечника та ротоглотки, з приводу чого було здійснено мікробіологічні дослідження. Оскільки знову проявилися ознаки циститу, здійснено мікробіологічне дослідження сечі. Визначено чутливість мікробних ізолятів до антибіотиків і бактеріофагів. Рекомендовано біокоригувальну терапію з приводу дисбіозу

кишечника та лікування циститу за допомогою бактеріофагів.

У сечі в значній кількості виявлено *Klebsiella oxytoca* ( $10^6$  КУО/мл), у зв'язку з чим здійснено лікування відповідним специфічним бактеріофагом, який вводили через сечовий катетер. Паралельно у сечі виявлено *Acinetobacter wolfii* у незначній кількості ( $10^3$  КУО/мл).

За результатами повторного мікробіологічного дослідження (27.02.2025 р.), кількість *K. oxytoca* знизилася до  $10^3$  КУО/мл, що забезпечило клінічний ефект, а кількість *A. wolfii* – до  $10^2$  КУО/мл (табл. 1, 2).

Таблиця 1

Результати мікробіологічного дослідження сечі

| Термін          | Мікроорганізм                                                     | Кількість, КУО/мл |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Первинний посів | 1. <i>Klebsiella oxytoca</i><br>2. <i>Acinetobacter baumannii</i> | $10^6$<br>$10^3$  |
| 16-та доба      | 1. <i>Klebsiella oxytoca</i><br>2. <i>Acinetobacter baumannii</i> | $10^4$<br>$10^2$  |
| 30-та доба      | <i>Klebsiella oxytoca</i>                                         | $10^3$            |
| 45-та доба      | Бактерій не виявлено                                              | –                 |

Таблиця 2

Чутливість до лікувальних фагів *Klebsiella oxytoca*

| Бактеріофаг                           | Чутливість       |
|---------------------------------------|------------------|
| Поліфаг ультра                        | Помірно чутливий |
| Клебсілів Київ                        | Помірно чутливий |
| Бактеріофаг <i>Klebsiella oxytoca</i> | Чутливий         |

За результатами дослідження мікробіоценозу кишечника, рекомендована біокоригувальна терапія препаратами біфідумбактерин, лактобактерин та мутафлор протягом 4 тиж. Було досягнуто нормалізації мікробіоценозу та значне покращення травлення, що підтверджено результатами мікробіологічного дослідження.

Із сечі *K. oxytoca* висівалася у кількості  $10^3$  КУО/мл. Нормалізацію мікроекологічного статусу кишечника можна пов'язати з елімінацією з організму *Acinetobacter baumannii*.

Подальший лабораторний моніторинг стану пацієнтки засвідчив відсутність у калі *K. oxytoca* чи будь-яких інших умовно-патогенних ентеробактерій, а також наявність у достатній кількості облигатних нормосимбіонтів (табл. 3).

Дослідження та застосування бактеріофагів мають велике значення і в науковому аспекті. Значні перспективи відкриває розробка генно-інженерних фагів.

Таблиця 3

Результати дослідження випорожнень за допомогою мас-спектрометра MALDI-TOF MS на предмет мікробіоценозу кишечника (IgKYO/г)

| Мікроорганізм                                | Норма       | Виявлено                                          |             |                                    |                   |
|----------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------|-------------|------------------------------------|-------------------|
|                                              |             | Термін дослідження                                |             |                                    |                   |
|                                              |             | первинний посів                                   | 45-та доба  | 65-та доба                         | 80-та доба        |
| Патогенні ентеробактерії                     | Не виявлено | Не виявлено                                       | Не виявлено | Не виявлено                        | Не виявлено       |
| Облігатна мікробіота                         |             |                                                   |             |                                    |                   |
| Біфідобактерії                               | 8,7         | 5,0                                               | 7,0         | 7,0                                | 6,0-7,0           |
| Лактобактерії                                | 7,7         | 5,0-6,0                                           | 7,0         | 6,0                                | 7,0               |
| Ешерихії                                     | 7,7         | 7,6                                               | 7,8         | 8,04                               | 8,0               |
| Ентерококи                                   | 6,7         | 6,0-7,0                                           | 7,7         | 7,7                                | 7,0-8,0           |
| Факультативна мікробіота                     |             |                                                   |             |                                    |                   |
| Ешерихії атипові                             | До 15 %     | –                                                 | –           | 5 %                                | –                 |
| Ешерихії гемолітичні                         | До 10-15 %  | Не виявлено                                       | Не виявлено | Не виявлено                        | Не виявлено       |
| Протеї                                       | 4,0         | <i>P. stutzeri</i> – 7,0                          | –           | –                                  | –                 |
| Інші умовно-патогенні грамнегативні бактерії | 3,0         | <i>C. koseri</i> – 6,5<br><i>K. oxytoca</i> – 6,0 | –           | <i>Acinetobacter Wolffii</i> – 6,6 | <i>C. braakii</i> |
| Стафілокок епідермальний                     | 4,0         | Не виявлено                                       | Не виявлено | Не виявлено                        | Не виявлено       |
| Стафілокок патогенний                        | –           | Не виявлено                                       | Не виявлено | Не виявлено                        | Не виявлено       |
| Гриби роду <i>Candida</i>                    | 3,7         | Не виявлено                                       | Не виявлено | 4,8                                | 3,0               |
| Плісняві гриби                               | 4,0         | Не виявлено                                       | Не виявлено | Не виявлено                        | Не виявлено       |

Новітні досягнення в галузі генної інженерії дозволили створити рекомбінантні фаги та літичні ферменти, що підвищило їх клінічну ефективність [12, 13]. Зокрема лізини, отримані з фагів, продемонстрували потужну бактерицидну дію проти збудників із мультирезистентністю [14, 15].

Визначення фагових деполімераз, активних до капсулярних полісахаридів *Klebsiella*, має вирішальне значення, оскільки капсулоутворення сприяє підвищенню вірулентності та формуванню біоплівки. Це вимагає розробки уніфікованих протоколів лікування при різних інфекційних патологіях.

В особливих випадках необхідним є застосування персоналізованої фагової терапії з індивідуалізованим алгоритмом відбору штамів бактеріофагів. Найчастіше персоналізована фаготерапія використовується у так званих «фагових центрах», які останнім часом почали активно створюватися у країнах Європи та США.

Україна має значний досвід у дослідженні та практичному застосуванні бактеріофагів, що створює достатнє підґрунтя для формування власних спеціалізованих центрів.

Бактеріофаготерапія розглядається як альтернативний метод протимікробного лікування інфекцій сечовідних шляхів у пацієнтів з медикаментозною алергією, особливо при проявах гіперчутливості анафілактичного типу до бета-лактамних антибіотиків.

#### Висновки

1. У пацієнтів з медикаментозною алергією за необхідності антибактерійної терапії при гострих станах доцільно керуватися чинними протоколами, виходячи з результатів мікробіологічної діагностики та визначення чутливості виділеного патогена до антибіотиків.

2. Хронізація інфекційного процесу потребує розгляду можливості застосування альтернативних методів лікування на основі персоналізованих підходів. Показано ефективність фаготерапії.

3. Призначення фаготерапії слід базувати на специфічній мікробіологічній діагностиці та визначенні чутливості патогена до бактеріофагів.

4. Ефективність фаготерапії може бути підвищена завдяки біокорекції мікробіоценозів за умови виявлення дисбіозу.

## Література

1. Литвиненко, Т. А., & Нікітін, В. О. (2021). Фаготерапія як метод альтернативного лікування антибіотикорезистентних інфекцій у пацієнтів з медикаментозною алергією. *Інфекційні хвороби*, 2, 42–47.
2. Chegini, Z., Khoshbayan, A., Vesal, S., Moradabadi, A., Hashemi, A., & Shariati, A. (2021). Bacteriophage therapy for inhibition of multi drug-resistant uropathogenic bacteria: a narrative review. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 20(1), 30. <https://doi.org/10.1186/s12941-021-00433-y>
3. Paczosa, M. K., & Meccas, J. (2016). *Klebsiella pneumoniae*: going on the offense with a strong defense. *Microbiology and molecular biology reviews*, 80(3), 629–661. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00078-15>
4. Yahya, R., Albaqami, A., Alzahrani, A., Althubaiti, S. M., Alhariri, M., Alrashidi, E. T., ... & Alharbi, N. (2025). Comprehensive genomic analysis of *Klebsiella pneumoniae* and its temperate N-15-like phage: From isolation to functional annotation. *Microorganisms*, 13(4), 908. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13040908>
5. Hatfull, G. F., Dedrick, R. M., & Schooley, R. T. (2022). Phage therapy for antibiotic-resistant bacterial infections. *Annual review of medicine*, 73(1), 197–211. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042220-013154>
6. Górski, A., Jończyk-Matysiak, E., Łusiak-Szelachowska, M., Międzybrodzki, R., Weber-Dąbrowska, B., & Borysowski, J. (2018). Phage therapy in allergic disorders? *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, 243(6), 534–537. <https://doi.org/10.1177/1535370218755658>
7. Międzybrodzki, R., Borysowski, J., Kłak, M., Jończyk-Matysiak, E., Obmińska-Mrukowicz, B., Suszko-Pawłowska, A., ... & Górski, A. (2017). In vivo studies on the influence of bacteriophage preparations on the autoimmune inflammatory process. *BioMed research international*, 2017(1), 3612015. <https://doi.org/10.1155/2017/3612015>
8. Xing, J., Han, R., Zhao, J., Zhang, Y., Zhang, M., Zhang, Y., Zhang, H., Nang, S. C., Zhai, Y., Yuan, L., Wang, S., & Wu, H. (2025). Revisiting therapeutic options against resistant *klebsiella pneumoniae* infection: Phage therapy is key. *Microbiological research*, 293, 128083. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2025.128083>
9. Wright, G., Michniewski, S., & Jameson, E. (2025). DepoRanker: A Web Tool to predict *Klebsiella* Depolymerases using Machine Learning. *arXiv preprint arXiv:2501.16405*. <https://doi.org/10.48550/arXiv>
10. Gelman, D., Eisenkraft, A., Chanishvili, N., Nachman, D., Glazer, S. C., & Hazan, R. (2018). The history and promising future of phage therapy in the military service. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 85(1S), S18–S26. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001850>
11. Fayez, M. S., Abdel-Rahman, M. A., Hamed, R. R., & El-Badawy, M. (2021). Bacteriophages of *Klebsiella pneumoniae*: Diversity, therapeutic applications, and host interactions. *Antibiotics*, 10(9), 1048. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10091048>
12. Mkilima, T. (2025). Engineering artificial microbial consortia for personalized gut microbiome modulation and disease treatment. *Annals of the New York Academy of Sciences*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1172635>
13. Cui, L., Watanabe, S., Miyana, K., Kiga, K., Sasahara, T., Aiba, Y., ... & Wannigama, D. L. (2024). A comprehensive review on phage therapy and phage-based drug development. *Antibiotics*, 13(9), 870. <https://doi.org/10.3390/antibiotics1309087>
14. Chen, X., Liu, M., Zhang, P., Leung, S. S. Y., & Xia, J. (2021). Membrane-permeable antibacterial enzyme against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *ACS Infectious Diseases*, 7(8), 2192–2204. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.698257>
15. Briers, Y., Walmagh, M., Van Puyenbroeck, V., Cornelissen, A., Cenens, W., Aertsen, A., ... & Lavigne, R. (2014). Engineered endolysin-based “Artilyns” to combat multidrug-resistant gram-negative pathogens. *MBio*, 5(4), 10–1128. <https://doi.org/10.1128/mBio.01379-14>

## PHAGOTHERAPY AS AN ALTERNATIVE METHOD OF ANTIMICROBIAL TREATMENT IN INDIVIDUALS WITH DRUG ALLERGY: A CLINICAL OBSERVATION

O. P. Kornychuk<sup>1</sup>, M. O. Sekunda<sup>2</sup>, H. S. Lavryk<sup>1</sup>, T. M. Rumynska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, <sup>2</sup>First Medical Association of Lviv, St. Nicholas Hospital

**SUMMARY.** Bacteriophage therapy is considered an alternative method of antimicrobial treatment of urinary tract infections in patients with drug allergy, particularly in cases of anaphylactic-type hypersensitivity to beta-lactam antibiotics.

This clinical case demonstrates the effectiveness of phage therapy in a patient with drug allergy who developed cystitis caused by *Klebsiella oxytoca*.

*Repeated microbiological examinations confirmed a decrease in bacterial count in the urine, followed by their complete elimination after intravesical administration of the bacteriophage through a catheter, as well as the eradication of Acinetobacter.*

*In the presence of intestinal dysbiosis, biocorrective therapy was carried out, and its effectiveness was confirmed by microbiological methods.*

*The prescription of phage therapy should be based on the results of specific microbiological diagnostics and determination of pathogen sensitivity to bacteriophages. The effectiveness of phage therapy can be enhanced through microbiocenosis biocorrection, provided dysbiotic changes are identified.*

**Key words:** urinary tract infection, phage therapy, dysbiosis, biocorrection, *Klebsiella oxytoca*.

### Відомості про авторів:

Корнійчук О. П. – д. мед. наук, професорка, завідувачка кафедри мікробіології, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; e-mail: o\_korniychuk@ukr.net

ORCID:0000-0003-4885-0525

Секунда М. О. – лікар-нефролог, Перше медичне об'єднання м. Львова, ВП лікарня Святого Миколая; e-mail: sekunda57@ukr.net

Лаврик Г. С. – канд. біол. наук, доцентка кафедри мікробіології ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; e-mail: ; e-mail: lavrykgal@gmail.com

ORCID: 0000-0002-6470-1653

Руминська Т. М. – доктор філософії, старша викладачка кафедри мікробіології ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; e-mail: tanityshka.r@ukr.net

ORCID:0000-0002-0669-5865

### Information about the authors:

Korniychuk O. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Microbiology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; e-mail: o\_korniychuk@ukr.net

ORCID: 0000-0003-4885-0525)

Sekunda M. – Nephrologist, First Territorial Medical Association of Lviv, St. Mykolai Hospital; e-mail: sekunda57@ukr.net

Lavryk H. – PhD in Biology, Associate Professor, Department of Microbiology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; e-mail: lavrykgal@gmail.com

ORCID: 0000-0002-6470-1653)

Rumynska T. – PhD, Senior Lecturer, Department of Microbiology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; e-mail: tanityshka.r@ukr.net

ORCID: 0000-0002-0669-586

Конфлікт інтересів: немає.

The authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 22.08.2025 р.