

ВЫВОДЫ

1. Регионарная инфузия, создавая постоянную высокую концентрацию лекарственного препарата в тканях поврежденной конечности, является эффективным мероприятием, значительно улучшающим исходы лечения больных.

2. Метод показан при оперативном лечении несросшихся переломов и ложных суставов, осложненных остеомиелитом, при лечении острого гематогенного остеомиелита, обширных нагноительных процессов мягких тканей конечностей.

3. Сочетание постоянной инфузии с фракционным введением антибиотиков более эффективно.

ЛИТЕРАТУРА

Klopp C. T., Alford T. C., Bateman F. a. o. Fractioned regional cancer chemotherapy. *Cancer Res.*, 1950, 10, 229.

УДК 615.370.96

ЛЕЧЕНИЕ РАН СПЕЦИФИЧЕСКИМИ АДАПТИРОВАННЫМИ БАКТЕРИОФАГАМИ

*Е. Е. Краснощекова, В. А. Соболева, Р. А. Рабкова, И. А. Майорова,
К. К. Нигматуллин, В. П. Зуйкова*

Казанский НИИТО и Тбилисский НИИ вакцин и сывороток

Исследования, проведенные в Тбилиси Д. П. Гвенепадзе и А. С. Мчедлишвилли (1959), В. А. Соболевой (1964), Г. П. Кикиадзе (1967) и др., показали, что поливалентный стафилококковый бактериофаг и другие раневые бактериофаги проявляют высокую литическую активность в отношении антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов. Нами установлено (Краснощекова, 1968), что казанские штаммы антибиотикорезистентных стафилококков, выделенные от больных ортопедо-травматологического профиля, чувствительны к тбилисскому поливалентному стафилофагу (серия № 1) лишь в 65,2%.

Принимая во внимание данные литературы о возможности распространения местных рас бактериофагов [6, 9, 11], мы поставили перед собой задачу получить адаптированные специфические бактериофаги на казанских штаммах микроорганизмов, выделенных от больных ортопедо-травматологического профиля, и испытать действие их при лечении этой категории больных.

Из раневого отделяемого больных было выделено 144 штамма патогенных стафилококков, гемолитических стрептококков, палочек кишечной группы, синегнойных палочек и вульгарного протей. В условиях фаговой лаборатории Тбилисского НИИВС (зав.—В. А. Соболева) поливалентные тбилисские бактериофаги были адаптированы к казанским штаммам микроорганизмов. Литическая активность их по отношению к микробам-возбудителям, выделенным от больных с ортопедо-травматологическими повреждениями, оказалась высокой. Так, патогенные стафилококки были чувствительны к адаптированным поливалентным специфическим бактериофагам в 93,2%, гемолитические стрептококки — в 94,4%, синегнойные палочки — в 97,5%, вульгарный протей — в 91,7%, кишечные палочки — в 86,6%.

Эти бактериофаги мы и применили в нашем стационаре для лечения 51 больного с посттравматическим остеомиелитом, длительно не заживающими ранами, язвами, послеоперационными осложнениями, абсцессами. У 35 больных осложнения носили хронический характер (остеомиелиты и длительно не заживающие язвы и раны), у 16 — острый (послеоперационные осложнения, абсцессы). 70% больных были в возрасте от 16 до 40 лет. Все больные ранее получали антибиотики, но безрезультатно.

У 34 больных из ран была выделена монокультура, у 17 высевались микробные ассоциации; 12 микробных ассоциаций состояли из 2 компонентов и 5 — из 3. Во всех микробных ассоциациях и в монокультуре основным и постоянным компонентом был патогенный стафилококк, который мы обнаруживали в 96,0%. Синегнойная палочка была выделена от 9 больных (17,6%), стрептококк гемолитический — от 7 (13,7%), вульгарный протей и кишечная палочка — от 7 (13,7%), дифтероид — от 2 (4,0%).

До лечения бактериофагами из раневого отделяемого больных выделено 265 штаммов вышеуказанных микроорганизмов. Они были в основном резистентны к широко применяемому в нашем стационаре антибиотикам. Так, чувствительность их к пенициллину выявлена лишь в 0,8%, к стрептомицину — в 19,3—42,3%, к левомицетину — в 22,8—41,9%, к хлортетрациклину — в 19,3—27,1%, к окситетрациклину — в 10,7—35,5%. У 81,5% микроорганизмов наблюдалась устойчивость одновременно к 3—8 антибиотикам. К специфическим же адаптированным бактериофагам чувствительность всех

выделенных микроорганизмов (стафилококков, стрептококков, синегнойных, кишечных палочек, вулгарного протей) была в пределах 88,5—94,4%.

Выбор специфического адаптированного бактериофага определялся характером выделяемой микрофлоры. При стафилококковой монокультуре мы применяли стафилококковый поливалентный адаптированный бактериофаг, а при микробных ассоциациях — комбинации соответствующих специфических бактериофагов (стафилококкового с синегнойным, или со стрептококковым, или с коли-протейным и т. д.).

Лечение бактериофагами проводили следующим образом.

1. При глубоких остеомиелитических процессах в костях из полости очага поражения отсасывали содержимое и под давлением вводили в полость 5—20 мл бактериофага (в зависимости от величины полости). Одновременно вокруг очага поражения путем обкалывания внутримышечно или подкожно вводили бактериофаг (по инструкции) в последовательные возрастающих дозах: на первую инъекцию — 0,5 мл, затем 1; 1,5; 2 мл ежедневно или через день. Цикл лечения включал 5—6 инъекций.

2. Предварительно остеомиелитическую раневую полость обрабатывали перекисью водорода, промывали 2—3% раствором двууглекислой соды, затем специфическим бактериофагом или смесью различных бактериофагов (в зависимости от состава микрофлоры ран) и одновременно проводили обкалывание специфическим бактериофагом (преобладающего в ране микроба) вокруг очага поражения по вышеописанной методике.

3. Раны или язвы мягких тканей промывали специфическими бактериофагами с предварительной обработкой перекисью водорода и 2—3% содовым раствором с последующим введением турунды или тампона, смоченных бактериофагом. На курс лечения назначали 10—15 процедур ежедневно или через день.

Для бактериологического контроля чувствительности выделяемой раневой микрофлоры к применяемым специфическим бактериофагам, который мы считаем обязательным, было выполнено 236 анализов раневого отделяемого, при этом выделено 472 штамма микроорганизмов (стафилококков, стрептококков, палочек синегнойных, кишечных, вулгарного протей, дифтероиды). У выделенных штаммов изучали патогенные свойства (коагулазу, лецитиназу, ДНК-азу, гиалуронидазу, фосфатазу, гемолизин), сахаролитическую активность (1979 исследований), определяли чувствительность к антибиотикам (472 штамма), к бактериофагам (464 штамма).

Эффективность лечения оценивали по данным клинических наблюдений, цитологическим изменениям в ране, фагоцитозу и степени осеменности раны микроорганизмами, пользуясь следующими критериями: выздоровление — закрытие свищей и заживление ран; улучшение — уменьшение отделяемого раны, ее размеров, исчезновение воспалительных явлений; без изменений — отсутствие положительных сдвигов в ране. Ухудшения клинического состояния в процессе лечения мы не наблюдали (см. табл.).

Результаты лечения больных специфическими бактериофагами

Диагноз	Число больных	Выздоровление	Улучшение	Без изменений
Остеомиелиты	27	12	14	1
Длительно не заживающие язвы и раны	8	4	4	—
Послеоперационные осложнения	13	8	5	—
Абсцессы	3	3	—	—
Всего:	количество 51 %	27 53,0	23 45,0	1 2,0

Наиболее эффективным оказалось промывание и обкалывание раны специфическим бактериофагом с предварительной вакуумтерапией. При этом методе у 7 из 8 наиболее тяжелых больных со сроком заболевания до 2—3 лет наступило выздоровление, у 1 — улучшение. Промывание и обкалывание ран бактериофагом без вакуумтерапии дали положительный результат у 10 больных из 11 (у 6 наступило выздоровление, у 4 — улучшение).

Применение бактериофага без вакуумтерапии и обкалывания дало улучшение лишь у 13 больных из 32 (40,6%), у остальных (59,4%) наблюдалось улучшение раневого процесса. Следует отметить, что последний метод был более эффективен при острых хирургических заболеваниях. Так, при лечении специфическим бактериофагом 3 больных с абсцессами все они выздоровели, а при лечении 15 больных с остеомиелитом свищи закрылись лишь у 4, у 11 уменьшилось гноевое отделяемое и явления воспаления, что дало возможность оперировать этих больных, продолжение же лечения адаптированными бактериофагами в послеоперационном периоде позволило выписать их при почти полном затихании инфекционного процесса.

В целом лечение специфическими бактериофагами оказалось эффективным у 50 больных (98,0%): полное выздоровление наступило у 27 (53,0%) и значительное улучшение — у 23 (45,0%).

Безусловно, окончательный результат лечения зависит не только от применяемого метода, но и от общей сопротивляемости организма, которая в свою очередь связана с продолжительностью заболевания. Так, при хронических нагноительных процессах с продолжительностью заболевания до 1 года в итоге лечения специфическими бактериофагами выздоровели 9 больных из 10. При продолжительности заболевания от 1 года до 3 лет выздоровление достигнуто меньше чем у половины леченных больных (у 6 из 15). При заболевании длительностью больше 3 лет (10 больных) полное выздоровление наступило лишь у 1 пациента, которого лечили бактериофагом с предварительной вакуумтерапией; у 8 наблюдалось улучшение, у 1 положительных изменений в ране не отмечено. Острые нагноительные процессы при своевременном (до 2 месяцев от начала заболевания) применении специфических бактериофагов поддались полному излечению у 11 из 12 больных.

В качестве показателей процесса заживления ран нами изучалась цитологическая картина раневого экссудата, степень фагоцитоза и обсемененности ран микробами. В процессе лечения ран специфическими бактериофагами было взято 297 мазков-отпечатков, которые мы окрашивали по способу Гимза — Романовского и подвергали микроскопическому изучению по методу М. П. Покровской и М. С. Макарова. Независимо от метода применения бактериофага в случаях выздоровления (при остеомиелите, длительно не заживающих язвах и ранах, а также при послеоперационных осложнениях) в мазках-отпечатках из ран появлялись моноцитарные клетки и макрофаги после 1—2 процедур применения бактериофага. При этом наблюдался активный фагоцитоз и к концу лечения — резкое снижение количества свободно лежащих микробов (кокков, палочек) до единичных в препарате. У больных, у которых было достигнуто улучшение течения раневого процесса, макрофаги в мазках-отпечатках появлялись лишь после 4—7 введений бактериофага. Фагоцитоз наступал после 2—4 процедур, обычно вялый, и число свободно лежащих микробов в препарате продолжало оставаться высоким. Лишь после 4—8 введений бактериофага в отпечатках из ран фагоцитоз становился более активным, и количество микробов снижалось до единичных в поле зрения. При отрицательном результате лечения (1 больной) даже после полного курса введения специфического бактериофага картина мазков-отпечатков оставалась без изменения (много микроорганизмов, состав экссудата нейтрофильный, фагоцитоз отсутствовал).

Улучшение цитологической картины раневого отделяемого в процессе лечения специфическими бактериофагами (появление макрофагов, фагоцитоза), уменьшение количества микроорганизмов в ране сопровождалось и определенными изменениями биологической активности этих микроорганизмов. Так, у преобладающих в ране микробов — стафилококков (96%), выделенных в конце курса лечения, выявлено снижение активности гиалуронидазы, ДНК-азы, фосфатазы, гемолизинов.

Итак, применение специфических адаптированных бактериофагов (стафилококкового, стрептококкового, синегнойного, коли-протейного) у хирургических больных с резистентной к антибиотикам раневой микрофлорой обеспечило положительный терапевтический эффект в 98,0% наблюдений.

Цитологические и бактериологические исследования явились достоверными показателями степени выздоровления больных и соответствовали клиническим данным.

На основании вышеприведенных исследований специфические polyvalentные бактериофаги, выпускаемые Тбилиским НИИВС, можно рекомендовать для применения в хирургической практике при антибиотикорезистентной микрофлоре в ране больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быстрый Н. Ф., Соболева В. А. В кн.: Бактериофагия. Тбилиси, 1957.— 2. Гвенепадзе Д. П. Тез. II межinst. конф. по пробл. бактериофагии. Тбилиси, 1955.— 3. Инструкция по применению стафилококкового бактериофага, утвержд. зам. министра здравоохранения СССР Т. А. Николаевой (23/XI 1963 г.).— 4. Кикнадзе Г. П. Симпозиум по проблемам бактериофагии. Тбилиси, 1967.— 5. Краснощекова Е. Е. Циркуляция патогенных стафилококков в условиях травматолого-ортопедического стационара г. Казани. Автореф. канд. дисс., Казань, 1968.— 6. Ладаний М. М., Валович И. И. Материалы 2-й науч. сес. ЛСГМИ, посвящ. проблемам стафилококковых инфекций. Л., 1967.— 7. Навашин С. М. В кн.: Антибиотики. Медицина, М., 1969.— 8. Покровская М. П., Макаров М. С. В кн.: Цитология раневого экссудата как показатель процесса заживления ран. Медгиз, М., 1942.— 9. Соболева В. А. Тез. II межinst. конф. по проблемам бактериофагии. 1959.— 10. Соболева В. А. Тез. докл. науч. сесс., посвящ. проблемам стафилококковых инфекций. Л., 1964.— 11. Roux J., Pourguier M. Rev. hyg. med. soc., 1935, 13, 6, 443.