

Профилактика гнойно-септических осложнений послеоперационного периода при ампутациях нижних конечностей с использованием фиобактериофага

Фоминьх Е.М., к.м.н., старший преподаватель, доцент, кафедра хирургии ГИУВ МО РФ, г. Москва; Исламов Р.Н., старший врач-травматолог травматологического отделения военного госпиталя ВВ МВД, г. Новочеркасск; Уракова Д.С., врач-дерматовенеролог, клиника Линлайн, г. Москва

Evaluation of the Efficacy of Ozone therapy using integral indices of chronic systemic inflammation in military man with sluggishly granulating wounds

Fominykh E.M., Islamov R.N., Urakova D.S.

Резюме

Целью исследования являлась разработка метода профилактики гнойно – септических осложнений при ампутациях нижних конечностей с использованием фиобактериофага. Материалы и методы – поливалентный бактериофаг применяли по разным схемам в комплексной профилактике раневой инфекции у рандомизированных групп пациентов, которым предстояла ампутация нижних конечностей на уровне бедра в связи с осложнениями облитерирующего атеросклероза. Результаты исследования: В сравнительном аспекте рассмотрены и проанализированы различные способы применения бактериофагов: приём внутрь, местно и парентерально. Сделан обоснованный вывод о преимуществах использования бактериофагов в комплексной профилактике послеоперационной раневой инфекции.

Ключевые слова: ампутация, рана, нагноение, бактериофаг, профилактика

Summary

The purpose of this research is to develop the method for preventing purulent - septic complications after amputation of the lower extremities using fiobacteriophage. Materials and methods - polyvalent bacteriophage is used in different ways in the complex prevention of wound infection in randomized groups of patients who came theronge lower limb amputations at the hip due to complications of obliterative atherosclerosis. Results: A comparative method reviewed and analyzed the different ways to use bacteriophages: ingestion, topically and parenterally. The informed conclusion was made about the benefits of using bacteriophages to comprehensive prevention of postoperative wound infection.

Key words: amputation, wound, abscess, bacteriophage, prevention

Введение

Проблема профилактики послеоперационных гнойно-септических осложнений остаётся одной из наиболее актуальных в современной медицине. Это связано с тем, что внутрибольничная инфекция в области хирургического вмешательства, была и продолжает оставаться наиболее частым осложнением операций. Международное исследование, проведенное под эгидой ВОЗ (14 стран), продемонстрировало следующие показатели превалентности инфекции в области хирургического вмешательства: 13 % после чистых операций, 16 % по-

сле условно-чистых, 29 % после контаминированных и 17% после всех операций [1]. Проведенное исследование в США показало, что инфекции области операционного вмешательства увеличивают срок пребывания пациента на стационарном лечении в среднем на 5-8 дней, риск летального исхода при этом возрастает в 2 раза, а вероятность повторной госпитализации – в 5 раз выше по сравнению с пациентами без нее [2]. Также было выявлено, что расходы на лечение пациентов с инфекционными осложнениями были в 2 раза больше, чем у пациентов с неосложнённым течением послеоперационного периода [2,3].

Инфекции в области оперативного вмешательства наиболее часто вызывают бактерии *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*. Благодаря тому, что резистентность данных микроорганизмов к антибиотикам (в особенности среди внутригоспитальных штаммов) постоянно повышается, нозокомальные

Ответственный за ведение переписки -

Чернядьев С.А.,

620028, г. Екатеринбург, ул. Ретина, 3,

Телефон: (343) 371 34 90

Факс: (343) 371 64 00

E-mail: ustma@ustma.ru

инфекционные осложнения операции тяжелее поддаются антибактериальной терапии [4, 5, 6, 7].

Поиск новых способов профилактики нагноений операционной раны при первичной высокой ампутации продолжает оставаться актуальным. По разным литературным данным, смертность после ампутаций нижних конечностей на уровне бедра, выполненных по поводу облитерирующих заболеваний сосудов, составляет от 10% до 30%. Из них больше половины входят в долю инфекций области оперативного вмешательства [8, 9].

Для профилактики этих осложнений больным, оперированным по поводу критической ишемии нижних конечностей, проводится антибиотикопрофилактика [2, 10]. В основном рекомендуются антибиотики цефалоспоринового ряда [8, 11], однако к ним быстро возрастает устойчивость патогенных микроорганизмов [1, 15].

Кроме того, использование антибиотиков приводит к многим негативным побочным эффектам, главными из которых являются токсическое действие на органы и системы и подавление нормальной микрофлоры [4, 12, 16].

В связи с этим актуален поиск других средств лечения и методов профилактики гнойных инфекций. Один из таких методов может быть основан на использовании бактерицидного действия бактериофагов. К бактериофагам относят особую группу вирусов, паразитирующих на бактериальных клетках. Они способны вносить генетический материал (в зависимости от вида вируса - ДНК или РНК) в чувствительные к ним бактерии, а затем в них репродуцироваться [4, 12]. Этот механизм называется адсорбцией. Способность фага к адсорбции ограничена только определенным видом возбудителей для данной разновидности вируса [12]. Вне бактериальной клетки фаговые частицы инертны и напоминают споры бактерий. Вирус, ни при каких условиях не контактирует с микроорганизмами другого вида и с клетками человека, поэтому не вызывают дисбактериоз и аллергии. По этой причине его можно использовать у детей, а также при беременности и лактации. Основными достоинствами бактериофагов являются высокая чувствительность к ним патогенной микрофлоры и сочетаемость со всеми видами традиционного лечения: пробиотиками, зубиотиками и антибактериальными препаратами, отсутствие противопоказаний к фагопрофилактике и фаготерапии [9, 13]. Бактериофаги способны быстро проникать в кровь и лимфу и выводятся через почки с мочой. Быстрое распространение вируса по организму является положительным фактором – так, например, при приеме внутрь культуры бактериофага в моче можно обнаружить уже через 2 часа [13].

До середины прошлого века бактериофаги активно изучались и широко использовались в качестве лечебного средства против ряда заболеваний, включая и гнойно-септические инфекции [14]. Их применяли в виде клизм, вводили внутривенно, в сосуды, внутримышечно, интрадуоденально, внутривнутрино, в плевральную, в сонную артерию и перикард [12]. В период с 1917 по 1956 г. опубликовано около 800 статей на эту тему [12]. Однако с 50-х годов XX века, лечение с помощью бактериофагов

стало сокращаться. Это было связано с открытием пенициллина (1929 г.) и других антибиотиков в 40-60-х годах прошлого века, обладающих широким спектром антимикробной активности, и являвшимися, в то время, более эффективными препаратами, что усугублялось ошибками в назначении фагов (фаготерапия инфекций, вызываемых несколькими различными возбудителями, проводилась с использованием монопрепаратов, вирусы инактивировались при неверном способе введения и т.п.) [14]. Эти факторы привели к формированию мнения о неэффективности фаготерапии.

На сегодняшний день многие технологические недостатки фагопрепаратов решены. Например: разработаны комбинированные препараты фагов, направленные на уничтожение возбудителей инфекций мягких тканей – «секстафаг» или «бактериофаг пно поливалентный» (производство ОАО «Микроген»). Препарат активен против *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*. Для профилактики хирургической послеоперационной инфекции мягких тканей данный препарат не использовался, однако был с успехом применен при лечении пиелонефрита, воспалительных осложнениях панкреонекроза, хронического гнойного риносинусита и некоторых других гнойно-септических заболеваний [9].

В Городской клинической больнице №29 г. Москвы проведен эпидемиологический анализ результатов микробиологических исследований гноя полученных у 168 пациентов с нагноениями ран при операциях на нижних конечностях в период с 2005 по 2007г. Целью данного исследования было оценить возможности фагопрофилактики хирургических инфекций.

Получены следующие данные: наиболее частыми возбудителями хирургической инфекции были *Staphylococcus aureus* (от 49,7 до 66,09% от всех выделенных микроорганизмов) и *Escherichia coli* (8,28 – 14,98%). Обращал внимание необычно высокий процент полиантибиотикорезистентных штаммов золотистого стафилококка: от 44,1 до 49,5% всех проб золотистого стафилококка были метициллинрезистентны (MRSA). Последнее обстоятельство, вероятно связано с тем, что у 82 пациентов (48,9 % от общего количества больных), ампутации предшествовал длительный безуспешный период лечения трофических нарушений конечностей в этом же или других стационарах. Также обращает на себя внимание рост частоты выделения из раневого отделяемого грибов рода *Candida* (с 3,88% от всех проб в 2005г до 6,85% в 2007г.).

При исследовании фагочувствительности (использовали метод дисков, аналогичный методике определения чувствительности к антибиотикам), большинство госпитальных штаммов в 2007г, были высокочувствительны к комплексному препарату «Секстафаг» (табл. 1).

Для оценки способности бактериофагов препятствовать возникновению гнойно-септических осложнений послеоперационного периода при ампутациях нижних конечностей на уровне бедра у пациентов с обли-

Таблица 1. Чувствительность внутригоспитальных штаммов к поливалентному пнобактериофагу «Секстафаг»

Возбудитель	Из них чувствительны к бактериофагу	Из них не чувствительны к бактериофагу
	% к общему количеству проб с данными микроорганизмами	
Staphylococcus aureus	98,00	2,00
Escherichia coli	92,85	7,15
Streptococcus pyogenes	76,48	23,52
Proteus mirabilis	69,28	30,72
Pseudomonas aeruginosa	83,34	16,66
Klebsiella pneumoniae	66,67	33,33

Таблица 2. Послеоперационные инфекционные осложнения в исследованных группах больных

Группы больных	Нагноение раны культуры	
	(абс. и в % от больных в группе)	
Контрольная группа	3 (9,9%)	Контрольная группа
1 основная группа	0	1 основная группа
2 основная группа	2 (6,6%)	2 основная группа
3 основная группа	0	3 основная группа

терирующими заболеваниями артерий нижних конечностей было проведено сравнение течения послеоперационного периода у групп больных, сопоставимых по основным показателям, имеющих значение в возникновении инфекций послеоперационного периода (возраст, тяжесть состояния, наличие сопутствующих заболеваний, времени пребывания в стационаре, состояние кровообращения в конечности и т.п.).

В качестве контрольной группы взяты данные, полученные при лечении 30 больных, оперированных до введения в клиническую практику бактериофага, у которых в качестве средства профилактики использовали только антибиотик. Эти данные сравнивались с результатами лечения пациентов, у которых для профилактики послеоперационных осложнений использовался поливалентный пнобактериофаг «Секстафаг».

Пациентам первой основной группы, бактериофаг давался внутрь по 20 мл за 40 минут до операции и на 5 сутки послеоперационного периода. Больным второй основной группы бактериофаг использовался однократно для орошения операционной раны, перед формированием культуры, в конце операции, в дозе 20 мл. Пациентам третьей основной группы стерильный препарат фага вводился подкожно в дозе 2 мл за 30-40 мин до операции и на 5 сутки послеоперационного периода. В каждой группе было по 30 больных, распределённых случайным образом.

Различий в принципах и методах лечения в группах, кроме использования бактериофага, не было. Всем больным, как в контрольной, так и в основных группах, вводили цефазолин по традиционной методике (2 грамма за 40 мин до операции внутримышечно). Далее антибиотики назначали только при возникновении инфекционных осложнений. Выбор антибиотика был обусловлен ранее проведенным эпидемиологическим исследованием, а дозировка и режим введения – рекомендациями Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и

антимикробной химиотерапии и научно-методического центра Минздрава России по мониторингу антибиотикорезистентности (2007 год).

Оперативное вмешательство проводили миопластическим методом, с использованием спинномозговой анестезии. В завершении операции рану ушивали наглухо с оставлением в подкожной клетчатке надвое суток дренажа по Редону для активной аспирации раневого содержимого. Швы снимались на 8-9 сутки. При не осложнённом течении системная антибиотикотерапия после операции не проводилась, антибактериальные препараты применялись только местно (в составе мазей).

Больные в группах сравнивались по клиническим (по степени отёка культуры, наличию гнойного отделяемого из раны, повышение температуры тела, тахикардии) и лабораторным данным (лейкоциты, изменение формулы крови). У всех больных проводились микробиологические и цитологические исследования раневого отделяемого, забранного из подкожных дренажей по Редону, на вторые сутки после операции. При развитии инфекционного воспаления в послеоперационном периоде проводили бактериологическое исследование раневого отделяемого.

Анализируя полученные данные, выявили, что нагноение раны культуры возникло у 3 пациентов контрольной и 2 пациентов 2 основной группы (бактериофаг использовался местно, для орошения раны). Раны культуры у этих пациентов были разведены, более чем на треть своей длины, в схему лечения добавлены антибиотики, выбор которых корректировался с учётом микробиологического исследования гноя. В дальнейшем раны были закрыты наложением вторичных ранних швов (табл. 2).

Во всех посевах из ран у пациентов контрольной группы был обнаружен золотистый стафилококк в количестве от 10³ до 10⁷ микробных тел в 1 грамме пробы, который был резистентен к метциллину и чувствителен к ванкомицину. У одного пациента второй основной груп-

пы с нагноением культи, в отделяемом из раны выявлен рост эпидермального стафилококка в концентрации 10^3 , у другого – комбинация *Staphylococcus aureus* с содержанием 10^5 микроорганизмов в грамме ткани и *Proteus mirabilis* с концентрацией микроорганизмов - 10^3 .

При сравнении клинических данных основных и контрольной групп, выявили, что в первом случае раньше исчезал отёк культи (на 2,2 дня в среднем), нормализовалась температура тела, и уменьшилось среднее количество дней проведенных в стационаре (на 4,5 суток в среднем). Формула крови достигала нормальных значений у всех больных к 7 суткам послеоперационного периода, однако наиболее ранними эти изменения были отмечены в 1 и 3 основных группах.

Отделяемое из дренажей, полученных на 2 сутки послеоперационного периода визуально не отличались между собой, однако при микроскопии окрашенных препаратов разница была существенна. Микроскопия позволила выявить зависимость между частотой нагноения раны и

количеством микробов в цитологическом материале. Так, у всех пациентов, у которых в мазке присутствовало не более 10 микроорганизмов в поле зрения, течение послеоперационного периода было не осложнённым, а в случае, если число микроорганизмов превышало это количество, то процент больных с нагноением раны увеличивалось пропорционально числу микробов в мазке ($p < 0,05$).

Каких либо осложнений и побочных эффектов от использования бактериофага отмечено не было.

Таким образом, нами установлена корреляционная связь между дополнительным использованием бактериофагов и уменьшением числа инфекционных осложнений в послеоперационном периоде. Также было выявлено, что не отмечены нагноения раны в группах, где применяли лиобактериофаг внутрь и подкожно. Микроскопия отделяемого из раны уже на вторые сутки послеоперационного периода позволяет прогнозировать развитие гнойно-септических осложнений до появления клинической картины нагноения. ■

Литература:

1. Зуева, Л.П. Эпидемиология; Л.П. Зуева, Р.Х. Яфаева. – СПб.: Фолиант. – 2005.-748 с.
2. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999 Nov;20(11):725-30.
3. Plowman R, Graves N, Griffin M et al. The socioeconomic burden of hospital-acquired infection. London: Public Health Laboratory Service, 2000.
4. Плечев, В.В., Профилактика гнойно-септических осложнений в хирургии; В.В. Плечев, Е.Н. Мурысева, В.М. Тимербулатов, Д.Н. Лазарева.- М.: Триада-Х, - 2003. - 320с.
5. Страчунский, Л.С. Политика применения антибиотиков в хирургии; Под ред. Л.С.Страчунского, Л.С.Речере, Е.Р.Деллинджер. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2003. - Т.5. - №4. - С. 302-317.
6. Шляпников, С.А. Профиль антибиотикорезистентности основных возбудителей госпитальной инфекции в ОРИТ многопрофильного стационара; С.А. Шляпников, Н.Р. Насер, Л.Н. Попенко. Инфекции в хирургии. - 2009. - Т. 7. - №1. - С 8-12.
7. Яковлев, В.П. Рациональная антимикробная фармакотерапия. Руководство для практикующих врачей, под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. - М.: Литтерра, - 2003. - 1008 с.
8. Ерохин, И.А. Хирургические инфекции.; И.А. Ерохин, Б.Р. Гельфанд, С.А. Шляпников. Практич. руковод. – 2 изд. перераб. - М.: Литтерра, - 2006. – 736с.
9. McIntosh J, Earnshaw J.J., Antibiotik Prophylaxis for the Prevntion of Infection after Major Limb Amputatijn; J. McIntosh. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2009. - № 37. – Р. 696-703.
10. Манграм, А.Дж. Профилактика инфекций в области хирургического вмешательства; А.Дж Манграм. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2003. – Т 5. - №1. – с. 74-101.
11. Страчунский, Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии; Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов. Смоленск: МАКМАХ, - 2007. – 464с.
12. Кютер, Э. Фаговая терапия: бактериофаги как антибиотики; Элизабет Кютер; перевод с англ. к.м.н. А.В. Иванов; [научная ред. д.м.н. Н.В.Скрипченко] – СПб, - 2001. – 41с.
13. Фунднер, Е.В. Микробиологические и технологические аспекты разработки комплексного препарата бактериофагов: дисс ... канд мед наук – Пермь. - 2007. – 150 с.
14. Ворошилова, Н.Н., Результаты изучения клинической эффективности новых препаратов бактериофагов при лечении гнойно-воспалительных заболеваний, вызванных условно-патогенными бактериями; Г.Г. Боговазова, Т.Б. Казакова и др. Диагностика, профилактика и лечение гнойно-септических заболеваний лекарственными средствами, выпускаемыми НПО «Иммунопрепарат»: матер. науч.-практ. конф. ; Уфа, - 1993. - С. 26-31.
15. Блатун, Л. А. Лечение и профилактика раневой инфекции; М. В Павлова, Р. П. Терехова. *Нов. мед журн.* -1998. - № 3. С. – 11.
16. Делинджер, Э.П. Профилактическое применение антибиотиков в хирургии; Э.П. Делинджер. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. – том 3. - №3. – с. 28-32.