

Р.С. Суфияров¹, М.В. Тимербулатов^{1,2}, З.Г. Габидуллин¹, А.А. Ахтариева¹,
Р.Р. Суфияров¹, В.Г. Туйгунова¹, В.М. Изикаев¹, Г.А. Идиатуллина¹, Н.Н. Гибазов¹
**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ,
ВЫЗВАННЫХ АССОЦИАЦИЯМИ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ
И ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ (НА ПРИМЕРЕ ST. AUREUS С PR.
VULGARIS, MORGANELLA MORGANII И ENTEROBACTER AGGL.)**

¹ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г.Уфа;

²Городская клиническая больница № 21, г. Уфа

Оценены результаты обследования и лечения 250 больных, находившихся на стационарном лечении в отделениях хирургического профиля в РБ за период 2000 по 2010 гг. Клинико-лабораторные исследования показали, что 5,2% из 500 штаммов, выделенных при гнойно-воспалительных заболеваниях, были вызваны ассоциациями *St. aureus* с *Pr. vulgaris*, *Morganella morganii* и *Enterobacter aggl.*, которые чаще проявляли α-гемолитическую, ДНК-азную, лецитиназную, антилизосимную, ЛТ-энтеротоксигенную активности и множественную антибиотикоустойчивость по сравнению с культурами, выделенными при моноинфекциях.

Разработано комплексное лечение ассоциированных инфекций, вызванных ассоциациями *St. aureus* с *Pr. vulgaris*, *Morganella morganii* и *Enterobacter aggl.*, что позволило ускорить заживление ран и сократить сроки пребывания больных в стационаре.

Ключевые слова: гнойно-воспалительные заболевания, ассоциированная инфекция, антибиотикочувствительность, поливалентный пиобактериофаг, лизоцим, *St. aureus*, *Pr. vulgaris*, *Morganella morganii*, *Enterobacter aggl.*, α-гемолитическая, ДНК-азная, лецитиназная, антилизосимная, ЛТ-энтеротоксигенная активности.

R.S. Sufiyarov, M.V. Timerboulatov, Z.G. Gabidullin, A.A. Akhtariyeva, R.R. Sufiyarov,
V.G. Tuynunova, U.Z. Gabidullin, V.M. Izykaev, G.A. Idiatullina, N.N. Gybazov
**A COMPLEX TREATMENT OF PYOINFLAMMATORY DISEASES, CAUSED
BY GRAM-POSITIVE AND GRAM-NEGATIVE BACTERIA ASSOCIATIONS
(BY THE EXAMPLE OF ST. AUREUS WITH PR. VULGARIS, MORGANELLA
MORGANII AND ENTEROBACTER AGGL.)**

We have estimated the results of examination and treatment results of 250 patients, who have underwent hospital surgical treatment in the Republic Bashkortostan since 2000 up to 2010. Clinical and laboratory research shown that 5,2% among 500 separated strains, are associations of *St. aureus* with *Pr. vulgaris*, *Morganella morganii* and *Enterobacter aggl.* They shown higher α-hemolytic, deoxyribonucleasic, lecithinasic, antilysozymic, LT- enterotoxigenic activity and multiple antibiotic-resistance, than mono-infectious bacterial cultures. We have worked out a complex treatment of diseases, caused by associations *St. aureus* with *Pr. vulgaris*, *Morganella morganii* and *Enterobacter aggl.*, which allowed to accelerate wounds healing and decrease patients hospitalization terms.

Key words: pyoinflammatory diseases, associated infection, antibiotic sensibility, polyvalent pyobacteriophage, lysozyme, *St. aureus*, *Pr. vulgaris*, *Morganella morganii* and *Enterobacter aggl.*, α-hemolytic, deoxyribonucleasic, lecithinasic, antilysozymic, LT- enterotoxigenic activities.

Успешное развитие хирургии и анестезиологии позволило расширить возможности хирургического лечения больных различными заболеваниями органов брюшной полости. В то же время отмечается рост частоты послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений, которые являются основной причиной (70 – 100%) летальных исходов.

Несмотря на определенные успехи в лечении больных, повсеместно наблюдается тенденция увеличения удельного веса гнойно-септических осложнений, вызванных условно-патогенными грамположительными и грамотрицательными бактериями, обладающими множественной антибиотикоустойчивостью. По признанию многих хирургов, существующие методы лечения часто оказываются малоэффективными, и поэтому возникает настоятельная необходимость разработки новых

подходов лечения гнойно-воспалительных осложнений.

При этом нагноительные процессы в подавляющем большинстве случаев являются полимикробными или ассоциированными, причем микробные ассоциации преимущественно состоят из стрептококков, стафилококков, протеев, энтеробактер, морганелл, кишечной и синегнойной палочек.

Многие исследователи ассоциированные инфекции относят к инфекциям с высокой летальностью (до 75%), (R.L. Nichols, J.W. Smit, 1992).

Высокая летальность при смешанных инфекциях в значительной мере связана с их взаимным индуцированием факторов патогенности а также интенсификацией обмена мобильными внехромосомными элементами между штаммами стафилококков и условно-

патогенных энтеробактерий. В связи с этим профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений, вызванных смешанной грамположительной и грамотрицательной условно-патогенной флорой являются весьма актуальными.

Целью настоящей работы явилось изучение частоты высеваемости *St. aureus*, *Morganella morganii*, *Enterobacter aggl.*, *Pr. vulgaris* в ассоциации от больных с гнойно-воспалительными заболеваниями, а также некоторых биологических свойств в виде моно- и ассоциированных культур и отработка наиболее оптимальных подходов лечения инфекций, вызванных ассоциациями этих бактерий.

Материал и методы

В качестве исследуемого материала использовали отделяемое из гнойно-воспалительных очагов 250 больных, которые находились на стационарном лечении во втором хирургическом отделении ГКБ № 21 г. Уфы (кафедра хирургических болезней № 2). Всего было выделено 500 штаммов, среди которых 323 (68,14%) составил *St. aureus*; *Pr. vulgaris* – 68 (14,34%), *Enterobacter aggl.* – 44 (9,29%) и *Morganella morganii* – 39 (8,23%) в монокультуре. 5,2% (26 больных) составили ассоциации *St. aureus* с *Morganella morganii*, *Enterobacter aggl.*, *Pr. vulgaris*. Причем ассоциация *St. aureus* с *Morganella morganii* 7 (1,4%) штаммов, *St. aureus* с *Pr. vulgaris* 11(2,2%), *St. aureus* с *Enterobacter aggl.* 8 (1,6%) штаммов.

Основное количество больных приходится на трудоспособный возраст – 205 (82%). В возрасте старше 60 лет – 45 (18%) больных.

Одновременно проводилась сравнительная характеристика некоторых биологических свойств культур *St. aureus*, *Morganella morganii*, *Enterobacter aggl.*, *Pr. vulgaris* в монокультуре и их ассоциации (кафедра микробиологии БГМУ г. Уфы). Проводили анализ материала, полученного во время и после оперативного вмешательства по поводу гнойно-воспалительных заболеваний.

Клиническое течение раневого процесса оценивали на основании сроков полного очищения ран от гноя, некротических тканей, появления грануляции, начала краевой эпителизации, стихания явлений перифокального воспаления, наличия косметических дефектов.

Для создания экспериментальной модели гнойной инфекции брали 1 мл четырех миллиардной суспензии суточной агаровой культуры и наносили на рану спины кролика размером 2x1 см.

Для исследования кровь брали из вены перед проведением оперативного лечения или непосредственно после операции далее на 3-, 9-, 11-е сутки. Выполняли общий анализ крови, подсчет лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), определяли биохимические показатели крови. Для исключения костной патологии больным с гнойно-воспалительными заболеваниями применяли рентгенологические методы исследования в основной и контрольной группах.

Качественное и количественное определение микроорганизмов, изучение чувствительности к бактериофагу выполнены на базе кафедры микробиологии БГМУ г. Уфы согласно приказу МЗ СССР №535 от 22 апреля 1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».

Изучение антибиотикочувствительности выделенных культур проводили с помощью дисков в соответствии с Инструкцией МЗ СССР от 1984 года. Дополнительно использованы питательные среды с определенной концентрацией антибиотиков.

Для качественной оценки способности различных микроорганизмов вызывать инфекционный процесс использовали ряд показателей, характеризующих степень их агрессивности.

Изучены лецитиназная, гемолитическая, ДНК-азная, антилизозимная активности протеев и стафилококков (плазмокоагулазная) в ассоциации и монокультуре. Изучение ЛТ-энтеротоксигенности проводилось на модели «отек лап» мышей (Ю.П. Вартоян с соавт., 1978) и инфузориях туфельках по классическому методу.

Все исследования проводились комплексно в динамике. Идентичность групп и эффективность лечения устанавливались с помощью статистической обработки. Для статистической обработки полученных результатов были использованы пакеты прикладных программ Excel XP фирмы Microsoft Corporation и STATISTICA 6.0 фирмы StatSoft Inc. (США) в среде MS Windows.

Результаты и обсуждение

При анализе клинического течения больных, у которых из ран выделены ассоциации *St. aureus* с *Pr. vulgaris*, *St. aureus* с *Morganella morganii* и *St. aureus* с *Enterobacter aggl.*, обращает на себя внимание тяжелое клиническое течение за счет выраженной ин-

токсикации, гипертермия до 39,5 – 40°C, общая слабость и быстрая утомляемость.

Со стороны картины крови отмечаются резкая анемия, выраженный лейкоцитоз, тромбоцитопения. В области раны – выраженный отек и инфильтрация ткани на большом участке с значительным гнойно-некротическим отделяемым и наличием зловонного запаха.

Лечение больных начинали с инфузионной и дезинтоксикационной терапии из-за обширного поражения тканей и тяжелого соматического состояния (нарушение сердечной деятельности, почек и т.д.) Важное значение имеет коррекция водно-электролитных нарушений и парэнтеральное питание.

Оперативное лечение заключалось в широком рассечении тканей, с вскрытием всех карманов и гнойных затеков, в радикальном иссечении всех некротических, нежизнеспособных и пропитанных гноем тканей, что обеспечивало условия последующего дренирования раны. Объективным критерием, позволяющим определить жизнеспособность тканей являлся визуальный и пальпаторный контроль (степень кровоточивости, характер отделяемого и т.д.). Иссекались также рубцово-измененные ткани.

После забора материала на бактериоскопию и чувствительность к антибиотикам производили обработку раны 3% раствором перекиси водорода, проводили ревизию раны. Для обеспечения условий полноценного оттока раневого отделяемого, эвакуации токсинов, продуктов тканевого распада проводили дренирование раны активным и пассивным методом с использованием трубчатых дренажей и резиновых выпускников. Поверх дренажей проводили рыхлое тампонирующее стерильной марлевой салфеткой.

Борьба с интоксикацией осуществлялась средствами, обеспечивающими разведение, разрушение, связывание и выведение токсинов. Эти задачи решались с помощью инфузионной терапии, которая проводилась в объеме от 2 до 4,5 л/сут. в зависимости от тяжести состояния растворами 5%, 20% глюкозы, гемодеза, физиологическим раствором; дважды в день внутривенно вводился раствор метронидазола в количестве 200 мл/сут. (по 100 мл два раза в сутки). С целью восстановления энергетических затрат и пластических субстратов вводились компоненты крови, кровезаменители, широко применялись белковые препараты (плазма крови сухая, нативная, раствор альбумина, белковые гидролизаты, растворы аминокислот).

Для нормализации различных звеньев кислотно-основного состояния и электролитных нарушений использовались бикарбонат натрия, витамины, ингибиторы карбоангидразы. Для повышения иммунологической реактивности организма использовали Т-активин по 100 мкг ежедневно в течение 8 – 10 дней и тималин.

Учитывая отсутствие аллергии, в первые сутки пребывания больного в стационаре назначались антибиотики широкого спектра действия. Данные первичного бактериологического исследования играют корректирующую роль в начатой антибактериальной терапии. Далее лечение продолжали с учетом антибиотикограммы. Чаще всего протеи и стафилококки в ассоциации были чувствительны к аминогликозидам второго поколения (гентамицин – 24%), цефалоспорином первого поколения (цефалотин – 25%), и третьего поколения (клафоран – 27%). Обращает на себя внимание низкая чувствительность *Pr. vulgaris*, *Morganella morganii* и *Enterobacter aggl.* в ассоциации *St. aureus* к наиболее широко применяемым антибиотикам (ампициллин, карбенициллин, эритромицин, линкомицин, ристомицин, левомицетин, тетрациклин, цефазолин), которые применялись лишь в 4% случаев.

Антибиотикотерапия в обычных дозировках продолжалась в течение 7 – 9 суток, до полного исчезновения гнойного отделяемого из раны и нормализации температуры тела. Широко использовались витамины группы А, В, С, Е.

Местное лечение

Полость раны обрабатывали 3% раствором перекиси водорода, удаляли некротически измененные ткани. В рану вводили фермент лизоцим путем растворения содержимого флакона (4 г) 3 – 4 мл физиологического раствора, что является важным средством повышения эффективности оперативного лечения гнойных ран, ускоряя срок некролиза и переход процесса в фазу репаративной регенерации. Сверху рану тампонируют марлевой повязкой, обильно смоченной поливалентным пиобактериофагом из расчета 2,5 – 3 мл на 1 кг массы тела. Повязка в течение суток 2 – 3 раза орошалась поливалентным (стафилококк, стрептококк, протей, синегнойная палочка, клебсиелла) пиобактериофагом. При наличии дренажной трубки, препарат вводится непосредственно в рану. При необходимости, особенно в первые четверо суток, перевязки проводятся 2 – 3 раза в сутки. Известно, что антибактериальный эф-

фект, оказываемый бактериофагом, обусловлен специфическим лизисом патогенных бактерий в очаге воспаления.

Следует отметить, что фермент лизоцим и поливалентный пиобактериофаг применяли только в первую фазу раневого процесса до полного удаления некротически измененных тканей из раны (4 – 6 сут.). Пиобактериофаг вводили в рану до полного её очищения раны от гнойного отделяемого (7 – 9 сут.). Известно, что лизоцим, разрушая клеточную оболочку бактерий путем гидролиза муромилглюкозамина клеточной стенки грамположительных бактерий, усиливает бактерицидное действие поливалентного пиобактериофага. Препарат не токсичен, не раздражает ткани, может применяться при плохой переносимости других антибактериальных препаратов. Во вторую фазу для усиления репаративных процессов в ране применялся метилурацил, который обладает анаболической и антикатаболической активностью.

Полученные данные показали, что среди культур *St. aureus*, *Pr. vulgaris*, *Morganella morganii* и *Enterobacter aggl.* чаще стали встречаться штаммы, обладающие множественной резистентностью, что, по нашему мнению, является результатом широкого и не всегда рационального применения антибиотиков, которое способствовало развитию множественной устойчивости среди наиболее часто встречающихся культур. Следует также отметить, что разработанный и полученный ГУП «Иммунопрепарат» поливалентный пиобактериофаг, применяемый для местного лечения в комплексе с ферментом лизоцим, в 84 – 98% случаев проявляли активность в отношении клинических штаммов *St. aureus*, *Pr. vulgaris*, *Morganella morganii* и *Enterobacter aggl.*

В ходе лечения, на фоне проведения бактериологического контроля, на пятые сутки отмечалось уменьшение количества микроорганизмов на 1 г с $5,4 \pm 1,2 \times 10^9$ до $2,7 \pm 0,3 \times 10^5$, тогда как в контрольной группе такое снижение наблюдалось только на седьмые сутки.

Полное очищение ран у больных основной группы от гнойно-некротических тканей отмечалось на $6,5 \pm 0,2$ сутки после проведенного оперативного лечения, тогда как у больных контрольной группы – на $8,1 \pm 0,2$ сутки. Появление грануляций у больных основной группы происходило на $7,3 \pm 0,3$ сутки, у больных контрольной группы на $9,3 \pm 0,4$ сутки. Начало краевой эпителизации происходило соответственно на $8,8 \pm 0,3$ и $10,7 \pm 0,3$ сутки.

Сроки лечения у больных основной группы были в среднем короче на $3 \pm 0,3$ сутки.

Анализ гематологических показателей проводимых в динамике у больных обеих групп показал, что в основной группе нормализация показателей наступала в среднем на 2 – 3 суток раньше.

В ходе проведенных исследований было доказано, что культуры, выделенные при ассоциированных инфекциях, *St. aureus* с *Pr. vulgaris*, *Morganella morganii* и *Enterobacter aggl.* оказались способными чаще проявлять такие факторы патогенности, как α -гемолитическую (80 – 85%, выделенных при ассоциированной инфекции, 63,3 – 70%, выделенных при моноинфекции), ДНК-азную (61,7 – 71%, выделенных при ассоциированной инфекции, 49,1 – 56,7% – при моноинфекции), лецитиназную (81,67 – 82,11% при ассоциированной инфекции, 55 – 61,67% при моноинфекции), антилизоцимную (99 – 100% – грамотрицательные штаммы при ассоциированной инфекции против 74,3 – 76,7% при моноинфекции; 37,3 – 38,1% – *St. aureus* при ассоциированной инфекции, 21,7 – 25,6% при моноинфекции), ЛТ-энтеротоксигенную активности (21,3 – 25% – при ассоциированной инфекции, 10,1 – 16,3% при моноинфекции).

Заключение

Таким образом, проведенные клинко-лабораторные исследования показали, что из 500 штаммов, выделенных при гнойно-воспалительных заболеваниях в 5,2% случаев являются ассоциациями *St. aureus* с *Pr. vulgaris*, *Morganella morganii* и *Enterobacter aggl.*, которые протекают с клиникой общей интоксикации организма и выраженными гнойно-некротическими изменениями в ране. Выделенные культуры *St. aureus*, *Pr. vulgaris*, *Morganella morganii* и *Enterobacter aggl.* чаще обладают множественной резистентностью ко многим широко применяемым в практике антибиотикам (ампициллин, карбенициллин, эритромицин, линкомицин, ристомидин, левомицетин, тетрациклин, цефазолин), которые применялись лишь в 4% случаев и были чувствительны к клафорану, гентамицину и цефалотину.

Штаммы *St. aureus*, *Pr. vulgaris*, *Morganella morganii* и *Enterobacter aggl.*, выделенные от больных с гнойно-воспалительными заболеваниями и при ассоциированных инфекциях, оказались способными чаще проявлять такие факторы патогенности, как α -гемолитическую, ДНК-азную, лецитиназную, антилизоцимную, ЛТ-энтеротоксигенную ак-

тивности, по сравнению с культурами, выделенными при моноинфекциях.

На основе полученных данных разработано комплексное лечение гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей,

вызванных ассоциациями *St. aureus* с *Pr. vulgaris*, *Morganella morganii* и *Enterobacter aggl.*, что позволило ускорить заживление ран и сократить сроки пребывания больных в стационаре.

Сведения об авторах статьи

Р.С. Суфияров, к.м.н., гл. врач Калтасинского р-на, соискатель кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии

М.В. Тимербулатов, д.м.н. проф. зав. каф. факультетской хирургии и копропротологии, тел. (347) 232-33-55

З.Г. Габидуллин, д.м.н. профессор зав. кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, тел (347) 273-57-50

А.А. Ахтариева, к.м.н. доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии,

тел. (347) 250-01-66, e-mail: microkam@mail.ru

Р.Р. Суфияров, студент ГОУ ВПО «БГМУ Росздрава», тел (347) 234-47-82

В.Г. Туйгунова, аспирант кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии,

тел (347) 272-83-88, e-mail: t_vega_74@mail.ru

В.М. Изикаев, аспирант кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, тел (347) 272-83-88

Г.А. Идиатуллина, аспирант кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, тел (347) 272-83-88

Н.Н. Гибазов, аспирант кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, тел (347) 272-83-88

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельский, В.В. Структура популяций при ассоциации синегнойной палочки со стафилококками и эшерихиями // Ж.М.Э.И. -1994.- №6. –С.37- 38.
2. Брискин, Б.С. Внутрибольничная инфекция и послеоперационные осложнения с позиций хирурга. Инфекции и микробная терапия // Электронный журнал. - 2000. - №2. - С. 4-5.
3. Габидуллин, З.Г. А.А. Ахтариева, М.М. Туйгунов, Р.С. Суфияров [и др.] Факторы патогенности бактерий семейства Enterobacteriaceae, обеспечивающие выживание в организме хозяина / З.Г. Габидуллин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. - Т.4, - №5. - С.86 – 94.
4. Галлеев, Ф.С. С.Г. Хасанова, С.Т. Берестова, З.А. Уразбахтина Сравнительный спектр микробной флоры в многопрофильной больнице / Ф.С. Галлеев // Госпитальная инфекция в реанимации и интенсивной терапии. Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии: матер. межрег. научно-практ. конф. - Уфа. - 1996. – С. 66 - 68.
5. Дебрева, О.С. Л.М. Майская, В.Ф. Малышева Новые препараты бактериофагов при лечении гнойно-воспалительных заболеваний / О.С. Дебрева // Проблемы особо опасных инфекций. - 1995. - №1. – С. 184 - 188.
6. Нарциссов, Т.В. А.В. Старицкий, Н.И. Василенко Местное лечение гнойных ран. - 1992. - №1. – С. 33- 35.
7. Плечев, В.В, Е.Н. Мурысева, В.М. Тимербулатов [и др.] Профилактика гнойно-септических осложнений в хирургии / В.В. Плечев // Триада X. - 2003. – С. 320.
8. Stephens P., Wall I.B., Wilson M.J. et al. Anaerobic cocci populating the deep tissues of chronic wounds impair cellular wound healing responses in vitro. Br. J. Dermatol. -2003.-Vol. 148. -№.3. – P.456- 466.
9. Dowset C. The management of surgical wounds in a community setting. Br. J. Community Nurs. - 2002. №7. –P.33- 38.
10. Fisher A., Brady B. Vacuum assisted wound closure therapy. Issues Emerg. Health Technol. -2003. -Vol.44. –P.1- 6.
11. Nichols R.L., Smith J.W., Wound and intraabdominal infections: microbiological consideration and approaches to treatment // Clin. Infec. Diseases. - 193.- Vol. 16.-Suppl.- N.4.-P.266- 272.