

М. П. ПОКРОВСКАЯ, Л. С. КАГАНОВА, М. А. МОРОЗЕНКО,  
А. Г. БУЛГАКОВА, Е. Е. СКАЦЕНКО

---

616

Л 537

# ЛЕЧЕНИЕ РАН БАКТЕРИОФАГОМ

---

НАРКОМЗДРАВ СССР  
МЕДГИЗ ◆ 1941

С 315113

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS  
CHICAGO, ILL. U.S.A.

---

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS  
CHICAGO, ILL. U.S.A.



315113

М. П. ПОКРОВСКАЯ, Л. С. КАГАНОВА, М. А. МОРОЗЕНКО,  
А. Г. БУЛГАКОВА, Е. Е. СКАЦЕНКО

616

Л-537

# ЛЕЧЕНИЕ РАН БАКТЕРИОФАГОМ

1844 г.

С 315113

АФУЧР

НАРКОМЗДРАВ СССР

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО  
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ  
• МЕДГИЗ •

МОСКВА

1941

ЛЕНИНГРАД

НИИЛИЩЕ  
ОБЩ. ДОБРОДЕТЕЛИ  
С. С. РАДЛОВСКО

616-001.4

М-В-55

Редактор *Г. Литкин и В. Шувалов*

Подписано к печати 5/VI 1941 г.

Печ. лист. 3,75 Авт. литст. 3,5

Л123460

Знаков в 1 п. л. 37 300

Цена 75 коп.

Из-я тип. ОГИЗ РСФСР треста „Полиграфкнига“. Москва, Денисовский пер., 30. Зак. 1235

## ПРЕДИСЛОВИЕ

В книге изложен опыт применения бактериофага при лечении ран во время войны с белофиннами, представлена методика применения бактериофага и результаты лечения им ран.

Высокая эффективность бактериофага в профилактике и лечении дизентерии, а также опыт ряда хирургов по применению бактериофага при лечении гнойных инфекций дали право д-ру Покровской предложить это средство и для лечения ран в военно-полевой обстановке. Полученные результаты представили убедительные доказательства ценности этого начинания.

С тех пор прошло больше года. За это время накоплен большой опыт применения бактериофага в хирургии. Тысячи больных с помощью бактериофага быстро восстановили свое здоровье, а сотням бактериофаг спас жизнь.

Конференция по бактериофагу, состоявшаяся в декабре 1940 г., записала в своих резолюциях, что бактериофаг «в ряде случаев» с успехом применен в качестве активного средства борьбы с гнойными инфекциями, что, несомненно, имеет оборонное значение».

Истекший после конференции период показывает дальнейшее, все ускоряющееся движение в изучении бактериофага и его применения в хирургической практике.

Хирургические клиники и больницы успешно применяют препарат бактериофага с целью профилактики гнойных инфекций после ампутаций, открытых переломов, аппендэктомий и т. п., а также для лечения гнойных ран и перитонитов.

Понятно, что бактериофаг, применяющийся как биологическое антисептическое средство, не исключает соответствующего в каждом случае хирургического вмешательства.

В то время как применяемые до сих пор химические антисептические средства не специфичны и безразличны для тканей раны, бактериофаг — специфический препарат, — действует только на микробы и абсолютно безвреден для клеток и тканей.

Бактериофаг является хорошим вспомогательным средством в руках хирурга в профилактике и лечении раневых инфекций и должен занять подобающее ему место в арсенале медицинских средств для лечения ран.

Книга М. П. Покровской и ее сотрудников будет полезным пособием, которое даст возможность освоить новый высокоэффективный метод.

*Зам. начальника Санитарного управления Красной армии*

Бригврач Журавлев

---

## БАКТЕРИОФАГ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В ХИРУРГИИ

Лечение инфицированных ран в условиях военной обстановки имеет огромное значение, так как инфекция является одним из важнейших факторов, определяющих течение и исход ранения. Поиски антисептических средств, безвредных для тканей организма и надежно уничтожающих патогенные микроорганизмы в ране, ведутся уже давно и продолжаются до сих пор.

Бактериофаг, открытый д'Эреллем в 1917 г., является препаратом, внедрение которого в хирургическую практику открывает новые перспективы. В борьбе с гнойными инфекциями применение бактериофага так же полезно, как в борьбе с бациллярной дизентерией и холерой, при которых он является чрезвычайно эффективным лечебным препаратом, спасающим десятки тысяч человеческих жизней.

Лечение бактериофагом применяется при различных хирургических заболеваниях. Во Франции хирург Рега насчитывает тысячи случаев лечения бактериофагом и на основании опромного опыта приходит к выводу, что фаготерапия имеет ряд преимуществ перед другими методами, позволяет получать быстрое выздоровление и уменьшать число увечий. В СССР большой опыт по фаготерапии имеется в хирургической клинике профессора А. П. Цулукидзе (Тбилиси), где уже около 10 лет широко применяется бактериофаг с хорошими результатами.

Особенно важны опыты по применению бактериофага для лечения септических заболеваний. Грациа первый применил внутривенное введение бактериофага для лечения стафилококковых септицемий; его больные поправились. Дуттон, Рега, Шульц применили бактериофаг для лечения стрептококковых септицемий с хорошими результатами в тех случаях, когда бактериофаг был активен по отношению к стрептококкам, вызывающим заболевание.

Лечение септицемий внутривенными инъекциями бактериофага производится в настоящее время у нас в Союзе, во Франции и в США.

Ряд советских и зарубежных хирургов имеет опыт лечения бактериофагом фурункулеза (Левит, Лебеденко, Ламперт, Бойс, Фетридж). Рега, Клейс, Пэйр получили хорошие результаты при лечении бактериофагом остеомиелитов. Ручко, Золковер, Третьяк лечили бактериофагом альвеолярную пиоррею, язвенные стоматиты и пульпиты с обнадеживающими результатами. Альберт Леон, Цулукидзе получили хорошие результаты при лечении перитонитов. Казарновская, Файн, Зданский, Маркузе, Бертер с успехом лечили бактериофагом циститы и пиелиты, вводя бактериофаг в мочевой пузырь и почечные лоханки. Фрейнд лечил бактериофагом перихондриты с хорошими результатами, особенно в тех случаях, когда бактериофаг был применен в ранних стадиях болезни.

Таким образом, с каждым годом бактериофаг все больше входит в арсенал эффективных средств современной хирургии, и поэтому каждый хирург должен быть знаком с важнейшими свойствами этого препарата.

## ФЕНОМЕН БАКТЕРИОФАГИИ

Явления, вызываемые бактериофагом, были известны ученым задолго до открытия д'Эрелля. Так, в 1896 г. Хавкин установил, что вода некоторых рек Индии обладает способностью растворять холерных вибрионов. Но эти и другие подобные бактериологические наблюдения не находили объяснения до открытия д'Эреллем бактериофага, пролившего свет на целый ряд непонятных до этого явлений. Впервые бактериофаг был выделен д'Эреллем из испражнений дизентерийного больного. Изучая действие фильтра из этих испражнений на культуру дизентерийных палочек, д'Эрелль обнаружил присутствие в нем какого-то начала, ничтожное количество которого, прибавленное к бульонной культуре дизентерийных палочек, в короткий срок производило их полное растворение (лизис). Обнаруженное лизирующее начало д'Эрелль назвал бактериофагом, что значит «пожирающий бактерии». И действительно, этот термин образно передает сущность процесса, происходящего при соприкосновении бактериофага с бактериями.

Сущность феномена бактериофагии состоит в том, что при встрече бактерий с бактериофагом происходит разрушение бактериальной клетки, причем под действием бактериофага бактерии лизируются целиком, без остатка. Жидкость, содержащая бактерий, становится стерильной, прозрачной; бактерии растворяются под влиянием бактериофага, «как сахар в воде», говорит д'Эрелль.



Если процесс бактериофагии проследить под микроскопом, то можно наблюдать следующие явления. Через 30—35 минут после прибавления бактериофага к культуре отдельные экземпляры бактерий начинают терять способность нормально окрашиваться, затем число слабо окрашивающихся бактерий увеличивается, происходит постепенное разбухание их тела. Позже бактериальная оболочка разрывается, вместо бактерий остаются мелкие зернышки и бесформенные аморфные массы, и, наконец, исчезают и они. Жидкость, содержавшая бактерии, становится совершенно прозрачной, стерильной в обычном смысле этого слова.

Вместо бактерий эта жидкость содержит огромное количество зародышей бактериофага, которые, благодаря своим ультрамикроскопическим размерам, невидимы даже в микроскоп. Вот почему жидкость, содержащая бактериофаг, имеет совершенно прозрачный вид.

В этой жидкости находятся в растворе также вещества, происшедшие из тела бактерий. Важно отметить, что под влиянием бактериофага вещества бактериальной клетки подвергаются настолько глубокому расщеплению, что продукты их лизиса через несколько дней после приготовления оказываются неядовитыми даже при растворении таких токсичных бактерий, как чумные, холерные, тифозные, дизентерийные и т. д. Это имеет громадное практическое значение, так как до сих пор у некоторых медицинских работников имеется страх перед несуществующей ядовитостью бактериофага. Этот страх говорит только об отсутствии необходимых сведений, касающихся данного препарата.

Свойства бактериофага, роль его в эпидемиологии инфекционных заболеваний, методика получения, техника практического применения — все эти вопросы бактериофагии разработаны д'Эреллем с необычайной талантливостью.

При изучении бактериальных культур, выращенных на твердых питательных средах (агар-агаре) и зараженных бактериофагом, д'Эрелль обнаружил, что в тех местах, где происходит соприкосновение бактерий с бактериофагом, наступает растворение бактерий, в результате чего возникают так называемые «стерильные пятна бактериофага» в виде пустых, стерильных, круглых участков на поверхности питательной среды среди колоний бактериальной культуры. При исследовании этих стерильных пятен д'Эрелль выяснил, что они являются колониями невидимых зародышей бактериофага, размножившихся в огромном количестве за счет уничтоженных бактерий.

Механизм лизиса бактерий и размножения бактериофага, по данным д'Эрелля, следующий: при соприкосновении с те-

лом бактерии бактериофаг прилипает к ее поверхности, затем проникает внутрь и начинает вырабатывать особый фермент — лизин, под влиянием которого бактериальные белки постепенно перевариваются, внутриклеточное осмотическое давление в бактерии увеличивается, бактерия разбухает, лопается и из нее освобождаются юные бактериофаги в количестве от 12 до 87 новых зародышей.

Счет зародышей бактериофагов мало отличается от счета бактерий. Сосчитывается количество стерильных пятен, возникших в высеве из исследуемой культуры. Д'Эрелль считает, что каждый зародыш бактериофага дает начало одной колонии, т. е. одному стерильному пятну. Зная количество жидкости, взятой для посева, и количество образовавшихся колоний бактериофага (стерильных пятен), очень легко сосчитать количество зародышей бактериофага, содержащееся в 1 см<sup>3</sup> исследуемой культуры.

Количество зародышей бактериофага, содержащихся в 1 см<sup>3</sup> жидкости, различно. Бывают бактериофаги, содержащие в 1 см<sup>3</sup> всего 10 тыс. зародышей (титр 10<sup>-4</sup>), но бывают и другие бактериофаги, например, чумный бактериофаг, полученный от сусликов, которые содержат до 100 млрд. зародышей в 1 см<sup>3</sup> (титр их равен 10<sup>-11</sup>)<sup>1</sup>.

Зародыши бактериофага развиваются и размножаются только за счет живых бактериальных клеток. При этом процесс размножения идет довольно быстро. У разных бактериофагов скорость размножения зародышей неодинакова: она находится в прямой связи с вирулентностью бактериофага. Чем вирулентнее бактериофаг, тем скорее он разрушает бактерий и тем быстрее идет его размножение. Самые вирулентные бактериофаги удваивают количество своих зародышей в процессе лизиса за 10—20 минут, менее вирулентные требуют для удвоения количества зародышей 40—60 минут; мало-вирулентные бактериофаги еще медленнее растворяют бактерии и удваивают число своих зародышей за 6—12 часов, а иногда даже только за 24 часа. Таким образом, способность бактериофагов развиваться и размножаться в теле бактерий, иначе говоря, вирулентность бактериофагов, бывает очень различной.

<sup>1</sup> Титр бактериофага определяется или описанным выше счетом бактериофагных колоний — стерильных пятен, или путем последовательных, кратных 10, разведений бактериофага стерильным бульоном. В эти разведения засеивается культура чувствительных бактерий; после 24 часов пребывания в термостате рост бактерий получается только в тех пробирках, куда при разведении не попали зародыши бактериофага, остальные пробирки остаются прозрачными. Степень разведения в последней, содержащей бактериофаг (т. е. прозрачной) пробирке считается его титром.

Вирулентность малоактивного бактериофага можно повысить; для этого прибегают к пассажам на чувствительных к нему бактериях. В этих экспериментах используют способность бактериофага легко изменять свои свойства. Методом пассажей удастся мало активные бактериофаги сделать более активными, более вирулентными.

Вирулентность бактериофага обусловлена также и качеством его фермента — лизина, при помощи которого он производит переваривание и растворение тела бактерий. Бактериофагный лизин обладает высокой специфичностью; например, лизин, вырабатываемый стафилококковым бактериофагом, может растворять только стафилококки и не может оказать лизирующее действие на дизентерийные бактерии. Наоборот, дизентерийный бактериофаг вырабатывает лизин, растворяющий дизентерийные бактерии и совершенно не активный по отношению к стафилококкам. Установлено, что в природе существует большое количество различных бактериофагов, отличающихся друг от друга как по степени своей вирулентности, так и по способности вырабатывать различный лизин, растворяющий те или иные виды бактерий.

Мы перечислим бактериофаги, имеющие наибольшее практическое значение. Получены следующие бактериофаги: дизентерийные (против всех видов дизентерийных палочек — Шига, Флекснера, Гисса и др.), тифозные, паратифозные А, паратифозные В, стрептококковые (против стрептококка скарлатинозного, рожистого, пuerперального, мытного), стафилококковые, энтерококковые, холерные, чумные, сибиреязвенные, столбнячные; бактериофаги против кишечной и синегнойной палочек, против различных видов пастерелл, вызывающих геморрагические септицемии у животных. В последнее время научными сотрудниками наших исследовательских институтов Заевой, Джикия, Сирбиладзе, Цып получены бактериофаги против возбудителей газовой гангрены. Верениной, Фишером получен дифтерийный бактериофаг, Котляровой — псевдотуберкулезный бактериофаг.

Не найдены бактериофаги против всех кислотоупорных палочек, к которым относится палочка туберкулеза.

Таким образом, группа бактериофагов очень обширна и разнообразна. Дальнейшее изучение этой чрезвычайно интересной проблемы безусловно приведет к открытию еще целого ряда бактериофагов.

Специфичность бактериофагов может быть в некоторых случаях и в определенных рамках изменена по воле экспериментатора. Д'Эреллю удалось путем длительных пассажей не

только увеличить силу вирулентности отдельных бактериофагов, но и расширить рамки их специфичности. Например, ему удалось дизентерийного бактериофага приучить лизировать бактерии брюшного тифа, а также паратифа А и В. Кроме того, в природе существуют бактериофаги, которые с самого начала обладают способностью лизировать не один, а несколько видов бактерий. Например, Флю выделил из воды бактериофаг, который мог лизировать дизентерийные, брюшнотифозные, кишечные и чумные палочки. Наоборот, стафилококковые бактериофаги очень часто обладают чрезвычайно узкой специфичностью: они не могут лизировать не только другие бактерии, например, стрептококки, но даже лизируют не все штаммы стафилококков. Это зависит от того, что стафилококки очень разнообразны по своим индивидуальным качествам и лизин стафилококкового бактериофага часто не может растворить многих из их представителей. Однако Грациа удалось из карбункула одного больного получить стафилококковый бактериофаг, растворяющий до 75% всех штаммов стафилококков, выделенных при различных заболеваниях (фурункулы, карбункулы, инфицированные раны, абсцессы и т. д.).

Врачам, употребляющим бактериофаг для лечения и профилактики инфекционных заболеваний, всегда нужно помнить о специфичности этого препарата.

Бактериофаг, употребляемый для лечения инфекционных заболеваний, должен обладать специфичностью в отношении микроба, вызывающего данное заболевание, так как эффект от фаготерапии получается только в случае точного подбора специфического фага.

Нельзя тиф лечить дизентерийным бактериофагом или, наоборот, дизентерию лечить тифозным бактериофагом. Бактериофаг в этих случаях не подходит к бактериям, вызывающим заболевание, а потому необходимого лизиса и уничтожения бактерий в таких условиях получиться не может. Неправильное применение бактериофага, не учитывающее его специфичности, может лежать в основе неудач, имеющих иногда место при употреблении этого препарата.

По теории д'Эрелля, бактериофаг является живым началом, относящимся к группе фильтрующихся вирусов. Как все фильтрующиеся вирусы, например, вирус оспы, бешенства, кори и т. д., бактериофаг является облигатным паразитом, неспособным к самостоятельному существованию. Фильтрующиеся вирусы могут жить и размножаться только в живых клетках организма человека, животного или растения, а вирус бактериофага живет и развивается только в клетках живых

бактерий. В мертвых бактериях бактериофаги не размножаются и на них не действуют.

Как все фильтрующиеся вирусы, бактериофаг обладает ультрамикроскопическими размерами и невидим под микроскопом. Однако методом ультрафильтрации удалось измерить величину зародышей, или, как говорит д'Эрелль, «корпускулов» бактериофага. Корпускулы различных бактериофагов оказались неодинаковыми. Наименьший размер их равен 8 миллимикронам, наибольший — 90 миллимикронам. Понятно, что столь ничтожные размеры корпускулов бактериофага позволяют ему, как и другим фильтрующимся вирусам, свободно проходить через фарфоровые фильтры, задерживающие бактерии. Отсюда и название всей этой группы существ «фильтрующиеся вирусы».

Химический анализ бактериофага показывает, что он состоит из протеина и нуклеопротеидов.

Внешние условия, в которых протекает процесс бактериофагии, оказывают на него существенное влияние. Наибольшее значение имеет температура и реакция среды. Температурный оптимум для бактериофагов и бактерий одинаков.

Опыты показывают, что бактерии тем легче поддаются действию бактериофага, чем ближе они к своему нормальному состоянию. Оптимальная температура для наилучшего течения бактериофагии 28—38°. При температурах, более высоких или более низких, чем указанный оптимум, размножение бактериофагов замедляется. При температуре, приводящей бактерии к задержке в размножении или к отмиранию, бактериофаг тоже размножаться не может.

Термоустойчивость бактериофагов неодинакова. Некоторые бактериофаги разрушаются при температуре 52°, другие переносят температуру 56°. Температура в 75° убивает большинство бактериофагов. Однако если бактериофаг высушить в безвоздушном пространстве, то он может без вреда переносить температуру в 102—104°.

Для размножения бактериофага имеет огромное значение реакция среды, в которой происходит процесс бактериофагии. Лучше всего для этих целей слабо щелочная реакция ( $pH = 7,2 - 8,0$ ). При повышении кислотности до  $pH = 6,4$  или при повышении щелочности до  $pH > 8,5$  процесс бактериофагии не происходит совсем. Присутствие или отсутствие кислорода на процесс бактериофагии не влияет.

По отношению к различным антисептикам — сулеме, карболовой кислоте, медному купоросу и т. д. — чувствительность бактериофага несколько ниже, чем чувствительность вегетативных форм бактерий.

Для того чтобы инактивировать действие бактериофага тем или иным антисептиком, достаточны обычные для убивания бактерий концентрации дезинфицирующих веществ, но действие их на бактериофага должно быть более продолжительным. Например, минимальная доза карболовой кислоты, достаточная для того, чтобы убить в 24 часа эмульсию брюшнотифозной палочки в бульоне, содержащем 1 млн. бактерий в 1 см<sup>3</sup>, убивает бактериофаг в 15-дневный срок (д'Эрелль).

Таким образом, несмотря на замедленное действие антисептиков, они все же убивают бактериофаг, и поэтому предлагаемое некоторыми авторами использование таких веществ для консервирования бактериофагных эмульсий (т. е. для предохранения от прорастания их теми или иными бактериями) является нецелесообразным. Д'Эрелль предупреждает, что в этих случаях можно вместо консервации произвести полное разрушение бактериофага. Такой препарат, конечно, будет совершенно негоден для употребления, так как активное начало в нем — бактериофаг — полностью уничтожено, и ждать пользы от лечения таким испорченным препаратом нет никаких оснований.

Некоторые бактериофаги можно постепенно приучить к различным вредным внешним воздействиям, например, к более высокой температуре или к более крепким концентрациям дезинфицирующих веществ.

Например, Праусницу удалось после 33 пассажей через бульоны, содержащие прогрессивно увеличивающееся количество карболовой кислоты, приучить бактериофаг жить в бульоне, содержащем 1,5% карболовой кислоты. Д'Эреллю удалось путем постепенного приучения к более высокой температуре получить бактериофаг, который хорошо переносил температуру в 68°, в то время как этот же бактериофаг в начале опытов погибал от температуры в 58°. Однако в большинстве случаев эти приобретенные под влиянием пассажей новые свойства бактериофага оказываются непрочными и постепенно утрачиваются.

Таким образом, опытами д'Эрелля и ряда других ученых доказано, что бактериофаг обладает способностью приспосабливаться к различным внешним условиям существования, он обладает способностью адаптации.

Вопрос о природе бактериофага до сих пор находится в стадии дискуссий. Д'Эрелль считает бактериофаг живым началом, паразитом бактерий. Он говорит, что основным свойством, которым обладает всякое живое существо и которого лишено все неживое, является обмен веществ — метаболизм. Первый акт метаболизма заключается в способности орга-

низма вырабатывать ферменты, при помощи которых питательные вещества разлагаются на составные части и утилизируются. Бактериофаг вырабатывает особый фермент — лизин, при помощи которого он разлагает на составные части клетки бактерий, развиваясь и размножаясь за их счет. Следовательно, он живое существо. Способность бактериофага к адаптации — второе доказательство его живой природы: только живые существа обладают способностью приспособляться к условиям существования.

Есть группа ученых, которые не согласны с д'Эреллем в вопросе о живой природе бактериофага. Эти ученые считают бактериофаг ферментообразным веществом, происходящим из самих бактерий при нарушении у них нормальных физиологических процессов.

Проф. Ермольева считает, что бактериофаг ни в аэробных, ни в анаэробных условиях обменом веществ не обладает.

Возможно, что при дальнейших успехах науки бактериофаг заполнит ту пропасть, которая до сих пор лежит между живой и мертвой природой.

Бактериофаг является веществом со свойствами существа, говорят некоторые ученые.

Дискуссия о природе бактериофага, продолжающаяся больше 20 лет, не должна и не может помешать широкому внедрению бактериофага в жизнь. Тем более, что и сторонники ферментативной природы бактериофага не умаляют его огромного значения в эпидемиологии, профилактике и терапии различных инфекций.

Процесс, происходящий в бактериях при внедрении в них бактериофага, по мнению д'Эрелля, содержит в себе элементы, присущие инфекционному процессу у других существ. Бактерии, пораженные бактериофагом, заболевают, причем бактериофагная инфекция протекает неодинаково и болезнь может иметь разный исход.

В случае проникновения в тело бактерий очень вирулентных бактериофагов наступает быстрый лизис и бактерии погибают аналогично высшим организмам, пораженным тяжелым инфекционным процессом. Если инфицирующий бактериофаг мало вирулентен, некоторые бактерии оказываются способными сопротивляться его лизирующему действию. Оставаясь живыми, они дают начало устойчивым (резистентным) к бактериофагу расам бактерий.

Наличие таких устойчивых бактерий обуславливает появление так называемых вторичных волн роста в бульонных культурах, в которых уже как будто закончился лизис и наступило просветление.

Чем менее вирулентен инфицирующий бактериофаг, тем больше шансов на то, что некоторые бактерии приобретут невосприимчивость, иммунитет к нему, станут устойчивыми к бактериофаговой инфекции, и, наоборот, чем вирулентнее бактериофаг, тем меньше возможность возникновения устойчивых к бактериофагу рас бактерий. Из этих данных необходимо сделать следующий практический вывод: при употреблении бактериофагов для лечения различных инфекционных заболеваний людей или животных необходимо пользоваться только высоковирулентными в отношении возбудителя бактериофагами, которые обеспечивают максимальную гибель бактерий в организме больного. Использование маловирулентных бактериофагов может привести только к частичной гибели бактерий; остальные приобретут устойчивость к бактериофагу, и выздоровление будет задержано.

В основе устойчивости бактерий к бактериофагу наиболее часто лежит способность некоторых бактерий вырабатывать обильное количество обволакивающего слизистого вещества. Бактерия, защищенная слизью, становится недоступной для внедрения бактериофага. Последнему обстоятельству можно найти некоторую аналогию в простом эксперименте: если в бульонную культуру, где происходит бактериофагия, прибавить немного желатины, чтобы бульон стал слегка вязким, бактериофагия прекратится; произвести лизис бактерий бактериофаг не сможет, так как его проникновению препятствует наличие вязкой желатины вокруг бактериальных клеток.

Устойчивые к бактериофагу экземпляры бактерий отличаются от чувствительных к бактериофагу не только своей способностью вырабатывать избыточное количество слизи, но и другими биологическими свойствами. Например, устойчивые к бактериофагу холерные вибрионы, по данным д'Эрелля, становятся авирулентными, устойчивые к бактериофагу брюшнотифозные бактерии, наоборот, часто бывают более вирулентными, чем экземпляры, чувствительные к бактериофагу.

Растворение бактерий является наиболее важным, но не единственным свойством бактериофага. Бактериофаг обладает также способностью наносить частичные повреждения живому веществу бактериальной клетки или вызывать в нем глубокие изменения, обуславливая этим возникновение новых бактериальных форм — мутаций. Например, под влиянием бактериофага удается из патогенных, высоко вирулентных бактерий получить мутации авирулентные, которые оказываются безвредными для организма и иногда могут быть использованы как эффективные живые вакцины. Полная потеря или



уменьшение вирулентности под влиянием бактериофага получены у чумных бактерий (Покровская, Коробкова, Жуков-Вережников), у холерных вибрионов (д'Эрелль, Ермольева), у стафилококков (Кашкин), у гемолитических стрептококков (Крестовникова) и т. д.

Известно, что особенно высокая вирулентность некоторых патогенных микробов объясняется тем, что токсические вещества, вырабатываемые ими, оказывают отрицательное химиотаксическое действие на фагоциты — один из факторов защиты организма от инфекции.

Так, при чуме, дающей огромный процент смертности, катастрофическое течение болезни обусловлено в первую очередь тем, что токсические продукты, вырабатываемые чумными палочками, оказывают парализующее действие на фагоциты. Фагоцитарный индекс при чуме равен нулю, так как все защитные реакции организма подавлены. Но если вирулентные чумные микробы обработать бактериофагом, то возникающие в результате этого авирулентные мутации, оказывается, обладают положительными химиотаксическими свойствами по отношению к фагоцитам. При введении таких авирулентных чумных бактерий в организм можно наблюдать столь активный фагоцитоз, что в одном фагоците насчитывается больше 100 микробов. Такие культуры не только не вызывают смерти от чумы, а, наоборот, оказываются эффективными живыми вакцинами и создают в организме активный напряженный иммунитет против чумы.

При экспериментальной стафилококковой бактериемии у кроликов Ходер (Hoder) наблюдал отчетливое ускорение фагоцитоза стафилококков после внутривенного введения бактериофага. Автор справедливо указывает, что повышение фагоцитарной способности лейкоцитов под влиянием бактериофага надо считать маловероятным; усиление фагоцитоза, несомненно, связано с изменением микробов, которые повреждаются бактериофагом и становятся более фагоцитабельными.

При стрептококковой инфекции ран Г. А. Кожин наблюдал также усиление фагоцитоза после внутривенного введения больному бактериофага.

В ряде случаев под влиянием бактериофага изменяются и другие свойства патогенных микробов. В опытах П. Н. Кашкина гемолитические токсигенные стафилококки под влиянием бактериофага переходили в негемолитические и лишенные других токсинов (дермотоксина, лейкоцидина и др.). Существенные изменения наблюдались у полученных вариантов и в пигментообразовании: из золотистых патогенных стафилококков удавалось получить белые, близкие к *Staphylococcus*

albus и Staphylococcus epidermitis; одновременно наблюдались и другие многообразные изменения морфологии этих микробов. В. А. Крестовникова наблюдала потерю способности вызывать гемолиз у гемолитического стрептококка, обработанного бактериофагом.

Способность бактериофагов изменять вирулентность бактерий, обезвреживать их и усиливать фагоцитоз нужно использовать самым широким образом в борьбе с инфекционными заболеваниями.

Огромная распространенность в природе различных бактериофагов, их многогранное воздействие на мир бактерий имеют важное эпидемиологическое значение. По мнению д'Эрелля, возникновение, течение и угасание инфекций являются отражением сложных процессов взаимодействия между бактериофагом, бактериями и макроорганизмом — человеком или животным.

Бактериофаги чрезвычайно широко распространены в природе. Особенно часто их можно найти в кишечнике людей и животных. С испражнениями человека и животных бактериофаг широко рассеивается во внешней среде. Его можно найти в воде, в земле, в овощах, фруктах, в растениях, в гное при различных заболеваниях и т. д. Особенно много разнообразных бактериофагов в сточных водах городов.

Необходимо иметь в виду, что некоторые бактериофаги чрезвычайно часто встречаются по всему земному шару. К таким легко обнаруживаемым бактериофагам относится тифозный, дизентерийный, паратифозный, бактериофаг против кишечной палочки. Гораздо реже встречаются холерный и чумный бактериофаги.

Очень трудно найти активные бактериофаги против сибиреязвенной и столбнячной палочек, против стрептококков и стафилококков. Но настойчивость и высокая техническая подготовка лежат в основе успеха, который бактериологи имеют к настоящему времени в деле изолирования самых разнообразных, полезных для человечества бактериофагов.

Массовое изготовление бактериофага для практических целей требует чрезвычайно большого внимания, тщательности и глубокой теоретической подготовки со стороны бактериолога, организующего данное производство. Выделенные бактериофаги необходимо тщательно изучить, прежде чем пустить в производство. Терапевтическое значение могут иметь только активные бактериофаги, удваивающие число корпускул приблизительно в 10 минут, что является критерием высокой вирулентности данной расы бактериофага. Бактериофаг должен растворять подавляющее большинство штаммов бактерий дан-

ного вида, выделенных из самых разнообразных источников и из различных местностей.

Бактериофаг должен обладать хорошей жизнеспособностью. Его необходимо выращивать на свежевыделенных из организма бактериальных штаммах, наименьшее число раз перевитых на искусственных питательных средах.

Имея в виду значительные индивидуальные свойства различных рас бактериофагов, для терапевтического употребления следует готовить смесь из нескольких вирулентных рас того или иного бактериофага.

После изготовления бактериофага необходимо его профильтровать через фарфоровые бактериоудерживающие фильтры и тщательно проконтролировать. Контроль должен обеспечить высокое качество выпускаемого препарата, его стерильность и полную безвредность при введении в организм.

Ампулы, употребляемые для разливки бактериофага, должны быть из лучших сортов стекла, не выделяющих щелочи, иначе со временем рН жидкости изменится и бактериофаг может погибнуть.

При правильном изготовлении бактериофага в производстве, проведенном на самом высоком научном уровне, в руки медицинских работников дается ценнейшее оружие для борьбы с различными инфекционными заболеваниями.

Хранение бактериофага должно производиться в надлежащих условиях; несоблюдение правил хранения приводит к порче и гибели этого препарата. Основное значение имеет температура помещения, где сохраняется бактериофаг. Наилучшей температурой для хранения бактериофага является  $0^{\circ}$ . Так как создать эту наилучшую температуру в условиях практической обстановки не всегда возможно, то нужно всемерно стремиться приблизиться к ней. Хранение должно проходить в условиях, подобных тем, при которых хранится оспенный детрит: в темном, возможно более прохладном помещении. Д'Эреллем установлено, что при температуре в  $40^{\circ}$  бактериофаг погибает в течение 2 или 3 недель. Высокой температурой, наблюдающейся летом в ряде областей нашего Союза, объясняются некоторые случаи неудачного лечения бактериофагом. Вполне вероятно, что неправильно хранящийся бактериофаг просто погиб, и в ампулах, употребляемых для лечения, остался один питательный бульон, на котором изготовлялся бактериофаг. При правильных условиях хранения д'Эреллю удавалось сохранить бактериофаг живым и вирулентным до 15 лет. Срок сохранения бактериофага живым обычно измеряется несколькими годами. Нужно иметь в виду различную жизнеспособность отдельных рас бактериофагов.

ИНСТИТУТ РАДИОФИЗИКИ  
ОБЛ. БИОЛОГИИ  
П. СЕРДЛОВСКОЕ

и поэтому время от времени запасы бактериофага нужно повторно проверять, чтобы для практической работы всегда давать только высококачественный препарат.

## ПРЕПАРАТЫ БАКТЕРИОФАГА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Для лечения хирургических заболеваний в СССР изготовляются различные бактериофаги: стафилококковый, стрептококковый, синегнойный, энтерококковый, бактериофаги против кишечной палочки, против возбудителей газовой гангрены и др. Эти бактериофаги употребляются в тех случаях, когда бактериологическое исследование точно установило вид микроорганизма, обуславливающего данный инфекционный процесс. В тех случаях, когда бактериологическое исследование не произведено или процесс вызывается несколькими видами микроорганизмов, д'Эрелль предложил применять смеси из бактериофагов, не дожидаясь постановки точного бактериологического диагноза. Смеси бактериофагов дают возможность в практической обстановке применить бактериофаг немедленно. Д'Эрелль предлагает в хирургической практике употреблять смесь из стафилококкового, стрептококкового, паракишечного, энтерококкового, протейного и синегнойного бактериофагов. Эту смесь д'Эрелль назвал пиофагом.

При применении пиофага в больном организме «работают» (лизируют) только те бактериофаги, которые встретились с соответствующими их литической специфичности бактериями, обуславливающими данное заболевание. Остальные бактериофаги, имеющиеся в смеси, остаются инактивными; никакого вреда организму они не принесут и через некоторый небольшой срок будут выделены из организма.

При отсутствии готового пиофага можно самим сделать смесь из имеющихся в распоряжении хирурга бактериофагов. Желательно составлять смеси таким образом, чтобы не включать в них лишние бактериофаги. Например, бактериологическими исследованиями установлено, что в первые часы после ранения из аэробных микробов в ране чаще всего обнаруживаются стрептококки и стафилококки. Протей и синегнойная палочка появляются в ранах значительно позже. Поэтому лечение свежих ран можно производить смесью из стрептококкового и стафилококкового бактериофагов, не включая в нее протейного и синегнойного. Нужно иметь в виду, что в очень сложных смесях происходит, по нашим наблюдениям, ослабление отдельных компонентов, что снижает лечебные качества препарата. Подробно об этом сказано ниже, в

главе об анализе литической активности бактериофагов. Смесь лучше готовить для каждого больного отдельно, учитывая характер заболевания.

В запас готовить смеси из бактериофагов вне бактериологической лаборатории не следует ввиду возможности загрязнения препарата посторонними микробами, попадающими из воздуха и находящими себе прекрасные условия для размножения в питательном бульоне, на котором готовится бактериофаг.

Препараты бактериофага выпускаются в стеклянных запаянных ампулах. На этикетке ампулы имеется название бактериофага, указывающее, на какой вид бактерий данный препарат оказывает свое лизирующее действие.

С препаратом бактериофага следует обращаться как со стерильной жидкостью. Перед употреблением необходимо головку ампулы протереть спиртом и отбивать ее стерильной пилкой или пинцетом, чтобы не загрязнить бактериофага. Содержимое ампулы извлекают шприцем или выливают в стерильный стеклянный сосуд.

Перед употреблением ампулу с бактериофагом следует встряхнуть и обратить внимание на то, чтобы содержимое ее было совершенно прозрачно. В случае обнаружения мути или плавающих частиц ампула должна быть изъята как негодная к употреблению.

Открытые ампулы бактериофага, если они целиком не использованы, должны быть тщательно закрыты стерильной ватой. Их разрешается использовать не позже 2—4 часов после того, как они были открыты. Оставлять вскрытые ампулы до следующего дня нельзя. Для практического применения бактериофага как терапевтического и профилактического препарата особенно большое значение имеет вопрос о его безвредности для человеческого организма. Бактериофаг является агентом, растворяющим только бактериальные клетки. Клетки организма человека, животных, растений и т. д. бактериофаг лизировать не может, так как ферменты, вырабатываемые им, не могут растворять никакие другие клеточные элементы, кроме бактериальных. Поэтому бактериофаг сам по себе совершенно безвреден для организма человека.

## БАКТЕРИОФАГИЯ В ОРГАНИЗМЕ

Относительно судьбы бактериофага, введенного тем или иным способом в организм, существует большое количество исследований. Некоторые из них мы позволим себе привести,

так как знание результатов этих наблюдений необходимо для практической работы по использованию бактериофага для лечебных целей.

При даче бактериофага *per os* на основании опытов Клинебергера, Путера, Мезена, Бояриновой установлено, что при этом методе введения бактериофаг проникает через кишечную стенку, попадает в циркулирующую кровь, а из нее в различные ткани и органы.

Бояринова обнаруживала бактериофаг, данный *per os*, в паренхиматозных органах через 2 часа; через 24 часа он исчезал из организма.

Аппельман на основании своих опытов отрицает возможность проникновения бактериофага в паренхиматозные органы при даче его *per os*. Возможно, что эти противоречия находятся в зависимости или от различной техники, которой пользовались авторы в своих экспериментах для обнаружения бактериофага в организме, или от различных качеств испытуемого препарата, использованных доз и т. д.

При подкожном введении бактериофага, по данным Крестовниковой и Губина, бактериофаг уже через 5 минут может быть обнаружен в крови. Через 10 минут он обнаруживается в почках, моче, печени, мозгу, селезенке, мышцах, желчи. После 8 часов 30 минут бактериофаг не удавалось обнаружить нигде.

По данным других авторов, сроки задержки бактериофага в организме после подкожного его введения более продолжительны. После подкожного введения Смирнов и Гольдин обнаруживали бактериофаг в лимфатических железах до 13 суток, в селезенке до 15 суток. Бояринова находила бактериофаг в селезенке до 20 суток.

Блер и Ривс (Blair и Reeves) установили интересный факт, что при подкожном введении бактериофага он может пройти через плаценту, при условии сильной вирулентности. Слабо вирулентные бактериофаги через плаценту не проходят.

При внутривенном введении бактериофаг может быть обнаружен в крови, желчи и во всех внутренних органах. Бактериофаг хотя и проникает через гемато-энцефалический барьер, но в цереброспинальной жидкости его удается обнаружить лишь в чрезвычайно небольших количествах (Казарновская). По данным Клинебергера, почки представляют собой барьер на пути движения бактериофага. Поэтому в моче бактериофаг удается обнаружить чрезвычайно редко и в незначительном количестве, даже в случаях большого накопления его в крови.

Что касается сроков обнаружения в организме бактериофага, введенного внутривенно, то данные различных авторов очень разнообразны. По данным Вертемана, концентрация бактериофага в крови падает уже через несколько часов после инъекции. Обнаружить его можно в течение 16—48 часов. Доор и Грюнингер установили исчезновение бактериофага из крови через 14 часов, Брде и Чиука через 24 часа. Эберт Перетц, Бояринова обнаруживали бактериофаг, введенный внутривенно мышам, в течение 26 суток в селезенке и легком.

Взаимодействие между бактериофагом и бактериями в живом организме принципиально следует тем же закономерностям, что и в опытах *in vitro* (Казарновская). Если в организме, в который был введен бактериофаг, не оказалось чувствительных к нему бактерий, бактериофаг остается инактивным. Чувствительные же к данному бактериофагу микробы под его влиянием растворяются. Однако нельзя механически переносить наблюдения *in vitro* в условия гораздо более сложной среды — живого организма. В организме имеется целый ряд моментов, которые придают процессу бактериофагии *in vivo* своеобразный характер. В первую очередь это относится к системе коллоидов живого организма, которые могут задерживать проникновение бактериофага к очагам скопления микробов и тормозить процесс растворения бактерий под влиянием бактериофага. Так, Белжиной, Аппельманом и другими в лабораторных опытах установлено, что кровь может оказать задерживающее влияние на литическую активность бактериофага. Возможно, что резкая разница, которая наблюдается в течении процесса бактериофагии *in vivo* по сравнению с опытами *in vitro*, обусловлена процессами адсорбции бактериофага тканями организма.

Чрезвычайно серьезным моментом, лежащим в основе успешной фаготерапии, является создание в организме достаточной «рабочей» концентрации бактериофага, необходимой для осуществления феномена бактериофагии. По нашим впечатлениям, в организме не происходит такого массового размножения бактериофага, как это наблюдается в опытах *in vitro*, а то сравнительно небольшое количество бактериофага, которое образуется за счет лизированных бактерий, адсорбируется близлежащими тканями и не распространяется в другие очаги инфекции. Поэтому при лечении бактериофагом показано повторное применение его, так как нет никаких оснований рассчитывать, что раз введенный в организм бактериофаг будет в нем сам восстанавливаться в количествах, имеющих терапевтическое значение. Очередной задачей является разработка таких способов применения бактериофага,

которые позволят с максимальным эффектом использовать чрезвычайно ценную способность этого препарата активно разрушать и видоизменять самые различные патогенные микробы.

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИОФАГА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАН

О применении бактериофага на войне для лечения ран в доступной нам литературе указаний не имеется. В то же время использование бактериофага для борьбы с инфекцией в ранах является делом огромной практической важности, так как развитие инфекции очень часто решает вопрос о судьбе раненого.

Комплексной бригадой, состоящей из хирургов: проф. А. П. Сулукидзе, д-ра Изашвилли, Тер-Галустова, Гогелиани, Хундадзе, Бинемсона; бактериологов: д-ра Покровской, Кагановой, Морозенко; лаборантов: Скаценко и Булгаковой, было проведено лечение ран бактериофагом в условиях военной обстановки во время войны с Финляндией.

Бригада снабжалась препаратами Московского областного института им. Мечникова и Тбилисского института бактериофагии. Приступая к работе, мы учитывали, что имеющиеся бактериофаги обладают различной степенью активности и неодинаковой амплитудой специфичности. Для объективной оценки лечебных качеств препаратов мы решили на первом этапе работы проверять литическую активность бактериофагов на каждом микробе, обнаруженном в ранах у всех без исключения больных, подвергаемых этому способу лечения.

Такая организация работы способствовала подбору активных бактериофагов для лечения и научно обосновывала наши исследования, исключала элементы неясности и эмпиризма.

Чтобы обеспечить быстрый подбор активных бактериофагов для лечения каждого больного, потребовалась срочная разработка соответствующей методики бактериологического исследования ран и методики анализа литической активности бактериофагов по отношению к выделенной микрофлоре. Методика должна была обеспечить точность и быстроту ответа, чтобы не допустить задержки в назначении активных препаратов для лечения больного. Кроме того, необходимо было обеспечить систематическое наблюдение над процессами очищения ран от инфекции и над изменениями свойств патогенных бактерий в ранах, леченных бактериофагом.

В тех случаях, когда мы не могли подобрать активного бактериофага к микрофлоре ран или в процессе лечения бак-



териофагом появлялись устойчивые к бактериофагу расы бактерий, применялись обычные методы лечения, практикуемые в современной хирургии.

## МЕТОДИКА БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОТДЕЛЯЕМОГО РАН И ТЕХНИКА ПОДБОРА АКТИВНЫХ БАКТЕРИОФАГОВ

У каждого больного перед началом лечения бактериофагом врач берет материал для исследования стерильным ватным тампоном. Гной нужно брать из глубины раны до ее обработки или из внутреннего конца дренажа при его удалении. В лаборатории производится посев материала на следующие среды: агар (рН = 7,6), содержащий 5% крови, на котором материал засеивается таким образом, чтобы на чашках получился рост отдельных колоний; кроме того, производится посев на чашку с агаром, содержащим 10% глюкозы и 0,5% гемолизированной крови. Материал на этой чашке засеивается сплошным газоном от центра чашки к краям. Эта чашка служит для быстрого, «экспрессного метода» подбора бактериофагов к выделенным из раны микробам. Чашка разделяется на секторы по количеству испытуемых бактериофагов, которые наносятся по одной капле тонкой пастеровской пипеткой на соответствующий сектор засеянного газона. Затем делается посев на сахарный бульон, путем нанесения материала тем же тампоном на внутреннюю стенку пробирки. Со стенки пробирки материал смывается бульоном, при встряхивании. Бульонные посевы служат для дополнительного выявления микрофлоры, главным образом стрептококков. Из оставшегося на тампоне материала делается мазок на предметном стекле для предварительной ориентировки в имеющейся микрофлоре.

Через 18—20 часов производится просмотр посевов.

На экспрессных чашках с 1% глюкозы и 0,5% гемолизированной крови к этому времени получают отчетливые стерильные пятна на бактериальном газоне от литического воздействия тех бактериофагов, которые оказались активными по отношению к возбудителям инфекции у данного больного. Отчетливый ответ от экспрессного метода получается чаще всего в случаях, когда микрофлора представлена не очень сложной микробной ассоциацией.

Хирургам тотчас сообщаются названия тех препаратов бактериофагов, которыми нужно лечить данного больного.

Рост на чашках с 5% крови через 18—20 часов используется для исследования микрофлоры раны. Для этого с ча-

Испек с кровавым агаром выбирают отдельные колонии всех видов обнаруженных бактерий для детального бактериологического изучения и подробного анализа на лучшую способность лизироваться различными препаратами специфических бактериофагов, имеющих в распоряжении исследователей. Подробный анализ бактерий на лучшую способность лизироваться различными бактериофагами имеет целью выбрать для лечения больного те препараты, которые обладают наилучшими литическими качествами и, следовательно, смогут дать наилучший лечебный эффект.

Техника подбора лучших специфических бактериофагов несложна: из изолированных колоний различных микробов, выделенных на кровавом агаре из раны, делаются посе-вы на отдельные секторы чашки с питательной средой, соответствующей данному виду бактерий. Колонии стрептококков высеваются на чашки с 1% глюкозным агаром, содержащим 0,5% гемолизированной крови, или на асцит-агар. Стафилококки, протеи, кишечная, синегнойная палочка и другие высеваются на мясо-пептонный агар. Посевы делаются из изолированных колоний бактерий шпатель, в виде сплошного тонкого газона, на который сразу же после посева наносятся маленькие капельки соответствующих специфических бактериофагов.

Учет литического действия бактериофага производится по образованию стерильных пятен в местах нанесения бактериофага на газонах. Суждение о степени литической активности различных препаратов бактериофага обычно не вызывает затруднений. Абсолютно стерильное пятно, без малейших признаков остаточного бактериального роста, говорит о высокой активности бактериофага (лизис на ++++); если на стерильном пятне произошло только частичное растворение бактерий и остались нелизированные островки бактериального газона, то приходится констатировать слабую литическую активность бактериофага (лизис на +). Между лизисом на ++++ и на + отмечаются различные переходные ступени лизиса, которые могут быть обозначены ++++, ++, +.

Отсутствие лизиса на бактериальном газоне на месте нанесения бактериофага говорит о полном отсутствии активности у данного препарата по отношению к испытываемому микробу.

Совершенно ясно, что для лечения больного дается препарат, обнаруживший наилучшие литические свойства. Не следует пользоваться препаратами, дающими только частичный лизис бактерий, который может быть обозначен ++ или +, так как мало оснований рассчитывать на хороший лечебный эффект от их применения.

Подбор бактериофагов к микробам по вышеописанной методике не представляется сложным. Срок, требуемый для подбора активных бактериофагов, не одинаков для различных бактерий и находится в прямой зависимости от скорости их роста на питательной среде. Для получения ответа о лизисе протеев нужно 4 часа, стафилококков — 4—6 часов, стрептококков — 18—22 часа.

В случае невозможности производить подробное исследование микрофлоры ран и подбор бактериофагов для лечения прибегают к смеси из бактериофагов, активных по отношению к наиболее часто встречающимся возбудителям гноеродных процессов, например, делают смесь из стрептококкового, стафилококкового бактериофагов и при наличии показаний прибавляют к ним бактериофаг, активный по отношению к *Vac. perfringens*.

### МИКРОФЛОРА РАН

Подробные многократные бактериологические исследования, произведенные в нашей лаборатории у 333 человек, позволяют дать анализ микрофлоры, вызывающей инфекцию в ранах.

Этиологическая роль различных микроорганизмов, вызывающих инфекцию в ранах, может быть наглядно показана следующими цифрами<sup>1</sup>:

Микроорганизмы	Процент раненых
Гемолитические стрептококки . . . . .	47,5
стафилококки . . . . .	44
Негемолитические . . . . .	40
Протей . . . . .	28,5
Негемолитические стрептококки . . . . .	14,5
Синегнойная палочка . . . . .	2
Кишечная палочка . . . . .	05

При этом моноинфекция обнаружена у 42,5%, ассоциированная инфекция обнаружена у 43% и патогенная флора отсутствовала (обычно в свежих случаях) у 14,5% раненых.

При ассоциированной инфекции установлено, что зараже-

<sup>1</sup> Исследования на группу анаэробов в нашей лаборатории не производились; они делались в лаборатории Института вакцин и сывороток Наркомздрава СССР, куда материал направлялся в случаях, подозрительных на газовую гангрену. Результаты исследования нашей и анаэробной лабораторий показывают, что в большинстве случаев имелся *Vac. perfringens* в ассоциации с гемолитическими стафилококками, гемолитическими стрептококками, иногда с протейями или негемолитическими кокками.

ние ран двумя видами бактерий наблюдается в 28,9% случаев, тремя видами бактерий — в 11,7%; сложные микробные ассоциации с четырьмя и даже пятью видами микробов выявлены в ранах у 2,4% раненых. Необходимо отметить, что в ранах, имеющих ассоциированную инфекцию, в 15,4% случаев наблюдается инфекция сразу двумя наиболее патогенными микробами: гемолитическими стрептококками и гемолитическими стафилококками.

Известно, что при совместном существовании микробов в сложных ассоциациях происходит их взаимное влияние друг на друга. Степень этого влияния и результаты его часто могут быть очень вредными для организма. Роже в 1899 г. наблюдал, как культура стрептококка, в чистом виде безвредная для кроликов, начинала убивать их, если ее смешивали с культурой стафилококков или протеев. Делерис и Бурже в 1892 г. установили, что в ассоциации стрептококков с протеями происходит взаимное усиление вирулентности обоих микроорганизмов. При ассоциации кишечной палочки с протеем можно наблюдать столь сильное повышение вирулентности кишечной палочки, что она начинает убивать морских свинок.

Мы особенно внимательно отнеслись к больным, имеющим сложную микробную ассоциацию в ранах. Было замечено, что у многих раненых, особенно с открытыми инфицированными переломами бедра, лечащихся вытяжением, раны длительно, в течение многих недель, не заживают. Такие раны плохо гранулируют; грануляции в них вялые, водянистые, бледные, часто покрыты сероватым налетом. Гноетечение из таких ран обильное, гной с неприятным запахом; больные длительно лихорадят.

Рассмотрение результатов бактериологического исследования микрофлоры этой группы дает следующую картину: протей обнаружены у 100% раненых, негемолитические стафилококки у 54%, гемолитические стрептококки у 31%, гемолитические стафилококки у 25,6% и негемолитические стрептококки у 20%.

Таким образом, протей в этих ранах является постоянным компонентом той сложной микробной ассоциации, которая, как правило, обнаруживается у этой категории больных, составивших, по нашим данным, 10% к числу обследованных раненых.

При исследовании свежих ран протей был обнаружен нами лишь в 13% случаев. Таким образом, насаивание протейной инфекции происходит, по видимому, в период нахождения раненого на излечении. Мы имели возможность наблю-

дать, что в отдельных палатах, где находились больные, лечи- щиеся вытяжением, у всех, без исключения, был найден протей. В связи с этим мы считаем нужным обратить внима- ние на необходимость строжайшего соблюдения мер асеп- тики и дезинфекции в перевязочных для гнойных больных и особенно при производстве перевязок в палатах.

Частое нахождение протей в длительно незаживающих ранах установлено также исследованиями Островской и По- зывай, которые обнаружили этого микроба в 13 ранах из 22 исследованных. Исследования ран произведены ими через 2 месяца после ранения. Авторы отмечают, что, появившись в ране, протей, повидимому, надолго остается в ней. Вейн- берг также отмечает роль протей в инфицировании ран. Кро- ме того, известно, что протей может быть причиной гангрены кожи (Мелене, Нативель, Островская).

Борьба с протеем, поселившимся в ранах, затруднительна. Различные антисептики не оказывают заметного лечебного эффекта. Протейный бактериофаг, имевшийся в нашем распо- ряжении, обладал слабыми литическими свойствами, очень ограниченным диапазоном действия и не дал хороших резуль- татов в борьбе с протейми в ранах. В случаях комбинирован- ной инфекции кокками и протеем присутствие последнего явно неблагоприятно отражается и на результатах применения бактериофага против кокковой инфекции. Вероятно, здесь играют роль многие моменты, тормозящие осуществление фе- номена бактериофагии: рН гноя, слизистый характер его и т. д.

Таким образом, вопрос о лечении ран, инфицированных протеем, нуждается в серьезной совместной разработке хи- рургами и бактериологами. Роль протей в инфицировании ран является моментом, к которому нужно относиться очень внима- тельно.

Помимо приведенного материала, из литературных данных известны чрезвычайно важные наблюдения над ролью мик- робных ассоциаций в развитии такого важнейшего осложне- ния ран, как газовая гангрена. На большом материале уста- новлено, что газовая гангрена развивается в тех случаях, когда в ране существует микробная ассоциация из гемолити- ческих стафилококков или гемолитических стрептококков с возбудителями газовой гангрены. *Bac. perfringens*, являю- щийся обычно вульгарным сапрофитом, при этих условиях может превратиться в возбудителя газовой гангрены. Извест- но, что в лабораторных экспериментах примесь гемолитиче- ских стрептококков к *Bac. perfringens* активизирует рост по- следнего и увеличивает его патогенность, повышает некроти-

ческие и гемолитические свойства его токсина, причем сила токсина может увеличиться в 10 раз.

Культура *Vac. perfringens*, которая сама по себе не вызывает гибели морских свинок, при смешивании ее с гемолитическими стрептококками убивает свинок в течение 18 часов. Вскрытие таких животных подтверждает гибель от типичной газовой гангрены, а активатора этой инфекции — стрептококка — очень часто даже не удается обнаружить. Все данные, характеризующие гемолитических стрептококков как активаторов газовой гангрены, полностью относятся и к стафилококкам.

Таким образом, к общеизвестному патогенному значению стафилококков и стрептококков как возбудителей гнойной инфекции присоединяется их роль активаторов газовой гангрены: поэтому факты чрезвычайно частого нахождения этих микроорганизмов в ранах заслуживают самого серьезного внимания. Сейчас у нас есть активное оружие для борьбы с этими микроорганизмами (стафилококками и стрептококками) в виде активных препаратов бактериофага.

Мы считаем необходимым и своевременным поставить перед советскими хирургами и бактериологами вопрос о возможности профилактических мероприятий по отношению к газовой гангрене, которые должны состоять из комплексного воздействия специфических сывороток и очень ранних попыток разрушить при помощи бактериофагов губительную для организма микробную ассоциацию в ране, тем более что в настоящее время получены специфические бактериофаги и против анаэробов возбудителей газовых гангрен.

Из приведенного выше материала ясно, какое огромное значение имеет для лечащего хирурга точное бактериологическое определение патогенных бактерий, инфицирующих раны. Оно должно лежать в основе рационального лечения раневых инфекций. Без этой бактериально-диагностической осведомленности работа хирурга затруднительна, так как для рационального лечения ран, особенно бактериофагами, совсем не безразлично, какие патогенные микробы находятся в ране. Врага нужно знать, для того чтобы одержать над ним победу.

## **МИКРОФЛОРА ОСТРЫХ ГНОЙНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Бактериологическое исследование острых гнойных воспалительных процессов — флегмон, тендовагинитов, абсцессов, карбункулов, фурункулов, парапроктитов и т. д. — дало результаты, несколько отличные от тех, которые были получены нами при исследовании инфицированных ран.

Оказалось, что при этих заболеваниях гемолитические стафилококки обнаруживаются чаще, чем гемолитические стрептококки, — явление, противоположное наблюдаемому в ранах. При острых гнойных заболеваниях получено следующее соотношение среди обнаруженных микроорганизмов: гемолитических стафилококков 30%, негемолитических стафилококков 27%, гемолитических стрептококков 23%, негемолитических стрептококков 10%, условно патогенных микробов (протей и др.) — 10%.

## ПРИНЦИПЫ ФАГОТЕРАПИИ

Основной принцип лечения инфекционных процессов бактериофагом сформулирован д'Эреллем так: вводить бактериофаг в организм нужно таким образом, чтобы реализовать возможно быстрый и возможно более интимный контакт его с бактериями, подлежащими разрушению.

Использование бактериофага, как безвредного для организма «биологического антисептического средства», способного с успехом заменить применяемые в хирургии химические антисептики, конечно, ни в коем случае не исключает и не подменяет собой других методов хирургического вмешательства, необходимых для данного больного. Однако некоторые обычные хирургические приемы должны быть при применении фаготерапии определенным образом видоизменены, чтобы создать в организме наиболее благоприятные условия для действия бактериофага. Так, например, категорически воспрещается одновременно с бактериофагом употреблять какие бы то ни было химические антисептики, так как они разрушают бактериофаг. Раны, подвергшиеся раньше обработке антисептиками, перед употреблением бактериофага нужно промыть физиологическим раствором или 2% раствором соды.

К тампонированию ран, леченных бактериофагом, рекомендуется прибегать только при крайней необходимости; обычно лечение инфицированных ран бактериофагом исключает необходимость в применении тампонов. Это делает особенно ценным применение бактериофага, так как дает возможность избежать лишней травмы пораженных тканей, получающейся при введении и удалении тампонов, и избавляет больного от болевых ощущений, связанных с этими манипуляциями. Если в ране есть свободный гной, затеки, секвестры, инородные тела и т. д., перед употреблением бактериофага необходимо произвести соответствующее хирургическое вмешательство: секвестротомию, инцизии, обеспечивающие сток гноя из ран, и т. д. Для улучшения стока гноя в некоторых случаях можно при-

бегать к помощи тонкостенных окончатых дренажей, через которые иногда удобно производить и орошение ран бактериофагом.

Применение бактериофага при наличии газовой инфекции или подозрении на нее совершенно не исключает хирургических мероприятий, которые должны быть проведены немедленно, как и введение противогангренозных сывороток.

## Техника применения бактериофагов

Бактериофаг для лечения ран применяется следующими способами:

1. Орошение поверхности раны бактериофагом производится обычно из шприца. Каждая рана должна быть очень тщательно орошена бактериофагом. При орошении нужно стремиться достичь всех возможных участков поверхности раны. Количество бактериофага, требуемое для орошения раны, находится в прямой зависимости от ее размеров. Для орошения раны должно быть использовано столько бактериофага, сколько требуется, чтобы увлажнить всю поверхность. При небольших ранах бывает достаточно для орошения 10—20—30 см<sup>3</sup>, при больших ранах иногда требуется 50—60% см<sup>3</sup> и больше. Орошение должно быть обильным. Нужно иметь в виду, что никакого вредного влияния на больные ткани бактериофаг не оказывает. Применение бактериофага не нарушает плана обычного хирургического лечения ран. Повторные перевязки производятся по обычным хирургическим показаниям и используются для повторного орошения ран бактериофагом. Орошение бактериофагом рекомендуется применять 4—5 раз в течение курса лечения.

Благоприятное влияние бактериофага на рану, если препарат активен по отношению к микробам, вызывающим инфекцию, складывается из следующих моментов: воспалительные явления стихают, количество отделяемого из ран уменьшается, появляются сочные яркокрасные грануляции. Выполнение раны грануляциями идет быстро, рана в короткий срок заживает. Это сопровождается и изменением общего состояния больного: температура падает, боли уменьшаются, появляется сон, хороший аппетит.

Если препарат не может оказать действия на бактерии, инфицирующие рану, все эти признаки благоприятного действия бактериофага не наблюдаются. Тогда совершенно бесполезно настаивать на продлении применения бактериофага: сколько бы раз ни производилось орошение раны бактериофагом, неактивным по отношению к имеющимся бактериям,



никакого лечебного эффекта не получится; бактериофаг не сможет уничтожить бактерий, не соответствующих его специфичности.

2. Подкожное применение бактериофага при лечении ран производится одновременно с орошением при глубоких повреждениях или в случаях запоздания лечения, когда инфекция с поверхности раны могла успеть проникнуть вглубь тканей. Доза бактериофага для подкожной инъекции варьирует от 10 до 20 см<sup>3</sup> и больше, в зависимости от тяжести заболевания и размеров раны. Эту дозу рекомендуется повторять 3 раза с однодневными промежутками. Большое количество инъекций обычно не применяется; если бактериофаг в состоянии уничтожить инфицирующих организм бактерий, — отчетливый лечебный результат получается довольно быстро: в большинстве случаев бывает достаточно 3 инъекций. Иногда, в медленно поддающихся лечению случаях, делают 4—5 инъекций.

Никаких неприятных последствий от подкожных инъекций бактериофага, как правило, не отмечается. На месте инъекции иногда наблюдается кратковременная незначительная гиперемия и быстро проходящая небольшая чувствительность при прикосновении.

Общая реакция в виде повышения на короткий срок температуры на 1—2° наблюдается не всегда. Температурная реакция связана со всасыванием продуктов лизиса бактерий, происходящего под влиянием бактериофага. Поэтому чем интенсивнее воспалительный процесс, чем позже начато лечение бактериофагом и, следовательно, чем большее количество бактерий имеется в организме и подвергается лизису, тем более интенсивной может быть температурная реакция на подкожные инъекции бактериофага. Отчетливая температурная реакция на подкожные инъекции бактериофага должна оцениваться как благоприятный прогностический момент. Температурная реакция после введения бактериофага говорит о том, что в организме происходит активное растворение бактерий. При введении бактериофага в организм, где нет соответствующих микробов, обычно не наблюдается ни местной, ни общей реакции.

Возникновение общей реакции на подкожное введение бактериофага и интенсивность ее связаны со свойствами лизируемых в организме патогенных бактерий и с индивидуальными особенностями реактивных процессов макроорганизма.

3. Внутривенное введение бактериофага может применяться лишь высококвалифицированным врачом и только в больничной обстановке. Показателем для внутри-

венного введения бактериофага является наличие сепсиса или пиемии.

Нужно иметь в виду, что огромное количество патогенных бактерий, имеющихся в организме при развитии сепсиса или пиемии, является причиной бурной реакции на внутривенное введение бактериофага. Реакция обусловлена всасыванием продуктов бактериального распада, образующихся под влиянием бактериофага непосредственно в кровяном русле. Реакция наступает обычно быстро, иногда уже в процессе вливания, но чаще через 40 минут — 1 час; появляется озноб, значительное повышение температуры и критическое ее падение через 3—4 часа, сопровождающееся в большинстве случаев обильным потом. Поэтому во время внутривенных инъекций бактериофага и после них необходимо обеспечить тщательное наблюдение за больным. При наступлении реакции во время вливания (озноб, затруднение и учащение дыхания, цианоз, понижение кровяного давления) вливание прекращается. Для поддержания дыхания и деятельности сердца по мере надобности применяется лобелин, кофеин, камфора, кислород, согревание тела.

Вливания бактериофага при сепсисе повторяют через день 2—3 раза, в зависимости от состояния больного. После бурной реакции последующие вливания начинают с прежней дозы. При умеренной реакции или отсутствии ее доза для последующих вливаний повышается.

Для внутривенного введения рекомендуется применять бактериофаг в количестве 10 см<sup>3</sup> или больше, в зависимости от состояния больного. Бактериофаг вводится в 300 см<sup>3</sup> физиологического раствора в вену медленно, в течение 30 минут — 1 часа. Доза зависит от состояния больного.

В последнее время вопрос о дозировке бактериофага для внутривенных инъекций подвергается тщательному изучению в больнице им. Остроумова в Москве. Хирурги работающие под руководством Г. А. Коккина, применяют для внутривенного введения большие количества бактериофага — до 100 см<sup>3</sup>. Предварительные результаты, полученные от инъекций больших доз бактериофага, говорят о безвредности больших доз бактериофага при введении их внутривенно и о благоприятном действии их на инфекционный процесс.

Для внутривенных инъекций применяется бактериофаг с соответствующей отметкой на этикетке ампулы. Этот бактериофаг готовится на питательных средах, не содержащих белковых веществ — на физиологическом растворе, или на специальных средах с дрожжевым экстрактом «Vitam». Обычный бактериофаг, приготовленный на мясо-пептонном бульоне, для внутривенных инъекций использован быть не может.

## ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИОФАГОМ РАН В ПЕРВЫЕ 24 ЧАСА

При инфекционных процессах необходимо возможно раньше начать фаготерапию. Бактериофаг уничтожает только бактерии; он не может оказать какого-либо влияния на клетки самого больного организма, если в них уже развились тяжелые поражения под влиянием токсических веществ, выделяемых микробами. Поэтому нужно стремиться при помощи бактериофага возможно раньше уничтожить микробов, чтобы они не успели вызвать непоправимые процессы в организме.

Раннее начало лечения ран бактериофагом в огромном большинстве случаев позволяет предупредить нагноительные процессы в ране и получить быстрое ее заживление. То относительно небольшое количество бактерий, которое попадает в ткани в момент ранения, может быть легко уничтожено бактериофагом, так как в первые часы имеются идеальные условия для создания необходимого непосредственного контакта между бактериофагом и бактериями, находящимися еще на поверхности раны. Чем позже начато лечение, тем труднее создать контакт между бактериофагом и бактериями, успевающими проникнуть вглубь тканей, где соприкосновение их с бактериофагом осуществить уже значительно труднее. Вот почему при лечении ран бактериофагом дорог не только каждый день, а каждый час. Чем раньше начато лечение, тем лучше терапевтический результат.

Лечение свежих ран бактериофагом производится следующим образом: перед хирургической обработкой раны окружающая кожа, как обычно, смазывается 5% раствором иода. Обезболивание можно производить по способу д-ра Кокина: к 1/2% или 1% раствору новокаина прибавляется равное количество смеси из стрептофага, стафилофага, а при наличии показаний — и перфрингенсфага. Полученный 1/4% или 1/2% раствор новокаина с бактериофагами применяют в виде инъекций по направлению к ране. Обработка раны производится обычным способом: размятые и омертвевшие ткани иссекают; рану промывают бактериофагом и на нее накладывают марлю, пропитанную бактериофагом. Для первичной обработки ран, если бактериологическое исследование еще не произведено, употребляется смесь из вышеуказанных бактериофагов, или пиофаг. При последующих перевязках, после получения результатов бактериологического исследования микрофлоры раны, следует пользоваться бактериофагом, который соответствует микробам, обнаруженным в ране данного больного.

Как уже указывалось, применение бактериофага не нарушает обычного плана хирургического лечения ран. Приведем несколько примеров лечения свежих ран бактериофагом.

Случай 1. Больной Ч-ий. Ранение предплечья с переломом локтевой кости. Рана размером  $14 \times 8$  см, с развороченными краями. Видны разорванные мышцы и сухожилия. *A. brachialis* кровоточит. Локтевая кость раздроблена. Поступил в госпиталь и обработан бактериофагом в первый же день после ранения. Сделано 6 орошений и 5 подкожных инъекций бактериофага. В ране были обнаружены гемолитические и негемолитические стафилококки, очень хорошо (++) растворяющиеся стафилококковым бактериофагом Мечниковского института. При исследовании на 5-й день после начала применения бактериофага стафилококков выделить не удалось. После применения бактериофага рана начала очищаться, появились свежие грануляции.

Случай 2. Больной Н-н. Ранение голени; раны размером  $8 \times 3$  и  $5 \times 2$  см. Поступил в госпиталь и после хирургических мероприятий обработан бактериофагом в день ранения. В посеве до обработки бактериофагом обнаружены гемолитические стафилококки и гемолитические стрептококки, прекрасно (++++) растворяющиеся стафилококковым и стрептококковым бактериофагами Мечниковского и Тбилисского институтов. Сделано три орошения и две подкожные инъекции бактериофага. При исследовании через 72 часа после начала лечения бактериофагом обнаружено, что гемолитические стафилококки заражены бактериофагом и утратили жизнеспособность. Гемолитические стрептококки уже не обнаружены. Таким образом, после двух обработок бактериофагом удалось уничтожить в ранах патогенные бактерии, вызывающие инфекцию. Раны после обработки бактериофагом очистились. Температура у больного оставалась все время нормальной.

Таким образом, при лечении ран бактериофагом (фиофагом или смесью стафилококкового и стрептококкового бактериофагов), если лечение было начато в течение первых 24 часов после ранения, в большинстве случаев наблюдалось благоприятное течение и быстрое излечение. Вполне реально предупредить нагноительных процессов в ранах, если в течение первых же суток удастся произвести соответствующую хирургическую их обработку с последующим орошением бактериофагом. Понятно, какое огромное значение может получить профилактика гнойных осложнений в ранах при помощи бактериофага, являющегося совершенно безвредным, доступным, дешевым, легко изготавливаемым препаратом.

Из материалов зарубежных авторов мы не знаем о работах по профилактическому применению бактериофага при ранениях. В Советском Союзе в Тбилиси, в клинике проф. Цулукидзе, и в хирургическом отделении Остроумовской больницы в Москве под руководством Г. А. Кокина производится такая обработка ран бактериофагом. Из докладов авторов на Всесоюзной конференции по бактериофагам

видно, что при умелом, своевременном и правильном применении бактериофаг является мощным средством для предупреждения развития инфекции в ранах.

## ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИОФАГОМ РАН С РАЗВИВШЕЙСЯ ИНФЕКЦИЕЙ

Вопросы борьбы с развившейся в ранах инфекцией к настоящему моменту не разработаны в той мере, в какой этого требует современная обстановка.

Однако мы располагаем материалом, в котором имеется ряд демонстративных случаев лечения бактериофагом инфицированных ран. Больной У-нов был спасен бактериофагом в прямом смысле этого слова.

Случай 3. Больной У-нов с множественными ранениями (осколками мины на близком расстоянии) поступил в центральный госпиталь в очень тяжелом состоянии на 5-й день после ранения. Температура утром и вечером 39—40°. На лице и голове множественные раны различной величины. На правой щеке, в области нижней челюсти, рана величиной 8 × 2 см. На брюшной стенке и в области левой половины грудной клетки множественные мелкие раны под струпами. На левом плече и предплечье множественные мелкие оскольчатые ранения, проникающие в локтевой сустав; на правой кости, в лучезапястном суставе, инфицированные ранения, с выделением жидкого гноя из сустава. Инфицированы все межфаланговые суставы третьего и второго пальцев. При поступлении в госпиталь были вскрыты гнойные затеки, в раны введены тампоны, смоченные хлорамином. На перевязке через 4 дня констатирована глубокая флегмона правой кисти с затеками на предплечье. На следующей перевязке, 16 декабря, под общим наркозом сделаны множественные разрезы на правой кисти и правом предплечье, все имеющиеся затеки широко вскрыты, конечность уложена в гипсовую лонгету. В раны введены сухие тампоны. 21, 27 и 31 декабря на лице и левой руке сделаны дополнительные разрезы, извлечены мелкие осколки мины.

Начиная с 14 декабря общее состояние больного тяжелое. Температура с большими колебаниями: утром 37,7—38°, вечером 39—40°; пульс 110—120 в минуту; гемоглобина 40—45%; эозинофилы не обнаруживаются; временами бред, произвольное мочеиспускание; состояние септическое. Раны с обильным гнойным отделяемым, плохо гранулируют. Присоединилось рожистое воспаление лица, державшееся несколько дней. В таком тяжелом состоянии больной находится уже в течение 36 дней. Решено испытать лечение бактериофагом. Предварительно 10 января 1940 г. был взят для исследования гной, в котором обнаружен гемолитический стрептококк. При испытании этой культуры в лабораторных условиях установлено, что стрептококковый бактериофаг, полученный от В. А. Крестовниковой, прекрасно лизирует данный штамм стрептококка; тбилисский пиофаг лизирует его слабее.

12 января 1940 г., через 36 дней после ранения, начато лечение бактериофагом. Все раны обильно орошены пиофагом; в места, где имелись затеки, при помощи длинной канюли шприца введен в большом количестве пиофаг. Под кожу впрыснуто 2 см<sup>3</sup> стрептофага Крестовниковой. Через 24 часа температура у больного снизилась с 39,2 до 37,2°, что сопровож-

далось потом. Больной спал, пришел в полное сознание, боли уменьшились, общее состояние резко улучшилось. 14 января в крови появились эозинофилы (1%). При перевязке через 48 часов (14/1 1940 г.) обнаружено, что раны очистились, появились свежие розовые грануляции; напряжение и отечность кожи вокруг ран заметно уменьшились.

Вновь сделана перевязка с обильным орошением стрептофагом, под кожу повторно введен (2 см<sup>3</sup>) стрептофаг. С 14 января общее состояние больного стало стабильно хорошим: появился аппетит, спокойный сон, пульс нормальный, температура или нормальная, или субфебрильная (максимальная 37,6°). 19 января произведена (уже при нормальной температуре) третья инъекция (2 см<sup>3</sup>) стрептофага и вновь сделана перевязка ран с орошением стрептофагом.

В последующие дни у больного установилась нормальная температура, аппетит прекрасный, спит много и спокойно, настроение жизнерадостное. Часто поет. Раны быстро выполняются грануляциями, гноя совсем нет. В лосезах с тампонов, которыми с грануляцией собирали влажное отделяемое, стрептококков не обнаружено. Больной быстро поправляется. 27 января, на 16-й день после начала лечения бактериофагом, в хорошем состоянии эвакуирован из госпиталя (рис. 1).

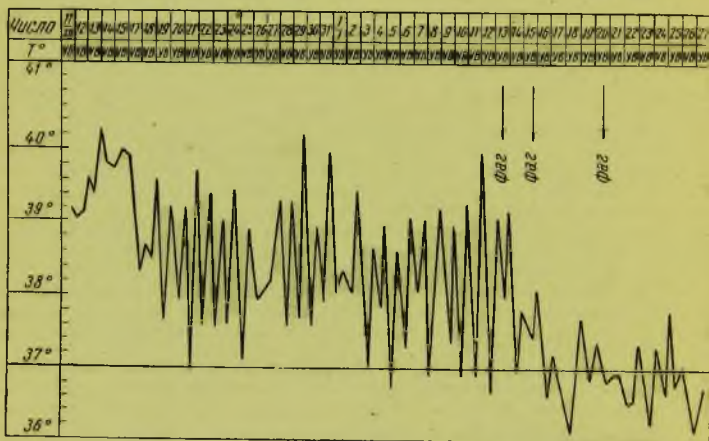


Рис. 1. Температурная кривая больного У-нова.

В этом случае, совершенно очевидно, бактериофаг спас жизнь больного, несмотря на то, что лечение им было начато через 36 дней после начала болезни.

Случай 4. Больной С-в. Проникающее ранение левого коленного сустава. Раны 5×3 см и 1×1 см. Большой гнойный выпот в полости сустава. Раны инфицированы гемолитическими стафилококками и гемолитическими стрептококками, прекрасно лизирующимися бактериофагами. Произведено двукратное отсасывание гноя через толстую иглу шприца, с последующим введением в полость сустава по 20 см<sup>3</sup> смеси из стафилококкового и стрептококкового бактериофагов; одновременно с этим прове-

Дено два орошения этой же смесью бактериофагов по 25 см<sup>3</sup> и сделаны две подкожные инъекции смеси бактериофагов. После введения бактериофага наступила общая реакция, температура повысилась до 39,1°, затем стала снижаться: с 10-го дня после начала лечения бактериофагом установилась нормальная температура; отек сустава уменьшился, раны начали хорошо гранулировать, сустав освобожден от гнойного выпота. С помощью бактериофага удалось добиться выздоровления и полностью сохранить функции конечности.

Случай 5. Больной М-в. Сквозное пулевое ранение мягких тканей бедра. Раны величиной 10 × 5 см и 8 × 6 см; достигают глубоких мышц. При исследовании обнаружены гемолитические и негемолитические стафилококки, прекрасно растворяющиеся тбилиским и мечниковским стафилококковыми бактериофагами. Сделано два орошения ран и две подкожные инъекции бактериофага. Лечение начато на 3-й день после ранения. При исследовании на 11-й день посевы ран стерильны. Самочувствие больного хорошее. Температура нормальная, раны выполняются свежими грануляциями.

Из приведенных примеров ясно, что при обработке ран бактериофагом, активно лизирующим патогенные микробы, инфицирующие раны, удается в короткий срок уничтожить инфекцию и получить хорошее заживление ран. Температура быстро снижается, самочувствие улучшается, гноетечение уменьшается, раны быстро выполняются свежими, яркими грануляциями и быстро заживают.

Случаи неудачного лечения ран бактериофагом имеют в своей основе ряд причин: одни из них ясны и легко анализируемы, другие требуют детального изучения тщательно поставленными лабораторными экспериментами. Прежде всего нужно указать, что иногда отмечается плохая литическая активность бактериофага в организме, при хорошем лизисе им микробов *in vitro*. Возможно, что это зависит от неправильного количественного соотношения между микробными клетками и корпускулами бактериофага, которых не хватает для уничтожения всех имеющихся в организме бактериальных клеток. Известно, что самый активный бактериофаг *in vitro* в состоянии лизировать эмульсии, содержащие не больше 1 млрд. микробных тел в 1 см<sup>3</sup>. Огромное значение имеет также способность бактериофага адсорбироваться тканями организма, о чем уже говорилось выше. В связи с этим безусловно показано повторное обильное смачивание ран бактериофагом при орошении и повторное применение достаточных доз для подкожного и внутривенного введения.

Второй момент, ведущий иногда к неудачам, — несвоевременность начала лечения бактериофагом. В запущенных случаях лечение часто не дает эффекта из-за невозможности создания необходимого соприкосновения бактериофага с патогенными бактериями. Карманы, свищи, глубокие затеки, часто трудно обнаруживаемые и потому не доступные для оро-

шения, мешают действию бактериофага и могут являться причиной неудачного лечения запущенных случаев. Поэтому при длительных нагноительных процессах фаготерапию следует сочетать с созданием наиболее благоприятных условий для соприкосновения бактериофага с бактериями.

Возможно, что в некоторых случаях литическая активность бактериофага в организме нейтрализуется антибактериофагными свойствами сыворотки больного. Антибактериофагные свойства в сыворотке обычно возникают при длительно текущих инфекциях, когда в организм попадают спонтанные бактериофаги, на что организм отвечает выработкой антибактериофагных свойств (антител).

В результате изучения 2 330 больных Рега предложил эффективный и простой способ нейтрализации антибактериофагных свойств сыворотки больных повторной аутогемотерапией. Техника ее следующая: стерильным шприцем из вены больного берут 20 см<sup>3</sup> крови и тотчас вводят в толщу ягодичной мышцы. Делается три инъекции с трехдневными промежутками. Лечение бактериофагом начинается на 3-й день после последней инъекции. В результате описанной процедуры антибактериофагные свойства крови больных уничтожаются и лечение бактериофагом идет нормально. Предварительная аутогемотерапия особенно рекомендуется при лечении рецидивирующих фурункулезов, хронических остеомиелитов и других длительно протекающих инфекций, вызываемых гноеродными бактериями. Сущность благотворного влияния аутогемотерапии при лечении бактериофагом еще не ясна.

Одна из причин неудачного лечения бактериофагом, наиболее легко анализируемая, — отсутствие в некоторых случаях литической активности препарата по отношению к микробам, вызывающим инфекцию. Об этом подробно сообщим дальше. Рассчитывать на лечебный эффект от применения бактериофага при этих условиях нет никаких оснований.

Бактериофаг — ценнейший биологический препарат, свойства которого нужно знать, чтобы уметь его рационально и своевременно использовать для лечения больного.

### **УСКОРЕНИЕ ПРОЦЕССОВ ЗАЖИВЛЕНИЯ РАН НАЛОЖЕНИЕМ ШВОВ ПОСЛЕ ОСВОБОЖДЕНИЯ РАН ОТ ПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ ПРИ ПОМОЩИ БАКТЕРИОФАГА**

Способность бактериофага оказывать стерилизующее действие на микрофлору ран дает возможность разрешить вопрос об ускорении процесса заживления ран наложением



на них сближающих швов после освобождения от патогенных бактерий при помощи бактериофага. Ускорение процесса заживления ран имеет огромное практическое значение. Приведем несколько случаев успешной фаготерапии, проведенной бригадой хирургов под руководством проф. А. П. Цулукидзе.

Случай 6. Больной В-сов. Перелом лопатки; обширная рана, размером  $20 \times 12$  см, глубиной 4 см, с гнойным налетом. В ране обнаружены гемолитические стрептококки и негемолитические стафилококки, прекрасно лизирующиеся бактериофагами. Лечение начато на 4-й день после ранения. Сделано пять орошений и три подкожные инъекции смеси стафилококкового и стрептококкового бактериофагов. На 11-й день на рану наложены швы, после снятия которых осталась узкая гранулирующая полоска, шириной в 1—1,5 см. В этом случае удалось обработкой бактериофагом достигнуть заживления раны в течение 16 дней, на что при обычных методах лечения потребовалось бы  $1\frac{1}{2}$ —2 месяца (рис. 2).



Рис. 2. Сближающие швы на ране, обработанной бактериофагом.

Случай 7. Больной Б-й. Рана мягких тканей бедра, размером  $8 \times 4$  см. Лечение бактериофагом начато на 3-й день после ранения. В ране гемолитические и негемолитические стафилококки, гемолитические и негемолитические стрептококки, прекрасно лизирующиеся московским и тбилиским стафилококковым и стрептококковым бактериофагами. Сделано три орошения по  $15 \text{ см}^3$  и три подкожные инъекции. На 5-й день после начала лечения бактериофагом наложены швы. Заживление первичным натяжением. Только в одном промежутке шов разошелся, оставив узкую гранулирующую полоску в 0,5 см шириной. На 16-й день больной эвакуирован из госпиталя.

Случай 8. Больной М-н. Ранение в области крестца с повреждением кости. Рана длиной 18 см и глубиной 3 см покрыта гнойным налетом. Выделены гемолитические и негемолитические стафилококки и гемолитические и негемолитические стрептококки, хорошо лизирующиеся мечниковским и тбилиским стрептофагами и стафилофагами. Лечение бактериофагом начато на 5-й день после ранения. Сделано восемь орошений по 20 см<sup>3</sup> и четыре подкожные инъекции смеси стафилококкового и стрептококкового бактериофагов. Температура стала нормальной на 9-й день после начала лечения бактериофагом. На 18-й день наложены швы, после снятия которых осталась небольшая гранулирующая полоска.

В результате применения бактериофага наступило быстрое заживление обширной раны, на что при обычных методах лечения потребовалось бы много недель.

Случай 9. Больной К-ов. Рана мягких тканей поясницы, размером 12 × 5 см. В ране гемолитические стрептококки и негемолитические стафилококки, прекрасно растворяющиеся бактериофагами. Лечение бактериофагом начато на 5-й день после ранения. Сделано шесть орошений и четыре подкожные инъекции смесью стафилококкового и стрептококкового бактериофагов. Уже после первой обработки бактериофагом из раны выделены стафилококки, инфицированные бактериофагом, нежизнеспособные. На 10-й день наложены швы; после снятия их от обширной раны осталась узкая гранулирующая полоска. На 17-й день больной эвакуирован из госпиталя.

Приведенных примеров достаточно для суждения об этом методе лечения ранений. Перед наложением швов очень полезно производить бактериологическое исследование влажного отделяемого грануляцией. Это дает хирургу точную ориентировку в вопросе об освобождении раны от патогенных бактерий и гарантирует качество получаемых результатов.

## **РОЛЬ БАКТЕРИОФАГА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОТКРЫТЫХ ПЕРЕЛОМОВ**

Возможность использовать бактериофаг для лечения открытых переломов, при которых инфекция так часто приносит непоправимый вред и затягивает надолго выздоровление, является проблемой, над которой несомненно будут активно работать хирурги и ортопеды.

В анализируемом нами материале группа раненых, имевших открытые переломы, составляла 48%. Мы не будем говорить детально о сложном комплексе хирургических мероприятий, применяемых наряду с бактериофагом для лечения открытых переломов, а остановимся вкратце только на некоторых моментах, связанных с фаготерапией этих ранений.

Лечение открытых переломов бактериофагом производилось орошением и одновременным введением бактериофага под кожу. После того, как раны были освобождены бактериофагом от патогенных бактерий, прекращалось гноеечение

и появлялись свежие грануляции, на раны накладывались швы, а затем циркулярная гипсовая повязка.

В некоторых случаях наложение циркулярного гипса было произведено на незащищенные раны, предварительно обработанные несколько раз бактериофагом и освобожденные от микробов.

Приведем несколько примеров для того, чтобы познакомиться с этим методом лечения открытых переломов, примененным бригадой хирургов под руководством проф. Шулукидзе и ортопеда госпиталя проф. Бабич.

Случай 10. Больной Мух-чин. Ранение правого коленного сустава с переломом в верхней трети обеих костей голени. Раны размером  $10 \times 4$  и  $7 \times 5$  см. Лечение бактериофагом начато на 6-й день после ранения (рис. 3). В ранах обнаружены гемолитические стрептококки,

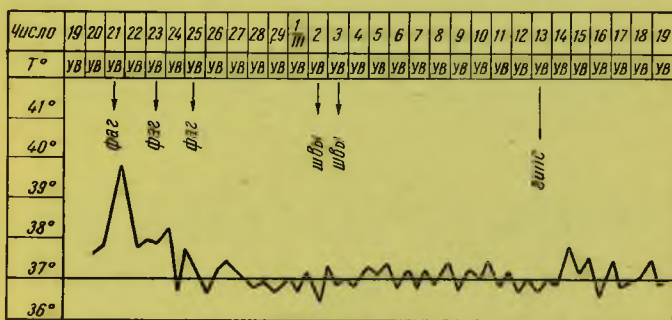


Рис. 3. Температурная кривая больного Мух-чина.

прекрасно лизирующиеся стрептофагом Мечниковского института. Сделано четыре орошения по  $20 \text{ см}^3$  и три подкожные инъекции. На 4-й день лечения раны очистились от гнойных налетов, покрылись свежими грануляциями; наложены швы (рис. 4). Нижняя рана, размером  $17 \times 5$  см зажила per primam. Швы верхней раны, размером  $10 \times 4$  см частично разошлись, оставив узкую гранулирующую полоску. Через 14 дней после наложения швов на конечность наложена циркулярная гипсовая повязка.

Случай 11. Больной 3-в. Огнестрельный перелом бедра, раны размером  $8 \times 5$  и  $7 \times 4$  см с серогнойным налетом. В посевах гемолитические стафилококки, прекрасно (+ + + +) растворяющиеся бактериофагами Тбилисского и Мечниковского института и гемолитические стрептококки, растворяющиеся только стрептофагом Крестовниковой. Лечение бактериофагом начато на 6-й день болезни. Сделано пять орошений и три подкожные инъекции из смеси стафилококкового и стрептококкового бактериофагов. После третьего применения бактериофага температура установилась нормальная (рис. 5). На 10-й день от начала лечения бактериофагом на раны, в которых при исследовании не

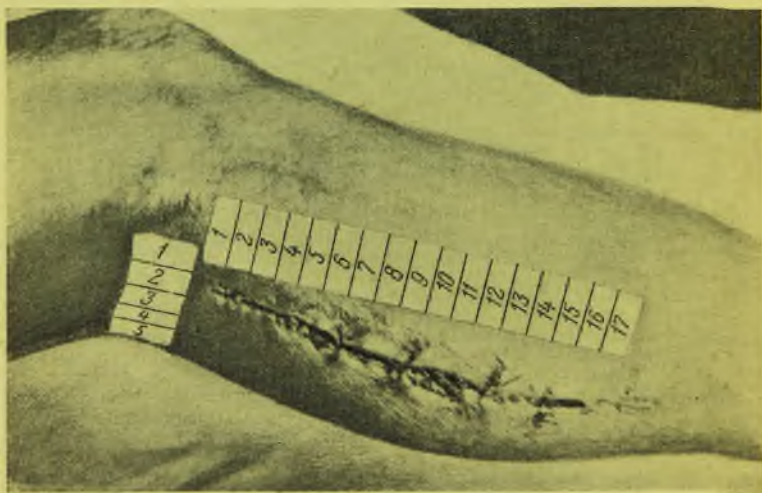
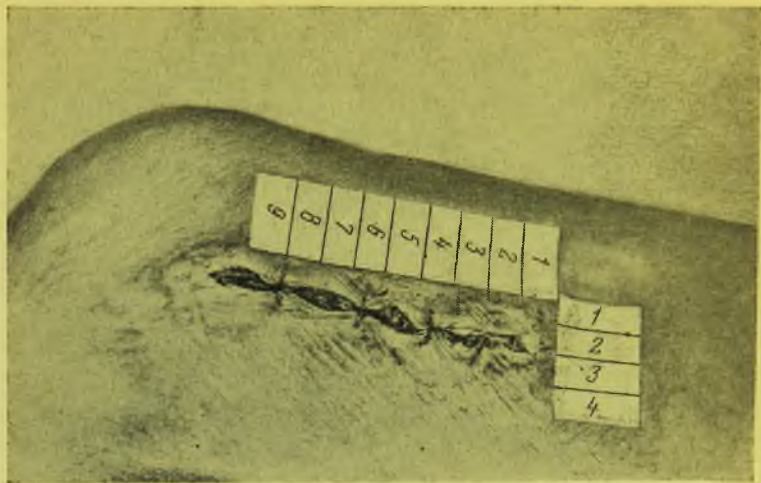


Рис. 4. Большой Мух-чин. Ранения голени с переломом обеих костей.

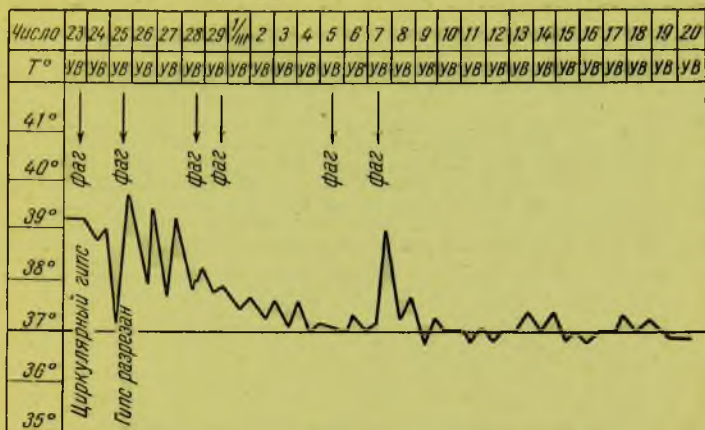


Рис. 5. Температурная кривая больного З-ва.

обнаружено патогенной флоры, наложены швы. На 11-й день после наложения швов наложена циркулярная гипсовая повязка.

Случай 12. Больной М-ев. Огнестрельное ранение руки и ноги. Внутрисуставной перелом головки лучевой кости. Раны на руке размером  $9 \times 4$  см и на ноге —  $15 \times 5$  см и  $12 \times 5$  см. В ранах гемолитические и негемолитические стафилококки, прекрасно лизирующиеся бактериофагами. Лечение смесью стрептококкового и стафилококкового бактериофагов начато на 6-й день болезни. Сделано четыре орошения и три подкожных инъекции. На 8-й день после начала лечения бактериофагом на три раны наложены швы. Получено прекрасное заживление. На одну рану на локтевом суставе швы не наложены из-за большого дефекта кожи. На эту рану со свежими грануляциями наложена циркулярная гипсовая повязка; гипс не промок, запаха нет.

Случай 13. Больной П-ов. Перелом бедра. Раны  $4 \times 3$  см с гнойным налетом. В ранах гемолитические стафилококки, хорошо растворяющиеся бактериофагом Мечниковского института и не лизирующиеся пиофагом. Лечение начато на 5-й день болезни. Сделано три орошения по  $20 \text{ см}^3$  и три подкожных инъекции по  $10 \text{ см}^3$ . Через 5 дней после начала лечения бактериофагом температура стала падать, раны очистились, выделений нет. На 7-й день от начала лечения бактериофагом наложена циркулярная гипсовая повязка.

Необходимо отметить, что за все время только в одном случае разрезан циркулярный гипс, причем он был наложен в день первой обработки раны бактериофагом. На этом случае представляется целесообразным остановиться подробнее.

Случай 14. Больной Х-ров. Больной с тяжелым повреждением голеностопного сустава и переломом нижней трети голени. Раны размерами  $8 \times 4$  и  $8 \times 2$  см, мягкие ткани разворочены, из ран торчат от-

ломки костей. Температура  $39,2^{\circ}\text{C}$ , тяжелое общее состояние, резкая анемия, два раза сделано переливание крови. Болен третий день. Ставится вопрос об ампутации. Решено все же сначала испробовать лечение циркулярной гипсовой повязкой. В ранах негемолитические стрептококки, не растворяющиеся стрептофагом Крестовниковой, а растворяющиеся пиофагом Тбилисского института. Перед наложением циркулярного гипса сделано одно орошение пиофагом и одна подкожная инъекция пиофага и сразу наложен циркулярный гипс. На следующий день циркулярный гипс был разрезан из-за высокой температуры и болей. Наложена мостовидная гипсовая повязка. Продолжено лечение ран пиофагом. Сделано шесть орошений и три подкожные инъекции.

Температура начала снижаться после 3-го применения пиофага (рис. 6). При исследовании ран на 11-й день в них обнаружены нежиз-

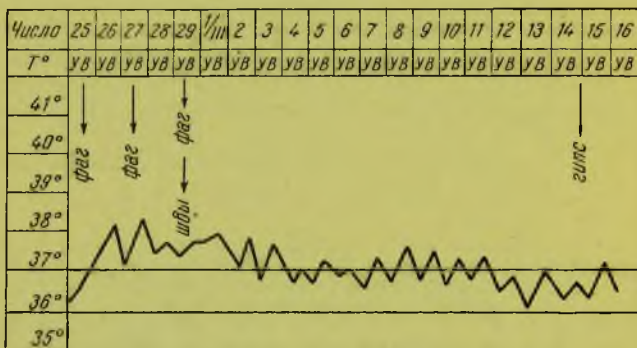


Рис. 6. Температурная кривая больного X-рова.

неспособные стрептококки. Раны очистились, отошли некротические ткани. К 13-му дню раны почти выполнены грануляциями. Вопрос об ампутации совершенно отпал.

Из анализа этого случая ясно, что перед наложением циркулярного гипса должен быть проведен полный курс лечения ран бактериофагом; однократного орошения явно недостаточно для того, чтобы бактериофаг уничтожил инфекцию в ране.

Во всех остальных случаях гипс был наложен на раны, многократно обработанные бактериофагом, и ни разу не было показаний для снятия циркулярной гипсовой повязки.

Группу больных с переломами, леченных бактериофагом, мы имели возможность сравнить с группой аналогичных больных, которым не применялся бактериофаг. Нам пришлось производить бактериологическое исследование после 1—1½ месяцев, прошедших с момента их заболевания.

Обширные раны в большинстве случаев не имели тенденции к заживлению. Об этом было сказано выше. Наша попыт-

ка помочь этим больным бактериофагом, хотя сроки для полезного его применения истекли, не увенчалась успехом, так как препараты протейных бактериофагов оказались недостаточно активными для уничтожения протеев, обнаруженных в ранах.

Сравнительные наблюдения за клиническим течением и микрофлорой у этих раненых и раненых, своевременно леченных бактериофагом, убедили нас в огромной полезности бактериофагов при свежих переломах, еще не осложненных протеем.

## ФАГОТЕРАПИЯ ОСТРЫХ ГНОЙНЫХ ПРОЦЕССОВ

Методика лечения флегмон, тендовагинитов и абсцессов в течение ряда лет подробно разрабатывалась Рега, Цулукидзе, Изашвили. Их наблюдения исчисляются многими сотнями случаев.

Лечение бактериофагом острых гнойных процессов производится различно, в зависимости от того, в какой стадии находится воспалительный процесс к моменту начала лечения бактериофагом. В самом начале воспалительного процесса можно получить быстрый эффект от действия бактериофага, инъецируя его в толщу пораженного участка в нескольких местах. Эти инъекции рекомендуется сочетать с подкожным введением бактериофага в дозах от 10 см<sup>3</sup> и более. В более поздних стадиях воспалительного процесса, когда уже образовался свободный гной, его следует предварительно эвакуировать толстой иглой, троакаром или при посредстве разреза. Рега рекомендует это делать так: «После местной анестезии новокаином здоровых тканей, находящихся в непосредственном соседстве с воспаленной областью, в очаг вводится троакар с тупосрезанным концом, достаточного калибра для того, чтобы суметь полностью аспирировать, часто вязкий и могущий содержать свертки, гной. После опорожнения полости образовавшийся карман стерилизуется промыванием бактериофагом; в зависимости от значительности гнойного скопления иногда может появиться необходимость произвести в последующие дни одну или две новые пункции, сочетанные с промыванием бактериофагом. При повторных пункциях Рега старается проделывать троакаром тот же путь, который был пройден в первый раз, и анестезия в подобных случаях почти всегда является излишней. После этого вмешательства последствием операционного акта остается лишь минимальный кожный след» (цитировано по д'Эреллю).

При истончении стенок на месте флюктуации рекомен-

дается производить пункцию через близлежащую здоровую ткань. Это позволяет избежать образования медленно заживающего свища после прокола троакаром в связи с тем, что на месте флюктуации ткани часто имеют склонность к слабой регенерации. В тех случаях, когда удаление гноя при помощи троакара затруднительно, следует сделать разрез, достаточный для освобождения полости от гноя.

Образовавшаяся после удаления гноя, произведенного тем или иным способом, полость заливается бактериофагом, доза которого зависит от размера полости. Чтобы слишком большое напряжение стенок полости от переполнения бактериофагом не вызвало болезненных ощущений, рекомендуется вводить бактериофаг в полость в несколько меньшем количестве, чем аспирировано гноя.

При лечении тендовагинитов инъекциями бактериофага можно избежать обширных разрезов и связанных с ними функциональных осложнений, часто наблюдающихся при обычном лечении этого заболевания множественными разрезами.

При лечении небольших абсцессов иногда бывает достаточно сделать прокол для удаления гноя и затем ввести в образовавшуюся полость бактериофаг, чтобы получить быстрое выздоровление.

Хирургами бригады проведено 36 случаев лечения бактериофагом флегмон, тендовагинитов и абсцессов. Из них в 34 случаях лечение произведено только инъекциями и лишь в 2 случаях были сделаны небольшие разрезы для удаления гноя. Обычно в ближайшие дни после введения бактериофага температура снижалась, общее состояние резко улучшалось, в гное, во многих случаях быстро исчезали патогенные бактерии. Средняя продолжительность пребывания в госпитале 7—8 дней (Цулукидзе).

У больных этой группы в ряде случаев удалось проследить за судьбой патогенных бактерий после обработки инфицированных очагов бактериофагом. Оказалось, что в половине случаев в очень короткий срок, в 48—72 часа, удается добиться уничтожения гемолитических стрептококков в гное. Это бывает в тех случаях, когда препарат оказывается высоко активным по отношению к данной культуре. Гемолитические стафилококки также в короткие сроки исчезают из гноя после обработки очага стафилококковым бактериофагом.

Быстрое уничтожение возбудителей инфекции находит отражение в клинической картине заболевания: температура у больного снижается, боли уменьшаются и наступает быстрое



выздоровление. Прибегать к разрезам приходится редко: как указано выше, из 34 случаев только в двух были сделаны небольшие разрезы, в остальных применялись инъекции.

Считаем целесообразным кратко привести несколько историй болезни для ознакомления с техникой лечения бактериофагом острых гнойных воспалений и с результатами лечения, проведенного хирургами.

Случай 15. Больной И-н. Флегмона плеча семнадцатидневной давности. Был сделан разрез. Однако выздоровления не наступало. Температура по вечерам около 39°. В гное обнаружены гемолитические стрептококки, хорошо лизирующиеся пиофагом. Решено провести лечение бактериофагом. Сделано три орошения пиофагом с промежутками в 1—2 суток. Через 2 суток после начала лечения бактериофагом рана очистилась, заполнилась свежими яркорозовыми грануляциями, температура снизилась до 37,2°, болезненность уменьшилась. Флегмона ликвидирована в течение 7 дней после начала лечения бактериофагом.

Случай 16. Больной И-н. Флегмона правой стопы. На 3-й день болезни начато лечение бактериофагом. В связи с тем, что микрофлора раны еще не исследована, применена смесь пиофага со стрептофагом Крестовниковой<sup>1</sup>. Через сутки после 3-й инъекции бактериофага температура упала до нормы, более нет, повязка сухая (рис. 7).

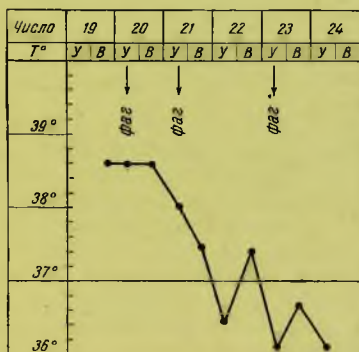


Рис. 7. Температурная кривая больного И-н.

В данном случае флегмонозный процесс удалось ликвидировать бактериофагом в течение 6 дней, причем лечение проведено без разрезов: гной удален шприцем.

<sup>1</sup> В пиофаге, имевшемся в нашем распоряжении, был стрептококковый компонент с малой активностью; поэтому для усиления активности пиофага мы прибавляли к нему стрептококковый бактериофаг.

## ЗАВИСИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ФАГОТЕРАПИИ ОТ СРОКА НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ДЕЙСТВИЯ БАКТЕРИОФАГА НА ПАТОГЕННУЮ МИКРОФЛОРУ РАН

Период наиболее полезного действия бактериофага для борьбы с хирургической инфекцией равняется приблизительно 15—16 дням.

На рис. 8 приведены данные, отражающие зависимость результатов лечения ран бактериофагом от сроков начала лечения. При анализе данных, нанесенных на диаграмму, ясно, что

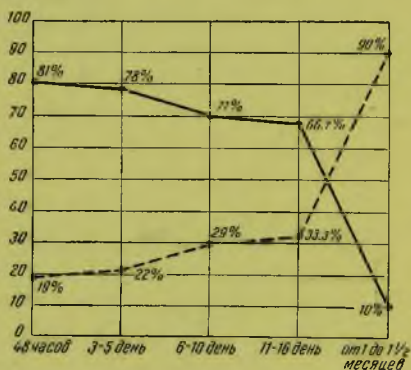


Рис. 8. Зависимость результатов фаготерапии от сроков начала лечения ран бактериофагом.

по мере того, как запаздывает начало лечения ран бактериофагом, кривая положительных результатов постепенно идет вниз. Она резко падает, если лечение начато позже 16-го дня от момента ранения.

Если обработать раны бактериофагом в течение первых 48 часов, учитывая 14,5% раненых, у которых не было обнаружено при поступлении патогенной флоры и развитию ее помешало применение бактериофага, то в 81% можно получить хороший результат.

Среди раненых, лечение которых было начато через 1—1½ месяца после начала заболевания, хороший результат получен только в 10% случаев. Эта группа включает и тех больных, у которых инфекция была осложнена наличием протей, для лизирования которого у нас не было активных

бактериофагов. Лечение этих больных бактериофагом было оставлено после первых же попыток.

При бактериологическом контроле за действием бактериофага на патогенную микрофлору нам удалось установить еще некоторые интересные факты.

Если лечение ран бактериофагом начато своевременно, т. е. очень рано, в первые часы или сутки после ранения, когда еще не успели развиться в большом количестве патогенные микробы, при так называемых (конечно, условно) «стерильных ранах», в которых бактериологически не обнаруживается патогенных бактерий, а также и в тех случаях, когда наличие флоры установлено, орошение бактериофагом позволяет предупредить развитие и размножение патогенной микрофлоры, и раны заживают без нагноения.

При помощи стафилококковых бактериофагов оказалось возможным в 37% случаев получить стерилизацию инфицированных ран от стафилококков. Помимо этого, в ряде случаев наблюдалось появление в ранах стафилококков, пораженных бактериофагом; колонии таких бактерий сморщиваются, в них развивается стекловидное перерождение (феномен Творта).

Процесс стекловидного перерождения стафилококков после обработки ран бактериофагом удалось наблюдать в 22% случаев. Раны, содержащие измененные стафилококки, практически можно считать тоже освобожденными от инфекции, так как измененные бактериофагом стафилококки нежизнеспособны и быстро погибают. Такие раны через очень короткий срок становятся совсем свободными от инфекции, их можно закрыть гипсовыми повязками, на них можно наложить клеоловые сближающие полоски или сближающие швы. Таким образом, при помощи бактериофага удалось освободить раны от стафилококковой инфекции в 59% случаев (в 37% получена полная стерилизация и в 22% обнаружены измененные бактериофагом нежизнеспособные стафилококки).

Помимо полного растворения стафилококков и появления в культурах феномена Творта, мы могли отметить в 30% случаев переход гемолитических стафилококков в негемолитические, что с несомненностью свидетельствует о потере ими патогенных свойств под влиянием бактериофага. Кроме того, мы имели возможность констатировать, что некоторые штаммы стафилококков, дававшие до обработки бактериофагом синий рост на среде Чепмана с генциан-виолетом, после обработки бактериофагом вырастали желтыми, что также до известной степени говорит о потере ими патогенных свойств

Стерилизовать инфицированные раны от стрептококков при помощи стрептококковых бактериофагов удалось в 33% случаев; кроме того, в 17% наблюдалось выделение из ран нежизнеспособных стрептококков. Следовательно, быстрое освобождение ран от стрептококков при помощи стрептофага получено в 50% случаев.

Таким образом, в стафилококковом и стрептококковом бактериофагах мы имеем средство, активно уничтожающее инфекцию в ранах и безвредное для тканей организма, имеем препараты, широкое применение которых принесет в ближайшем будущем такую же пользу, какую бактериофаг уже дал в снижении заболеваемости и смертности при дизентерии, холере, летних детских поносах и других инфекциях.

### ЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ БАКТЕРИОФАГА

Мы могли убедиться, что Московский институт имени Мечникова и Тбилисский институт бактериофагии изготовляют препараты высокого качества (табл. 1).

Таблица 1

Лизирующая активность бактериофагов *in vitro* по отношению к микроорганизмам, выделенным из ран (в %)

Вид бактерий	Лизировано	Не лизировано
Гемолитические стафилококки . . . . .	68,8	31,2
Негемолитические " . . . . .	50	50
Гемолитические стрептококки . . . . .	84,5	15,5
Негемолитические " . . . . .	50	50
Протей . . . . .	24	76
Синегнойная палочка . . . . .	50	50

Анализ литической активности бактериофагов сделан на основании 1018 исследований. Это дает материал для серьезных выводов о качестве бактериофагов, предназначенных для борьбы с хирургическими инфекциями. В графе лизирующихся штаммов учтены только случаи полного лизиса на ++++ и +++; лизис менее отчетливый, на ++ и +, отнесен в графу с отрицательными результатами.

В процессе лабораторных исследований выяснился следующей, чрезвычайно интересный момент: смесь из стафилококкового, стрептококкового, синегнойного, протейного, параколи- и коли-бактериофагов — биофаг — обладала меньшей литической активностью, чем отдельные компоненты этой смеси, испытанные в чистом виде (табл. 2).

## Сравнение литической активности различных препаратов бактериофага

Название препарата бактериофага	Процент лизирующихся штаммов бактерий			
	гемолитические стафилококки	негемолитические стафилококки	гемолитические стрептококки	негемолитические стрептококки
Пиофаг (Тбилиси)	33	33	23,7	10
Стрептофаг	—	—	60	57

Из таблицы видно, что тбилисский стрептофаг в чистом виде лизировал 60% штаммов гемолитических стрептококков и 57% штаммов негемолитических стрептококков. Тот же стрептофаг, входящий в состав пиофага, оказался способным лизировать только 23,7% штаммов гемолитических стрептококков, т. е. терял 36,3% своей активности. По отношению же к негемолитическим стрептококкам это явление было еще более отчетливо: пиофаг был активен только в 10% случаев, а стрептофаг в 57%. Следовательно, стрептофаг, находясь в пиофаге в смеси с другими бактериофагами, утрачивал 47% своей активности по отношению к негемолитическим стрептококкам.

Таким образом, на смесь бактериофагов нельзя смотреть как на механическую. Возможно, что при разведении и хранении в ней происходят какие-то процессы взаимодействия отдельных компонентов друг с другом, процессы подавления одного бактериофага другим. Вопрос приготовления и хранения смешанных бактериофагов, повидимому, нуждается в тщательном, глубоком изучении.

Получение активных бактериофагов для борьбы с протеей в ранах также требует срочного разрешения. Тот препарат протейного бактериофага, который мы имели, был приготовлен для лизиса протей, обнаруживаемого в кишечнике детей при токсической диспепсии. Выделенный при диспепсиях протей бактериофаг лизирует в 83%, т. е. обладает высокой активностью; по отношению же к протее, инфицирующему рану, он активен только в 21,3%, что, конечно, совершенно недостаточно для лечебного препарата.

Из приведенных данных ясно, что Московский институт Мечникова и Тбилисский институт изготовляют уже в настоящее время высокоактивные препараты по отношению к

группе микроорганизмов, наиболее часто вызывающих нагноение в ранах, — по отношению к гемолитическим стрептококкам и гемолитическим стафилококкам. Изготовление этих бактериофагов начато недавно, и мы глубоко убеждены, что эти институты в самом непродолжительном времени дадут препараты бактериофагов еще более высокого качества.

## ВЫВОДЫ

1. Стрептококковые и стафилококковые бактериофаги являются безвредными, чрезвычайно ценными препаратами для борьбы с гноеродной инфекцией; они должны быть широко внедрены в повседневную хирургическую практику.

2. При помощи стафилококковых бактериофагов удается в 59% случаев освободить раны от стафилококков; при этом в 37% получена полная стерилизация и в 22% обнаружены в ранах ослабленные стафилококки, измененные бактериофагом.

3. При помощи стрептококковых бактериофагов удается в 50% случаев освободить раны от стрептококков; при этом в 33% получена полная стерилизация ран и в 17% в ранах обнаружены нежизнеспособные стрептококки.

4. Освобождение ран от инфекции с помощью бактериофага позволило хирургам в 53,4% случаев довольно рано (в среднем на 7—8-й день) наложить швы, ускоряющие процесс заживления.

5. Благоприятный эффект по всем группам леченных бактериофагом раненых получен в 73% случаев. Только в 27% случаев не получено лечебного эффекта от применения бактериофага, причем в число этих 27% включены и те случаи, когда лечение было прервано из-за наличия протейной инфекции, по отношению к которой не имелось активного бактериофага.

6. При острых воспалительных процессах (флегмонах, тендовагинитах, абсцессах и т. д.) при применении бактериофага удается достигнуть быстрого выздоровления. При этом в огромном большинстве случаев лечение может быть произведено консервативным путем, без применения обширных разрезов; удаление гноя в этих случаях производится пункцией троакаром или шприцем.

7. Получена точная ориентировка в вопросе о том, какими терапевтическими качествами обладают препараты бактериофагов, изготавливаемые для борьбы с хирургической инфекцией. Установлено, что препараты стафилококковых и стрептококковых бактериофагов, выпускаемые Московским

институтом имени Мечникова и Тбилисским институтом, обладают высокой активностью.

8. Определение степени литической активности и выявление индивидуальных свойств отдельных штаммов бактериофагов вызывает настоятельную необходимость в самом срочном порядке произвести взаимный обмен бактериофагами, имеющимися в различных институтах и лабораториях Союза. Обмен бактериофагами, подкрепленный взаимным обменом научным и производственным опытом, позволит в ближайшем будущем получить препараты бактериофагов, обладающие литической активностью, доведенной до возможных пределов.

---

## ЛИТЕРАТУРА

Белкина, Экспериментальные основы серофаготерапии, Труды Московского областного института инфекционных болезней им. И. И. Мечникова, М., 1939. — Бояринова, Динамика распределения бактериофага в нормальном и инфицированном организме. Диссертация, П ЛМИ, Л., 1939. — Гамалея, Инфекция и иммунитет, Медгиз, 1939. — Гориневская, Первичная обработка ран, Советская медицина, № 2, 1937. — Ермольева, О бактериофаге и его применении, ЖМЭИ, № 9—10, 1939. — Д'Эрелль, Бактериофаг и его значение для иммунитета, Госиздат, М., 1926. — Д'Эрелль, Бактериофаг и феномен выздоровления, изд. Тифлисского гос. ун-та, 1935. — Инструкция по профилактике и лечению ран в войсковом районе, Советская медицина, № 8, 1940. — Инструкция по хирургической обработке ран в войсковом районе, Советская медицина, № 15, 1940. — Казарновская, Бактериофагия, Изд-во Академии наук СССР, Л., 1933. — Казарновская, Зеликина, Павлова, Новгородская, Экспериментальное исследование бактериофагического процесса в живом организме, Архив биологических наук, т. XXXV, сер. Б, 1934. — Казарновская, Бактериофагия, Микроб. журнал, № 1, 1925. — Крестовникова и Губин, Распределение и выделение бактериофага в организме морской свинки при введении под кожу, ЖМЭИ, т. I, вып. 3—4, 1924. — Крестовникова и Петрова, Действие бактериофага в живом организме, ЖМЭИ, т. XV, вып. 4, 1935. — Левит, Опыт применения бактериофага при лечении фурункулеза, Советская хирургия, № 5, 1935. — Лукина, К вопросу о лечении гнойных хирургических заболеваний бактериофагом, Советский врачебный журнал, № 5, 1940. — Одюруа, Бактериофаг. Пер. с франц. под ред. Белоновского, Изд-во «Практическая медицина», Л., 1927. — Островерхов, Лечение гнойных ран раствором бактерицида, Советская медицина, № 11—12, 1937. — Островская, К вопросу о значении инфекционного фактора при гангренах кожи, ЖМЭИ, № 4, 1940. — Островская и Позывай, К характеристике микрофлоры ран при огнестрельных ранениях, ЖМЭИ, № 4, 1940. — Покровская, Бактериофаг и его практическое применение для лечения и профилактики летних детских поносов, дизентерии и хирургических инфекций, Крайведиздат, Пятигорск, 1940. — Присельтов, Свойства дизентерийного бактериофага в связи с количеством культуры, взятой для его изготовления, ЖМЭИ, № 11—12, 1939. — Петров, Проект инструкции для применения химической антисептики в ранах, Советский врачебный журнал, № 24, 1939. — Родигина, Пневмококковый бактериофаг и его применение для лечения ползучей язвы роговицы, Центральный реферативный журнал, № 1—2, 1940. — Силицкий и Лисянская, Влияние бактериофага на течение инфекции в эксперименте, ЖМЭИ, т. XVII, вып. 6, 1936. — Смирнов и Гольдин, Судьба парентерально введенного бактериофага в теле животного, ЖМЭИ, т. VIII, 1931. — Фишер, Бактериофаг, современное



представление о природе и механизме действия его. Сборник трудов под заглавием «Бактериофаг, применение его для профилактики и лечения дизентерии», изд. 2-е, ЛМИ, 1939. — Шулкидзе и др., Лечение огнестрельных ран бактериофагом, Военно-санитарное дело (впечатл). — Шасс, Новые бактерицидные средства, Советская медицина, № 8, 1940. — Шапиро, Экспериментальные материалы к изучению стафилококковой и паратифозной септической инфекции на белых мышках и кроликах. Диссертация, ИЛМИ, Л., 1940. — Эберт и Перетц, О распределении бактериофага в организме морской свинки при различных способах введения, Советская врачебная газета, № 15—16, 1938. — Эберт и Шапиро, О прохождении бактериофага через гемознлефалический барьер, Советская врачебная газета, № 20, 1933. — Эберт и Шапиро, Бактериофаг в качестве лечебного и профилактического фактора при стафилококковых поражениях, ЖМЭИ, т. XXI, вып. 4, 1938. — Appelmans, Le bacteriophage dans l'organisme, C. r. Soc. biol., t. 35, p. 732, 1921. — Berger (К вопросу о фаготерапии циститов), Zbl. Bakt., Orig., 137, 6/7, 1936. — Blair, Journ. inf. dis., 35, p. 401. — Bremer a. Melloney, Ann. surg., XXXIV, p. 438, 1926. — Bronfenbrenner a. Sulkin (Фаготерапия. Действие бактериофага на стафилококковые поражения кожи у кроликов), Journ. inf. dis., 65, 1—2, 1939. — Congress (Адсорбция бактериофага клеточными элементами крови и бактериями), Journ. inf. dis., 64, 83—88, 1939. — Doerr u. Berger, Zschr. Hyg., 97, S. 422, 1922. — Hoder (Влияние бактериофага на фогоцитируемость бактерий), Zschr. für Imm. Forsch. und exp. Therap. 81, 1, 1934. — Klineberger, Die Durchgängigkeit des physiologischen Filters des Organismus für Bakteriophagen, Arch. exp. Pathol. u. Pharmak., 161, 485—510, 1931. — Raiga (Лечение стафилококковых заболеваний бактериофагом Д'Эрелля), Revue Médicale Universelle, № 4—5, 1930. — Raiga (Излечение длительного остеомиелита с помощью одной внутривенной инъекции бактериофага), Bull. Soc. des Chirurgiens de Paris, 7 Juillet 1933. — Raiga, Излечение гнойного стрептококкового артрита колена с помощью внутрисуставной инъекции бактериофага), Bull. Soc. des Chirurgiens de Paris, Juillet 1934. — Raiga. (Стафилококк и бактериофаг), Archives hospitalières—Paris, Octobre 1934. — Rivers, Journ. exp. med., 45, 1927. — Weinberg, Monogr. de l'Inst. Pasteur, 1937.

Утверждаю

Начальник Санитарного управления  
Красной армии  
дивврач *Е. И. Смирнов*  
6.VII.1941 г.

## ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ БАКТЕРИОФАГА В ХИРУРГИИ

### Общие сведения

1. Препарат бактериофага представляет собой прозрачную жидкость, содержащую бактериофаг, обладающий способностью уничтожать патогенные микробы. Кроме бактериофага, в жидкости содержатся безвредные для организма конечные продукты растворения тех микробов, из которых изготовлен препарат.

2. Бактериофаг выпускается в ампулах или герметически закрытых флаконах. На этикетке приводится название бактериофага, указывающее, против каких бактерий действует данный препарат.

В настоящее время для применения в хирургической практике выпускаются следующие препараты: стафилококковый, стрептококковый, протейный, синегнойный, колифаг и бактериофаг, против всех 4 возбудителей анаэробной инфекции (перфрингенс, эдематигенс, вибрион септик, гистолитикус) как в смеси, так и против каждого в отдельности.

Кроме того, выпускается также препарат, называемый пиофагом и состоящий из смеси нескольких бактериофагов. В эту смесь входят преимущественно стафило- и стрептофаги и наряду с ними могут входить также протейный, синегнойный, параколибациллярный и другие фаги. Фаги против возбудителей анаэробной инфекции в состав пиофага не входят.

Для внутривенного введения может применяться только бактериофаг, имеющий специальное обозначение на этикетке. Эти фаги изготавливаются на специальных средах, содержащих малое количество белка.

3. Ампулу с бактериофагом перед употреблением следует встряхнуть, после чего ее содержимое должно оставаться

совершенно прозрачным. При обнаружении муты или взвешенных частиц ампула должна быть изъята как негодная к употреблению.

Вскрытие ампулы с бактериофагом должно производиться стерильно.

Содержимое ампулы извлекают иглой от шприца. В случае необходимости приготовить смесь нескольких фагов берут шприцем нужное количество фага из разных ампул и сливают все в стерильный стеклянный сосуд. Полученную смесь слегка смешивают и вводят в организм.

Ампула или флакон с оставшимся в нем бактериофагом закрывается. Этот бактериофаг может затем использоваться лишь для наружного применения при условии сохранения им полной прозрачности.

Бактериофаг следует хранить в темном, прохладном месте.

### Применение бактериофага

4. Бактериофаг применяется:

а) при первичной обработке ран для предупреждения развития инфекции;

б) для лечения ран при уже развившейся раневой инфекции.

5. С профилактической целью бактериофаг применяется:

а) в комбинации с обезболиванием новокаином при первичной обработке ран. Для этого употребляется смесь равных частей бактериофагов: стрепто-, стафило-, перфрингенсфагов, которая вводится вместе с необходимым для получения обезболивания количеством новокаина;

б) после хирургической обработки рана перед зашиванием орошается той же смесью бактериофагов. При незащитой ране кладется влажная повязка, смоченная раствором из смеси бактериофагов.

При последующих перевязках, которые проводятся по обычным хирургическим показаниям, бактериофаг применяется путем повторных орошений раны и наложения влажных повязок.

При лечении бактериофагом нельзя применять одновременно антисептические средства, так как они разрушают бактериофаг.

Перед обработкой раны предварительное смазывание йодом остается обязательным.

6. При открытых переломах мягкие ткани обрабатываются указанным выше способом введения бактериофагов. Обезболивание перед репозицией костей производится новокаином в смеси с указанными выше бактериофагами (20 г 2% ново-

каина. Кроме того, в окружность кости в месте перелома инфильтрируется смесь бактериофагов).

7. При ампутациях без зашивания культи бактериофаг применяется таким образом: поверхность ампутационной культи орошается смесью бактериофагов. Кладется влажная повязка, смоченная раствором из смеси фагов.

8. При ранениях полостей обработка раны производится указанным выше способом. По окончании оперативного вмешательства, перед закрытием полости, бактериофаг вводится туда следующим образом:

а) в грудную полость и полость суставов вливается смесь стрепто-, стафило- и перфрингенсфагов в количестве от 25 до 50 см<sup>3</sup> каждого фага;

б) в брюшную полость вводится смесь из равных частей стрепто-, стафило- и колифагов в количестве 50—75 см<sup>3</sup> каждого фага.

Если полость закрывается наглухо, то введение фагов производится через катетер перед наложением последнего шва.

При открытом ведении раны в полость вводят тампоны, пропитанные соответствующими смесями фагов.

Кроме того, для предупреждения развития перитонитов можно вводить указанную выше смесь фагов в количестве по 50 см<sup>3</sup> каждого в подкожную клетчатку поясницы или живота. Этот прием следует повторять ежедневно в течение 3—4 дней.

### Лечение гнойных ран

9. Для лечения гнойных ран применяются стрепто-, стафило-, а при соответствующих показаниях также коли-, перфрингенс и другие фаги.

Бактериофаг применяется одновременно путем орошения раны, смачивания тампонов и инъекцией в ткани в окружности раны через неповрежденную кожу.

Общее количество фага при обработке ран может колебаться от 10 до 200 см<sup>3</sup> в зависимости от величины раны и от способа применения (подкожно, внутримышечно или внутривенно).

Переязки и другие хирургические вмешательства производятся по обычным показаниям без применения антисептических средств, но с повторным применением бактериофагов. Если в течение 7—8 дней не наблюдается положительного результата, следует перейти к другим методам лечения.

10. При перитонитах в брюшную полость к концу операции вливается смесь равных количеств стрепто-, стафило-

и колифагов (от 50 до 75 см<sup>3</sup> каждого). Наряду с этим может применяться влажная тампонада брюшной полости тампонами, смоченными указанной смесью фагов.

11. При анаэробной инфекции, помимо обычного хирургического вмешательства, нужно применять смесь стафило-, стрепто- и анаэробных фагов путем орошения раны, влажной тампонады; в тяжелых случаях при прогрессирующей инфекции показано также внутривенное введение стрепто- и перфрингенсфагов в количестве 30—50 см<sup>3</sup> каждого в смеси с физиологическим раствором до 300 г в подогретом виде.

12. Лечение бактериофагом не исключает применения противогангренозных сывороток, так как они действуют антитоксически.

13. При тяжелых септических состояниях при метастатических гнойниках допускается внутривенное введение бактериофага от 30 до 50 см<sup>3</sup>. Этот способ должен применяться с большой осторожностью, так как может сопровождаться тяжелой реакцией как во время инъекции, так и после нее в ближайшие 2—4 часа. Реакция выражается ознобом, затрудненным и учащенным дыханием, появлением цианоза, падением кровяного давления. Поэтому внутривенное введение допускается лишь в стационарной обстановке и при возможности последующего тщательного наблюдения за больным в течение первых суток.

Вводят 30—50 г смеси равных количеств стафило- и стрептофагов в вену при помощи шприца, медленно (в течение 15—20 минут). Внутривенное введение бактериофага рекомендуется делать в разведении с физиологическим раствором — 300,0 в подогретом виде. Внутривенное введение повторяется 2—3 раза с промежутком в 1—2 дня.

Для борьбы с тяжелой реакцией применяется лобелин, кофеин, камфора, кислород, углекислота и согревание тела.

Главный хирург Красной армии  
академик Бурденко

## СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие . . . . .	3
Бактериофаг и его применение в хирургии . . . . .	5
Феномен бактериофагии . . . . .	6
Препараты бактериофага, применяемые в хирургической практике	18
Бактериофагия в организме . . . . .	19
Опыт применения бактериофагов для лечения ран . . . . .	22
Методика бактериологического исследования отделяемого ран и техника подбора активных бактериофагов . . . . .	23
Микрофлора ран . . . . .	25
Микрофлора острых гнойных заболеваний . . . . .	28
Принципы фаготерапии . . . . .	29
Лечение бактериофагом ран в первые 24 часа . . . . .	33
Лечение бактериофагом ран с развившейся инфекцией . . . . .	35
Ускорение процесса заживления ран наложением швов после осво- бождения ран от патогенных бактерий при помощи бактерио- фага . . . . .	38
Роль бактериофага при лечении открытых переломов . . . . .	40
Фаготерапия острых гнойных процессов . . . . .	45
Зависимость результатов фаготерапии от срока начала лечения и результаты бактериологического контроля действия бактерио- фага на патогенную микрофлору ран . . . . .	48
Литическая активность препаратов бактериофага . . . . .	50
Выводы . . . . .	52
Литература . . . . .	54
Инструкция по применению бактериофагов в хирургии . . . . .	56



120  
Цена 75 коп.

Обязат. экз.