



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003110913/14, 16.04.2003

(24) Дата начала действия патента: 16.04.2003

(45) Опубликовано: 20.02.2005 Бюл. № 5

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: КУНЯГИНА О.В. и др.
Стафило-протейно-синегнойная вакцина - новый препарат для профилактики гнойно-септических заболеваний и осложнений. Материалы международного симпозиума: "Роль иммунобиологических препаратов в современной медицине". Уфа, 1995, ч.1, стр.131-138. RU 2130316 C1, 20.05.1999. RU 2000119833 A, 20.07.2002. RU 2187318 C2, 20.08.2002. (см. прод.)

Адрес для переписки:
450024, г.Уфа, ул. Новороссийская, 105, ГУП
"Иммунопрепарат", отдел промышленной
собственности

(72) Автор(ы):

Пушкарёв А.М. (RU),
Павлов В.Н. (RU),
Кузнецова Т.Н. (RU),
Куныгина О.В. (RU),
Аляев Ю.Г. (RU),
Сперанский В.В. (RU)

(73) Патентообладатель(ли):

Государственное унитарное предприятие
"Иммунопрепарат" (RU),
Пушкарёв Алексей Михайлович (RU)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

КУНЯГИНА О.В. Разработка стафило-протейно-синегнойной вакцины и изучение ее свойств. Автореф. дисс. к.м.н., Уфа, 1996, 28 с. МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. Комплексный способ профилактики послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у больных с холециститом. Витебск, 1996, 18 с. ТЕМКИН Д.Б. Профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений при оперативном лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Автореф. дисс. к.м.н., СПб., 1996, 18 с. EP 0991762, 12.04.2000. RU 2219939 C1, 27.12.2003. RU 2215534 C1, 10.11.2003.

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, к хирургии и урологии и может быть использовано для лечения послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений, обусловленных нозокомиальной инфекцией. Применяют препарат - пробиотик бактиспорин, который вводят per os по $1-10 \times 10^9$ микробных клеток 2-3 раза в течение 10-20 дней в сочетании со стафило-протейно-синегнойной адсорбированной (СПСА) вакциной; при этом указанную комбинацию препаратов применяют также для инстилляции ран, серозных полостей,

полостей органов моче- и желчевыводящих путей в количестве $1-5 \times 10^9$ микробных клеток в изотоническом растворе хлорида натрия. Данное изобретение способствует ускорению выработки как гуморального, так и клеточного иммунитета к уже развившемуся инфекционному процессу; при этом совместное применение СПСА вакцины и бактиспорина проявляется повышением иммунного ответа организма на антигены ассоциированной вакцины на фоне вторичного иммунодефицитного состояния, обусловленного инфекционным процессом. 1 з.п.ф-лы, 3 табл.

(56) (продолжение):

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 246 273** (13) **C2**

(51) Int. Cl.⁷ **A 61 B 17/20, A 61 K 35/74,
39/085, A 61 P 37/04**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2003110913/14, 16.04.2003**

(24) Effective date for property rights: **16.04.2003**

(45) Date of publication: **20.02.2005 Bull. 5**

Mail address:

**450024, g.Ufa, ul. Novorossijskaja, 105, GUP
"Immunopreparat", otdel promyshlennoj
sobstvennosti**

(72) Inventor(s):

**Pushkarev A.M. (RU),
Pavlov V.N. (RU),
Kuznetsova T.N. (RU),
Kunjagina O.V. (RU),
Aljaev Ju.G. (RU),
Speranskij V.V. (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe unitarnoe predprijatie
"Immunopreparat" (RU),
Pushkarev Aleksej Mikhajlovich (RU)**

(54) **METHOD FOR TREATING POSTOPERATIONAL PURULENT-INFLAMMATORY COMPLICATIONS
INDUCED BY CROSS INFECTION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, surgery, urology.

SUBSTANCE: one should apply bactisporin probiotic preparation introduced per os at 1-10 x 10⁹ microbial cells twice or thrice for 10-20 d in combination with staphylo-proteic-pyocyanic adsorbed (SPPA) vaccine; moreover, the mentioned combination of preparation should be applied, also, for instillation of wounds, serous cavities, cavities of urinary and biliary ducts at the quantity of 1-5 x

10⁹ microbial cells in isotonic sodium chloride solution. The present innovation provides better humoral and cellular immunity to already developed infectious process, moreover, combined application of SPPA vaccine and bactisporin leads to increased body immune response to antigens of associated vaccine at the background of secondary immunodeficient state induced by infectious process.

EFFECT: higher efficiency of therapy.

1 cl, 5 ex, 3 tbl

RU 2 246 273 C2

RU 2 246 273 C2

Изобретение относится к медицине, в частности к хирургии и урологии, и может использоваться для профилактики и лечения гнойно-септических осложнений после хирургических вмешательств на органах брюшной полости, грудной клетки, забрюшинного пространства, мягких тканях, костях и суставах.

5 Существующая в настоящее время схема профилактики и лечения гнойно-воспалительных осложнений заключается в применении широкого спектра антибактериальных препаратов. Основными из них являются: β -лактамы, цефалоспорины, аминогликозиды, фторхинолоны, макролиды, нитрофураны, сульфаниламиды [1].

10 С целью профилактики антибиотикотерапия назначается в процессе подготовки к операции, интраоперационно, в раннем послеоперационном периоде, однако ее эффективность далека от желаемой. Трудность профилактики и лечения связана с достаточно быстрым развитием у возбудителей нозокомиальной инфекции резистентности к основным группам применяемых антимикробных препаратов, развитием перекрестной
15 устойчивости возбудителей в условиях стационара, а также с вторичным иммунодефицитным состоянием больных в послеоперационном периоде [2]. С другой стороны, антибиотики обладают целым рядом побочных эффектов: угнетают иммунитет, обладают токсическим влиянием на печень и почки, вызывают аллергические реакции, ведут к развитию дисбактериоза, снижая резистентность организма к госпитальной
20 инфекции [3].

Известно применение для этиотропной терапии госпитальной инфекции в послеоперационном периоде поливалентных бактериофагов. Бактериофаги высоко специфичны, безвредны, не угнетают нормофлору [4]. Однако штаммоспецифичность бактериофагов затрудняет их применение, т.к. требует перед назначением проведения
25 предварительной адаптации коммерческого препарата к выделенным серотипам конкретного микробного эпитопа, что делает нерациональным применение бактериофагов для профилактики гнойно-септической инфекции (ГСИ). В лечении нозокомиальной инфекции фаготерапию используют как средство резерва, поскольку при нерациональном или неадекватном их применении происходит быстрое появление фагорезистентных
30 штаммов.

Известен способ профилактики гнойно-септических осложнений путем создания у больных специфического иммунитета к возбудителям госпитальной инфекции. Для этого в предоперационном периоде проводится иммунизация различными моно- и поливакцинами, содержащими антигены наиболее часто встречающихся условно-патогенных
35 микроорганизмов [5].

Известен способ профилактики гнойно-воспалительных осложнений случайных травматических и операционных ран [6]. Способ заключается в местном интраоперационном введении стафило-протейно-синегнойной (СПСА) вакцины в рану в количестве 0,3-1,0 мл.

40 Наиболее близким к заявленному способу является способ профилактики гнойно-воспалительных осложнений у больных с травмами опорно-двигательного аппарата и сочетанными травмами путем введения в традиционную антибактериальную схему парентеральной иммунизации стафило-протейно-синегнойной вакциной [7]. Иммунизацию проводили в первые 72 часа после поступления в стационар введением подкожно в
45 область нижнего угла лопатки 0,5 мл однократно и 0,5-1,0 мл СПСА-вакцины с интервалом в 14 суток при двукратной вакцинации.

СПСА вакцина в качестве протективных антигенов содержит анатоксины стафилококка и синегнойной палочки, цитоплазматический антиген стафилококка и растворимые антигены 6 штаммов протей [8].

50 Однако вакцинация СПСА-вакциной формирует специфический иммунитет против определенных видов возбудителей, не исключая возможность инфицирования и развития гнойно-септической инфекции, обусловленной другими представителями госпитальной флоры. Применение вакцинации предполагает сочетание ее с антибиотиками и

антибактериальными химиопрепаратами, что в условиях множественной антибиотикоустойчивости нозокомиальных штаммов зачастую не дает ожидаемых результатов. С другой стороны, при системной иммунизации защитный титр специфических антител достигается лишь спустя 10-14 суток после вакцинации, что не обеспечивает адекватной профилактики гнойно-воспалительных осложнений при выполнении оперативных вмешательств по срочным и экстренным показаниям.

Задача изобретения заключается в разработке способа профилактики и лечения гнойно-воспалительных осложнений, сочетающего иммунизацию СПСА-вакциной против ведущих госпитальных агентов с применением препарата, активного против антибиотикорезистентных внутрибольничных штаммов.

Технический результат заключается в повышении эффективности профилактики и лечения послеоперационных гнойно-септических осложнений, вызванных госпитальной флорой, предотвращении хронизации воспалительного процесса.

Поставленная задача решается сочетанным применением иммунизации больных в процессе подготовки к оперативному вмешательству стафило-протейно-синегнойной вакциной (СПСА-вакциной) в дозе 0,5-1,0 мл с пробиотиком Бактиспорином per os по $1-10 \times 10^9$ микробных клеток 2-3 раза в течение 10-20 дней. Предложенный способ лечения не исключает применения антибиотиков или антибактериальных химиопрепаратов. При противопоказаниях к системной иммунизации (поливалентная аллергия, беременность и т.д.) вакцина может применяться местно путем нанесения на слизистые внутренних органов и полостей, а также на раневые поверхности с целью активации местного иммунитета. При наличии открытых раневых поверхностей, а также дренажных систем и катетеров бактиспорин дополнительно применяется местно путем введения в раны и в дренированные органы в дозе $1-5 \times 10^9$ микробных клеток, разведя стерильным изотоническим раствором хлорида натрия в объеме 5-20 мл. При невозможности энтерального приема пробиотика (парез кишечника и т.д.). Бактиспорин применяется только местно.

Препарат Бактиспорин представляет собой лиофилизированные живые бактерии *Bacillus subtilis* штамма ЗН. Бактерии *Bacillus subtilis* штамма ЗН выделяют антибактериальное вещество широкого спектра действия, подавляющее развитие патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, в том числе обладающих антибиотикорезистентностью, не имеют токсических и аллергических побочных эффектов [9]. Известно применение бактиспорина для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, дисбактериозах, ферментной недостаточности органов пищеварения, гнойных инфекциях, пищевой аллергии, для лечения хирургических инфекций мягких тканей, для профилактики хирургических инфекций при травмах и оперативных вмешательствах [10].

Препараты на основе бактерий *Bacillus subtilis* обладают неспецифическим иммуномодулирующим действием на разные звенья иммунной системы, активизируют противоинфекционный иммунитет и восстанавливают иммунный статус человека [11]. Их кратковременный прием в период вакцинации, например, вакциной АКДС повышает титр специфических антител в 2-3 раза [12].

Известно, что бактерии *Bacillus subtilis* при пероральном применении в результате бактериальной транслокации попадают в кровь, лимфу, накапливаются в селезенке, лимфоузлах, в очагах повреждения и воспаления. В очаге воспаления бактерии выделяют биологически активные вещества (антибиотики, протеолитические и сахаролитические ферменты, иммуномодуляторы и др.) и могут оказывать выраженное лечебное действие. В зависимости от вида тканей бактерии *Bacillus subtilis* сохраняют жизнеспособность от часа до нескольких суток [13, 14].

Предложенная схема в отличие от прототипа обладает большей широтой антимикробного спектра в отношении госпитальной флоры благодаря антагонизму *B. subtilis* относительно персистирующей микрофлоры, а также воздействует на основные патогенетические механизмы развития гнойно-воспалительных осложнений у оперированных больных.

Способ осуществляется следующим образом.

Пример 1. При подготовке к плановому оперативному вмешательству за 7-21 день до операции проводится иммунизация СПСА-вакциной по стандартной методике (по 0,5 мл подкожно с ревакцинацией не ранее чем через 14 дней в дозе 1,0 мл) или однократно в дозе 0,5 мл подкожно. При экстренных оперативных вмешательствах вакцинация СПСА-вакциной может проводиться непосредственно в ходе предоперационной подготовки в дозе 0,5 мл подкожно. При необходимости через 14 дней возможна ревакцинация в дозе 1 мл.

В раннем послеоперационном периоде (первые 3-5 суток после операции) назначается пробиотик Бактиспорин перорально в количестве 2×10^9 - 10×10^9 микробных клеток (1-2 дозы) 2-3 раза в день в течение 10-20 дней.

Больная Г. 24 лет поступила в урологическое отделение с диагнозом: Хронический пиелонефрит, активная фаза. Состояние после иссечения карбункула правой почки. Сахарный диабет, 1 тип.

Предъявляла жалобы на слабость, недомогание, субфебрильную температуру в вечернее время, тупые периодические боли в области правой почки, стойкие воспалительные изменения в анализах мочи. Подобное состояние продолжается на протяжении месяца с момента выписки из стационара.

При поступлении больной проведена вакцинация СПСА-вакциной в дозе 0,5 мл п/к. Назначена превентивная антибактериальная терапия препаратом Амикацин 1,0 \times 2 раза в день, и дополнительно пробиотик Бактиспорин по 2 дозы 2 раза в день per os курсом 10 дней. При бактериологическом исследовании мочи выделен антибиотикорезистентный штамм *Proteus vulgaris* 10^5 КОЕ/мл. В ходе проводимой терапии на 3 сутки нормализовалась температурная реакция, через 5 суток начал расти показатель гемоглобина, снизились лейкоцитоз и СОЭ. Через 10 суток состояние больной удовлетворительное, в контрольных посевах мочи рост бактерий не обнаружен, основные показатели мочи и крови в пределах нормы. На 14 сутки уровень антипротейных антител увеличился в 2,5 раза, антисинежных в 2 раза, антистафилококковых - в 3 раза.

Пример 2. Способ лечения соответствует примеру 1, только при наличии дренажных систем дополнительно с лечебной целью бактиспорин вводят в серозные полости, полостную систему органов мочевого выделения, желчевыводящие пути, раны в количестве $1-5 \times 10^9$ микробных клеток (1 доза), разведя стерильным изотоническим раствором хлорида натрия, один раз в день в объеме 5-20 мл.

Больной К. 47 лет по поводу рака мочевого пузыря перенес радикальную цистэктомию с выведением обоих мочеточников на кожу. В процессе подготовки ко второму этапу - формированию мочевого пузыря из петли тонкого кишечника по Studer проведено обследование, при котором из мочи высеяна *Ps. aeruginosa* 10^5 КОЕ/мл, не чувствительная к 30 тестируемым антибиотикам. За 15 дней до поступления в стационар произведена иммунизация СПСА-вакциной в дозе 0,5 мл п/к, через 14 дней проведена ревакцинация в дозе 1,0 мл. Перед операцией уровень антипротейных антител увеличился в 3 раза, антисинежных в 2 раза, антистафилококковых - в 2,5 раза. Но несмотря на проводимую комбинированную терапию полностью купировать воспалительный процесс и добиться элиминации синегнойной палочки не удалось.

В раннем послеоперационном периоде после разрешения пареза кишечника медикаментозная терапия дополнена биопрепаратом Бактиспорин перорально по 2 дозы 2 раза в день и однократно ежедневно 1 доза бактиспорина в 20-30 мл изотонического раствора хлорида натрия вводилась в полость кишечного трансплантата. Курс лечения составил 10 дней. Операционная рана зажила первичным натяжением. Реакция мочи из щелочной сменилась на нейтральную, уменьшилось количество слизи, лейкоцитурия снизилась до 10-15 клеток в поле зрения. В крови нормализовался уровень лейкоцитов, снизилась СОЭ. Через 10 дней из мочи высеяна *Pantoea agglomerans*, которая самостоятельно элиминировалась после удаления уретрального катетера.

Гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде отмечено не было. У пациента восстановилось самостоятельное мочеиспускание. Выписан на 28 сутки с выздоровлением.

5 Пример 3. Иммунизация СПСА-вакциной, но препарат Бактиспорин применяется только местно для инстиляции ран, серозных полостей, полостей органов, моче- и желчевыводящих путей в количестве $1-5 \times 10^9$ микробных клеток (1 доза).

10 Больной Б., 68 лет, поступил в урологическое отделение на плановое оперативное лечение с диагнозом: Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (аденома) 2 ст. Вторичный цистит. Сахарный диабет II тип. При обследовании роста бактерий в моче не
15 обнаружено. Учитывая высокий риск развития воспалительных осложнений в послеоперационном периоде, за 5 дней до операции больному проведена иммунизация СПСА-вакциной в дозе 0,5 мл. После выполнения чрезпузырной аденомэктомии больному назначена антибактериальная терапия препаратом Амикацин $1,0 \times 2$ раза в день. На 7-е
20 сутки после операции на фоне дренированных нижних мочевых путей развился острый цистит. Из мочи выделен *Enterobacter agglomerans* (10^6 КОЕ/мл), резистентный к широкому спектру антибиотиков. Для купирования воспалительного процесса в схему был дополнительно введен бактиспорин, который применялся местно путем введения в полость мочевого пузыря через цистостому в количестве 1 дозы на 20 мл изотонического раствора хлорида натрия. Экспозиция препарата в пузыре составляла не менее 15 минут. Через 3
25 дня отмечена положительная динамика, у больного уменьшились тенезмы, моча стала прозрачной. Через 7 дней острый воспалительный процесс в мочевом пузыре купировался, на 10 сутки рост бактерий в моче не определялся. Цистостомический дренаж удален, восстановилось самостоятельное мочеиспускание.

25 Пример 4. Стафило-протейно-синегнойная вакцина применяется местно в дозе 0,5 мл путем нанесения на слизистые оболочки внутренних органов (почки, мочевого пузыря, желчевыводящие пути, трахея, бронхи, гениталии) серозных полостей, раневые
30 поверхности во время операции с целью выработки секреторного иммунитета, обусловленного синтезом специфических Ig A и миграции в слизистые лимфоцитов предшественников. Местная иммунизация после выполнения операции может проводиться путем введения вакцины через дренажи или в результате эндоскопических манипуляций. Местное применение вакцины сочетается с назначением в раннем послеоперационном
35 периоде препарата Бактиспорин per os по $1-10 \times 10^9$ микробных клеток 2-3 раза в течение 10-20 дней.

35 Больная К., 26 лет, после перенесенной год назад операции на мочевом пузыре по поводу уретероцеле страдает хроническим рецидивирующим циститом. Обострения возникают 1-2 раза в месяц. Больная вынуждена постоянно принимать антибактериальные препараты и уросептики, эффект от которых носит непродолжительный характер. При посеве мочи выделена синегнойная палочка и энтерококк, причем оба возбудителя
40 резистентны к антибиотикам. С целью специфической иммунотерапии через катетер в полость мочевого пузыря введена СПСА-вакцина в количестве 0,5 мл. Через 4 часа после введения вакцины отмечено обострение воспалительного процесса в мочевом пузыре, характеризующееся появлением дизурических явлений. Одновременно с местной иммунизацией совместно с уросептической терапией (нолицин $400 \text{ мг} \times 2$ раза в день)
45 назначен биопрепарат Бактиспорин перорально по 2 дозы 2 раза в день. Через 3 суток после приема бактиспорина произведены посева мочи на специфические для *B.subtilis* среды (картофельный агар). При этом из мочи высевается *B.subtilis* в концентрации 10^4 КОЕ/мл. Курс лечения бактиспорином составил 10 дней. Результаты контрольного посева мочи роста не дали. Срок наблюдения за больной составил 3 мес, в период
50 которого обострения цистита не наблюдалось.

Пример 5. Способ соответствует п.4 только бактиспорин дополнительно применяют для инстиляции ран, серозных полостей, полостей органов, моче- и желчевыводящих путей в количестве $1-5 \times 10^9$ мкл, разведя стерильным изотоническим раствором хлорида натрия и

вводя по дренажу 1 раз в день в количестве 5-20 мл.

Больной Р., 72 года, с диагнозом: Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (аденома), надлобковый мочепузырный свищ, вторичный цистит поступил в урологическое отделение на второй этап аденомэктомии. При обследовании в моче
5 высеивается *Proteus vulgaris* 10^6 КОЕ/мл в сочетании с энтерококком 10^5 КОЕ/мл. Из антибиотиков чувствительность сохранена только к тиенаму. Реакция мочи щелочная, лейкоциты - сплошь, соли - фосфаты и трипельфосфаты +++++, моча мутная с неприятным запахом.

С целью санации мочевых путей для подготовки к оперативному лечению в полость
10 мочевого пузыря после промывания его физраствором введено 0,5 мл СПСА-вакцины. Назначен бактиспорин перорально по 2 дозы 2 раза в день и ежедневно однократно одна доза вводилась в полость мочевого пузыря, разведенная в 20 мл стерильного изотонического раствора хлорида натрия. Острый воспалительный процесс в мочевом
15 пузыре купирован в течение 7 дней. Моча стала прозрачной, реакция мочи слабокислая, лейкоцитурия 10-15 в поле зрения, роста бактерий в моче не определяется. Пациенту выполнена чреспузырная аденомэктомия. Послеоперационный период протекал без особенностей. Рана зажила первичным натяжением. После закрытия цистостомы роста бактерий в моче не обнаружено. Восстановилось самостоятельное мочеиспускание. Выписан на 14 сутки после операции.

Предлагаемый способ апробирован на 32 больных с урологической патологией, лечение
20 которых потребовало оперативного вмешательства. В табл.1 представлены сравнительные результаты эффективности применяемых способов профилактики и лечения послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений.

Наряду с возрастанием титров специфических антител применение заявленной схемы в
25 раннем послеоперационном периоде способствовало активации неспецифических факторов антибактериальной защиты организма. Исследование показателей иммунитета на 10-14 сутки после операции выявило по сравнению с исходным уровнем активацию синтеза иммуноглобулинов G и M (Ig G с $12,4 \pm 1,2$ до $14,25 \pm 1,4$; Ig M с $1,45 \pm 0,1$ до $2,0 \pm 0,3$ г/л), фагоцитарного индекса (ФИ с $46,8 \pm 3,4\%$ до $56,37 \pm 4,2\%$); фагоцитарного числа (ФЧ с $3,8 \pm 0,4$ до $5,14 \pm 0,34$). У больных не выявлено признаков дисбактериоза кишечника на фоне
30 проводимой антибактериальной терапии, что предотвращало возможность эндогенного инфицирования. Предложенная схема в отличие от прототипа обладала большей широтой антимикробного спектра в отношении госпитальной флоры (табл.2). Наилучший результат был достигнут в группе, где назначение бактиспорина внутрь сочеталось с местным
35 введением его в полость дренированного органа (пример 2). Колонизация катетеров и дренажей госпитальными штаммами не приводила к острому воспалительному процессу в почке, а проявлялась в виде бессимптомной бактериурии. Местные реакции на введение вакцины не превышали допустимых норм. Системных патологических реакций при применении схемы отмечено не было.

Как видно из представленных данных (табл.3) применение схемы, включающей
40 вакцинацию СПСА-вакциной и бактиспорин, позволило значительно снизить уровень гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде (9,4%) по сравнению с пациентами, получавшими традиционное лечение (46%), и группой больных, иммунизированных перед операцией (33%).

Список литературы

1. Брискин Б.С., Хачатрян Н.Н. Внутрибольничные инфекции и их профилактика: взгляд
хирурга // CONSILIUM MEDICUM - 2002. - Т.4, №6. - С.309-311.

2. Страчунский Л.С. Состояние антибиотикорезистентности в России. - Клини.
фармакология и терапия. - 2000. - 9. - №2. - С.6-9.

3. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.:
50 АстраФармСервис, 2000 г. 1504 с.

4. Пушкарев А.М. Этиотропная терапия нозокомиальной инфекции мочевых путей в
послеоперационном периоде поливалентными бактериофагами. Автореф. дисс. канд. мед.

наук. - Уфа, 2000.

5. Медуницин Н.В. Вакцинология. - М., "Триада-Х", 1999, 272 с.

6. Сибагатуллин Н.Г., Михайлова Н.А. Способ профилактики гнойно-воспалительных осложнений случайных травматических и операционных ран // Патент РФ №2193890, кл. А 61 К 39/116, 24.07.2000 г.

7. Кунягина О.В., Михайлова Н.А., Грабарь Ю.М. и др. Стафило-протейно-синегнойная вакцина - новый препарат для профилактики гнойно-септических заболеваний и осложнений // Материалы междунар. симпозиума. "Роль иммунобиологических препаратов в современной медицине" - Уфа, 1995, - ч.1. - С 131-138.

8. Михайлова Н.А., Кунягина О.В., Грабарь Ю.М. и др. Способ получения ассоциированной вакцины для профилактики инфекций, вызванных условно-патогенными бактериями // Патент №2035189, кл. А 61 К 39/116, опубл. 02.01.96, БИ №14.

9. Патент РФ №2130316, кл. А 61 К 35/74, 20.05.1999 г.

10. Инструкция по применению бактиспорина сухого. Утверждена 20.05.97.

11. Кудрявцев В.А., Сафронова Л.А., Осадчая А.И. и др. Влияние живых культур *Bacillus subtilis* на неспецифическую резистентность организма // Микробиол. ж. – 1996 - Т.58. N2. - С.46-53.

12. Лопатина Т.К., Бляхер М.С., Николаенко В.Н. и др. Иммуномодулирующее действие эубиотиков при разных видах патологических состояний, сопровождающихся дисбактериозом. Всероссийская научно-практическая конференция, посвященная 100-летию основания МНИИЭМ им. Г.Н.Габричевского. Тез. докл. М., 26-28 марта 1996. - С.21.

13. Смирнов В.В., Резник С.Р., Сорокулова И.Б., Вьюницкая В.А. Дискуссионные вопросы создания и применения бактериальных препаратов для коррекции микрофлоры теплокровных // Микробиол. ж. - 1992. - Т.54, N 6. - С.82-92.

14. Никитенко В.И., Бородин А.В., Никитенко М.В. Некоторые новые данные о механизме действия спорообразующих пробиотиков // Актуальные вопросы военной и практической медицины. Сб. трудов научно-практической конференции врачей Приволжского военного округа. Оренбург, 2000 - <http://esculapus.hl.ru>.

Таблица 1 Изменения показателей неспецифического механизма антибактериальной защиты на 10-14 сутки послеоперационного периода при разных схемах лечения				
Факторы защиты	Исходный уровень после операции	Стандартная антибактериальная схема лечения, n=26	+ иммунизация СПСА-вакциной, n=12	+ иммунизация СПСА-вакциной + <i>B. subtilis</i> , n=32
IgG, М	угнетение	не активирует	не активирует	нормализуется
Фагоцитоз	угнетение	снижается	не активирует	нормализуется
Нормофлора кишечника	угнетение	угнетается	угнетается	нормализуется
Таблица 2 Факторы антибактериальной защиты при различных схемах терапии госпитальной инфекции				
Факторы антибактериальной защиты	Стандартная антибактериальная схема	+ иммунизация СПСА-вакциной	+ иммунизация СПСА-вакциной + <i>B. subtilis</i>	
Антибактериальное действие	+	+	+	
Выработка специфических антител		+	+	
Активация фагоцитарной активности лейкоцитов			+	
Выработка неспецифических гуморальных факторов (ИНФ)			+	
Устранение дисбактериоза			+	
Примечание: + означает положительный эффект				

Таблица 3 Частота гнойно-воспалительных осложнений (ГВО) после экстренных операций на верхних мочевых путях			
Группы больных	Число больных	Число случаев ГВО	
		абсолютное	%
Неиммунизированные	26	12	46
Иммунизированные СПСА-вакциной	12	4	33

Комплексное применение СПСА-вакцины и B.subtilis, в т.ч.:	32	3	9,4
По примеру 1	10	1	10
По примеру 2	10	0	0
По примеру 3	10	2	20
По примеру 4	1	0	0
По примеру 5	1	0	0

5

Формула изобретения

1. Способ лечения послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений, включающий антибактериальную терапию в сочетании с иммунизацией стафило-протейно-синегнойной адсорбированной (СПСА) вакциной, отличающийся тем, что дополнительно применяют препарат - пробиотик бактиспорин, который вводят per os по $1-10 \cdot 10^9$ микробных клеток 2-3 раза в течение 10-20 дней, и/или применяют для инстилляций ран, серозных полостей, полостей органов моче- и желчевыводящих путей в количестве $1-5 \cdot 10^9$ микробных клеток в изотоническом растворе хлорида натрия.

15

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что СПСА-вакцину вводят парентерально в дозе 0,5-1,0 мл одно- или двукратно, или местно в дозе 0,5 мл на слизистые и серозные оболочки внутренних органов и полостей.

20

25

30

35

40

45

50