

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

Научно-технический совет
ГНТП «Инфекционные болезни»
Белорусский научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ
ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА
(вирусология, микробиология, иммунология,
эпидемиология и клиника)**

*Материалы II научно-практической конференции
по итогам выполнения ГНТП
«Инфекционные болезни» 1998-2000 г.
г. Минск, 18 января 2001 г.*

Минск
ФилСерв плюс
2001

ПРИМЕНЕНИЕ ЛИНКОМИЦИНА И РИФАМПИЦИНА ДЛЯ ПОСТЭКСПОЗИЦИОННОГО ЛОКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БЕШЕНСТВА КАК РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ

**Н. П. Мишаева, В. И. Вотяков, П. Т. Петров, И. К. Зубович,
М. Р. Нехай, Л. С. Цвирко, В. П. Статкевич, Н. Г. Минина,
Н. А. Ковалев, М. М. Усеня, А. Д. Скрипко, И. А. Бортникова**

*Белорусский НИИ эпидемиологии и микробиологии,
НФЦ ОАО Белмедпрепараты, Минск*

Бешенство — не только нейровирусная, но и раневая инфекция. Больные бешенством животные в приступе возбуждения наносят человеку глубокие укушенные и рваные раны, иногда обширные, которые обильно инфицированы вирусом бешенства. Укушенные раны представляют собой своеобразное "депо", из него вирус продолжительное время поступает в ЦНС. Согласно рекомендациям ВОЗ для нейтрализации вируса в воротах инфекции укушенные раны после промывания водой с мягким мылом необходимо обработать антирабическим иммуноглобулином с тщательной инстилляцией последнего вглубь раны и инфильтрацией вокруг раны. В связи с тем, что в РБ антирабический иммуноглобулин не производится, а стоимость его очень высокая (795 долларов США за 1 литр), для обработки ран в нашей стране он не применяется. В результате полное обеззараживание укушенных ран не наблюдается, часто развивается осложненный нагноительный процесс или флегмона (при запоздалом обращении), что требует длительного лечения.

Нами для системного и локального лечения бешенства в постэкспозиционном периоде предложены химиопрепараты (рифампицин, линкомицин, аденозинтрифосфорная кислота и др.) с высоким индексом защиты позвоночных животных при заражении их летальными дозами вируса бешенства [6, 8, 9]. Один из них — антибиотик рифампицин, у которого выявлено свойство активно подавлять репродукцию фиксированного [2, 3, 5] и уличного [10] вирусов бешенства в организме позвоночных, с успехом применяется в комплексном (одновременно с антирабической вакциной) постэкспозиционном лечении бешенства у лиц с особо тяжелыми

укусами бешеными животными (с лабораторно подтвержденным анализом). Установлено, что комплексное применение рифампицина с вакциной в инкубационном периоде предохраняло покусанных от заболевания бешенством даже при очень тяжелых укусах (скальпирование, проникающее ранение черепа, укусы в шею, голову, ампутация пальцев рук и т.д.), при которых прежде у пострадавших развивалась гидрофобия, несмотря на своевременное применение антирабической вакцины и массивных доз антирабического гамма-глобулина [1, 5, 7, 9].

В настоящем сообщении приводятся результаты сравнительного изучения эффективности антирабического гамма-глобулина и этиотропных химиотерапевтических антирабических препаратов (рифампицина, линкомицина) для антивирусной обработки ран, инфицированных вирусом бешенства. Для выполнения этих исследований необходимо было предварительно изучить скорость распространения вируса бешенства из ворот инфекции (ран) в ЦНС.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования проводили с вирусом бешенства (штаммы "Москва" и CVS) на белых мышах массой 10–12 и 20–25 г, а также на белых крысах массой 150 г. Для изучения скорости распространения вируса из места инфицирования в ЦНС лабораторным животным (белым мышам) вводили вирус бешенства (10 ЛД₅₀) в места, расположенные на разном расстоянии от ЦНС — в лобную часть головы, спину, хвост или переднюю лапку. Для оценки пригодности изучаемых ингибиторов для антивирусной обработки ран животным (белые крысы) наносили царапанные и рваные раны (с соблюдением международных требований по гуманному обращению с животными) и инфицировали раны фиксированным вирусом бешенства (100 ЛД₅₀). Для антивирусной обработки ран использовали линкомицин (*Solutio Lincomycini hydrochloridi 30% pro injectionibus*) и рифампицин (*Rifampicinum 0,15 pro injectionibus*) производства ОАО Белмедпрепараты. Для обработки поверхностных кровоточащих ран применялась пленка с линкомицином (*Membranula cum lincomicino*), выпускаемая Борисовским заводом медпрепаратов. Антивирусная обработка ран (обмывание, инстилляция) начиналась спустя 4 или 24 часа после инфицирования, а затем в зависимости от размера,

локализации и множественности ран проводили или обкалывание ран химиопрепаратом (обширные раны на спине, бедрах), или создавали ^антивирусный барьер по ходу движения вируса из места локализации в ЦНС (введение антивирусного химиотерапевтического препарата в мышцу бедра в случае наличия инфицированной раны на лапах животного). В качестве антивирусных антирабических препаратов использовали раствор линкомицина и растворимую форму рифампицина (опыт). Положительным контролем (контроль № 1) служили животные, для обработки ран которых применяли коммерческий антирабический иммуноглобулин из сыворотки лошади (С 19, К 1498, ОП “Биолек”, Харьков). Отрицательным контролем (контроль вируса, он же контроль №2) служили животные, у которых инфицированные раны обрабатывали проточной водой с мылом. Критерием оценки эффективности подавления вируса бешенства в ранах служили достоверное увеличение продолжительности инкубационного периода и процента выживаемости животных в опыте (обработка ран химиопрепаратами) по сравнению с контролем № 1 и контролем № 2.

В условиях поликлиник (травмапункты 25 и 19 поликлиник г. Минска, оказывающие антирабическую помощь детскому и взрослому населению) для антивирусной обработки ран у детей и взрослых, пострадавших от укусов бешеными или подозрительными на бешенство животными, использовали 10% раствор рифампицина, 3% (реже — 30%) раствор линкомицина, а также пленку с линкомицином. Способ антивирусной обработки ран зависел от характера повреждения, глубины ран, сроков обращения за медицинской помощью. Обширные раны сначала обрабатывали раствором рифампицина или линкомицина, затем производилось обкалывание ран одним из этих антибиотиков. На кровоточащие неглубокие раны накладывали биорастворимую пленку, пропитанную 3% раствором линкомицина. Раны на лице и голове после антивирусной обработки зашивали первичными швами, в рану вставлялся на сутки дренаж. Глубокие раны после обработки зашивались постоянными (при обращении в первые 6 час. после укуса) или натяжными (при позднем обращении — через 6–18 час) швами, в рану вставлялись микроирригаторы или дренажные трубки, в которые при перевязках вводили антибиотики. Всего антивирусную обработку ран получили 40 чело-

век. При тяжелых укусах (в голову, шею, пальцы рук) пострадавшим дополнительно назначали рифампицин перорально (0,45 г в один прием в течение 5–7 дней, в очень тяжелых случаях – 0,9 г в день в течение 10 дней) или линкомицин (0,25 г × 3 раза в день в течение 5–7 дней). Контролем служили пострадавшие (35 человек), которым укушенные раны обрабатывали проточной водой с мылом. Критерий оценки — скорость заживления ран и отсутствие осложнений.

Результаты и обсуждение

А. Экспериментальные исследования. Исследования выполнялись в два этапа. На первом этапе изучали скорость распространения вируса бешенства с места локализации в ЦНС, на втором — возможность замены антирабического иммуноглобулина, рекомендуемого экспертами ВОЗ для антивирусной обработки ран, отечественными антирабическими химиотерапевтическими препаратами — антибиотиками линкомицином и рафампицином, обладающими одновременно антибактериальным и антивирусным действием.

Изучение скорости распространения вируса бешенства из места локализации в ЦНС у белых крыс, которым вводили вирус в места, расположенные на разном расстоянии от ЦНС (спина, голова, лапы, хвост), показало, что первые признаки заболевания появлялись у животных, зараженных в передние лапы и хвост. Клинические признаки заболевания отмечены на 7–8 сутки после начала инфицирования, продолжительность острого периода заболевания составила в среднем 1,5–1,8 дней. Животные, зараженные в лобную часть головы и спину, заболели на 1,5–3 дня позже, продолжительность жизни этой группы животных составила от 2,1 до 2,8 дней. Все животные, зараженные в лапку и хвост, погибли от бешенства, хотя данные участки тела наиболее удалены от ЦНС. Часть животных, зараженных в лобную часть головы и спину, т.е. в близко расположенные от ЦНС участки тела, не заболели, а если и заболевали (33,4–66,6%), то инкубационный период был более длительным (в среднем на 2,2 дня), чем в первых двух группах подопытных животных.

При применении антивирусной обработки ран было установлено, что орошение ран раствором линкомицина или рифампицина в ранние сроки после инфицирования (через 4 часа) приводит

ло к увеличению выживаемости подопытных животных не менее, чем в 35–40% случаев, иногда этот показатель достигал 50%. Если обработку ран начинали поздно (спустя 24–48 час после инфицирования), защитный эффект снижался до 21,5 – 30,5%. Если же после орошения ран проводили дополнительно обкалывание их рифампицином или линкомицином с целью создания барьера на пути проникновения вируса бешенства с места локализации (рана) в ЦНС, выживаемость животных составляла не менее 50–60% (в отдельных случаях — 75–80%), а средняя продолжительность жизни возрастала в 1,4–1,7 раз по сравнению с контролем (обработка ран водой с мылом).

В некоторых наших экспериментах на белых мышах при множественных и глубоких инфицированных ранах животным (после предварительной обработки ран рифампицином или линкомицином) дополнительно вводили по 0,05 мл 30% раствора линкомицина парентерально (внутримышечно). Было установлено, что в данной модификации опыта (одновременно локальное и системное применение этиотропного химиопрепарата) выживаемость животных в опыте по сравнению с контролем возрастала на 82,7%, а средняя продолжительность жизни увеличилась в 2,3 раза.

Аналогичные данные были получены в экспериментах, где инфицированные раны обрабатывались антирабическим иммуноглобулином. При ранней обработке ран иммуноглобулином (обкалывание ран через 4 часа после их инфицирования) из 10 подопытных животных выжило 8, в контроле — 1, при применении иммуноглобулина через 24 часа выжило 5 крыс, применение препарата через 48 часов было неэффективным.

Таким образом, было показано, что ранняя антивирусная обработка ран рифампицином или линкомицином, активно подавляющих вирус бешенства в воротах инфекции (ранах), приводила к достоверному (на 30–50%) повышению выживаемости инфицированных животных, а при комплексном локальном и системном лечении зараженных животных (обкалывание ран + химиопрепарат внутримышечно) выживаемость возрастала до 82,7% без применения для этих целей антирабического иммуноглобулина и антирабической вакцины.

На основании этих исследований был сделан обоснованный вывод о возможности и целесообразности замены импортного специфического антирабического дорогостоящего иммуноглобулина отечественными недорогими химиопрепаратами (рифампицин, линкомицин), обладающими выраженной ингибирующей активностью в отношении вируса бешенства и одновременно — антибактериальными свойствами. Тем более, что в нашей республике, где антирабический иммуноглобулин не производится, для обработки укушенных ран он не применяется.

В. Клинические испытания. В течение трех лет (1998–2000 гг) рифампицин и линкомицин были применены в условиях поликлиник г.Минска у 24 детей и 16 взрослых для обработки ран, нанесенных дикими или бродячими домашними животными. Возраст пострадавших — от 4 до 56 лет. Укусы были нанесены в основном собаками (29), реже — кошками (7), крысами (3), а в одном случае — неизвестным маленьким диким зверьком (ласка или хорек), активно напавшим на проходящих детей из зарослей в пригородной зоне (Минский район). Тяжелые укусы (в голову, лицо, пальцы рук) были у 11 детей и 3 взрослых, укусы средней тяжести (кисти рук, бедро, голень) — у 9 детей и 11 взрослых, у остальных пострадавших укусы расценены как легкие (стопа, предплечье).

Антибиотики применяли по разным схемам: накладывали повязки, смоченные раствором антибиотиков или пленку с линкомицином (19 поликлиника), проводили орошение и обкалывание ран (25 детская поликлиника). Способ обработки ран зависел от сроков обращения пострадавших за антирабической помощью. При раннем обращении (0–6 час после укуса) раны промывали раствором рифампицина (10 чел.) или линкомицина (6 чел.). При глубоких ранах проводили их обкалывание (10 чел). Раны после обработки зашивали, оставляя на сутки микроирригатор для введения антибиотиков. При обширных укусах, глубоких и множественных ранах, а также в случае позднего обращения пострадавшим (6 чел.) назначали (после антивирусной обработки ран) дополнительно рифампицин или линкомицин внутримышечно или перорально в течение 5–7 дней.

Наблюдения за заживлением укушенных ран при обработке рифампицином или линкомицином показали высокую эффективность применяемого метода. При раннем обращении ни в одном случае не было осложнений, при позднем обращении (18 час и более после укуса) удавалось избежать нагноительного процесса в ране приблизительно в 80% случаев. Ушитые раны заживали первичным натяжением в течение 6–7 суток.

Как видно из приведенных экспериментальных и клинических данных, рифампицин и линкомицин можно применять для антивирусной обработки ран с целью подавления вируса бешенства в воротах инфекции (место укуса), а также микрофлоры слюны животного, нанесшего укус. Антивирусная обработка укушенных и рваных ран, которые трудно поддаются лечению, позволяет предотвратить их нагноение даже при запоздалом обращении пострадавших за антирабической помощью и предотвратить проникновение вируса бешенства из раны в ЦНС без применения для этих целей антирабического иммуноглобулина.

На основании результатов экспериментальных исследований и клинического опыта нами подготовлена **"Инструкция по антивирусной обработке рваных и укушенных ран, нанесенных бешеными или подозрительными на бешенство животными"**, которая утверждена Минздравом республики 13 ноября 2000 г (рег. № 125–9911). Проведено совещание с врачами–эпидемиологами всех 9 административных районов г. Минска, с детальной разборкой Инструкции и обсуждением результатов применения рифампицина и линкомицина для антивирусной обработки укушенных и рваных ран. В настоящее время практически во всех (11) антирабических кабинетах г. Минска (7 детских, 4 взрослых), а также в травмапунктах г. Гомеля при оказании антирабической помощи населению для обработки укушенных ран применяют указанные антибиотики в виде орошения, пленки, примочек или обкалывания ран.

Литература

1. *Вотьяков В.И.* Постэкспозиционная вакцинация и химиотерапия бешенства с вопросами диагностики и патогенеза // Постэкспозиционная профилактика бешенства в Республике Беларусь.— Минск, 1998.— С. 17–67.

2. *Зубович И.К., Вотяков В.И., Мишаева Н.П.* Защитное действие рифампицина при экспериментальной рабической инфекции белых мышей // *Антибиотики и химиотерапия.*— 1989.— Т. 34.— № 2.— С. 123–125.
3. *Зубович И.К., Мишаева Н.П., Вотяков В.И.* О повышении эффективности иммунотерапии бешенства с помощью рифампицина в эксперименте // *Антибиотики и химиотерапия.*— 1991.— Т. 36.— № 10.— С. 31–33.
4. Комитет экспертов ВОЗ по бешенству. Восьмой доклад, Женева, 1994.— 118 с.
5. *Мишаева Н.П., Зубович И.К., Петров П.Т.* Изучение антивирусных свойств рифампицина при экспериментальной рабической инфекции // *Постэкспозиционная профилактика бешенства в Республике Беларусь.*— Минск, 1998.— С. 178–185.
6. *Мишаева Н.П., Зубович И.К.* Применение химиопрепаратов для подавления вируса бешенства в воротах инфекции // *Актуальные проблемы патологии сельскохозяйственных животных: материалы международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию образования БелНИИЭВ им. С.Н.Вышелесского.*— Минск: БИТ "Хата", 2000.— С. 155–157.
7. *Нехай М.Р.* Первые успехи применения рифампицина для превентивного комплексного лечения бешенства в инкубационном периоде у лиц с тяжелыми волчьими и лисьими укусами // *Материалы междунар. конф., посв.5-летию образования Гомельского МГМИ.*— Гомель, 1995.— С. 256–257.
8. О возможности применения линкомицина для постэкспозиционного системного и локального лечения бешенства / *В.И.Вотяков, И.К.Зубович, В.Н.Ковалева и др.* // *Постэкспозиционная профилактика бешенства в Республике Беларусь.*— Минск, 1998.— С. 194–199.
9. Перспективы создания антирабических (химиотерапевтических) препаратов нового поколения для борьбы с бешенством / *Н.П.Мишаева, В.И.Вотяков, Л.П.Титов, В.М.Царенков* // Там же.— С. 200–211.
10. *Усеня М.М., Ковалев Н.А., Мишаева Н.П.* Применение рифампицина для постинфекционной профилактики бешенства // *Актуальные проблемы патологии сельскохозяйственных животных: материалы международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию образования БелНИИЭВ им.С.Н.Вышелесского.*— Минск: БИТ "Хата", 2000.— С. 221–222.