

# ПРИМЕНЕНИЕ БАКТЕРИОФАГОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СИНОВИТА У ПАЦИЕНТОВ С РАННИМИ СТАДИЯМИ КОКСАРТРОЗА И АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

*[А. Г. Шушарин](#)*

*ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН  
(г. Новосибирск)*

Цель исследования — оценить клиническую эффективность и безопасность внутрисуставного введения под контролем УЗИ препаратов бактериофагов при лечении синовитов тазобедренного сустава инфекционной этиологии у пациентов с различными ревматологическими патологиями в анамнезе. Лечение проводили 89-ти пациентам с диагнозом коксартроз и/или асептический некроз головки бедренной кости. У всех пациентов наблюдали односторонний, реже двухсторонний синовит тазобедренного сустава. Анализ результатов лечения показал, что введение бактериофагов внутрисуставно под контролем УЗИ обладает гораздо более выраженным терапевтическим эффектом при синовитах тазобедренного сустава инфекционной этиологии, чем стандартные подходы к лечению.

*Ключевые слова:* бактериофаги, коксартроз, асептический некроз головки бедренной кости, синовит, внутрисуставные инъекции под контролем УЗИ.

---

**Шушарин Алексей Геннадьевич** — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией восстановительной медицины ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины», e-mail: shurin54@yandex.ru

---

*Введение.* Проблема эффективного лечения синовитов крупных суставов неизменно актуальна. Острый синовит поражает крупные суставы, чаще коленный или тазобедренный, или одновременно несколько суставов. Воспалительный процесс сопровождается локальным отеком, гиперемией кожных покровов, кожная температура над областью сустава повышена, движения в нем ограничены; пальпация сустава болезненна, определяется выпот. Хронический синовит, признаками которого являются

хроническая водянка сустава, ноющие боли в суставе и снижение его функции, обычно является следствием преждевременного прекращения лечения острой формы заболевания. Причиной инфекционных синовитов могут быть патогенные микроорганизмы, вызывающие воспалительные процессы в синовиальной оболочке.

Традиционно эффективным методом патогенетического лечения рецидивирующего синовита является назначение лекарственных препаратов. Наиболее действенны из них Индометацин, Бруфен, Салицилаты, Гепарин,  $\alpha$ -Химотрипсин, Румалон, глюкокортикоиды. Рекомендуются также с 3-4-го дня лечения применение физических методов: магнитотерапии, УВЧ, электрофореза Гепарина, Лазонила, Контрикала; фонофорез кортикостероидных гормонов и др. [1]. Применение вышеуказанной терапии, как правило, снимает воспалительный процесс временно, особенно в тех случаях, когда этиология синовита инфекционная. Патогенные микроорганизмы в полости сустава вызывают неспецифические (стафилококки, стрептококки, пневмококки и др.) и специфические (туберкулезные микобактерии и др.) воспалительные процессы в синовиальной оболочке, куда они попадают извне через раны контактным путем, а также гематогенным или лимфогенным путем из инфекционных очагов внутри организма. Воспалительный процесс в суставах часто наблюдается у пациентов с ревматоидным артритом (РА) на фоне иммуносупрессивной терапии.

Лечение синовита должно быть направлено, в первую очередь, на избавление от боли, далее на устранение патологического состояния сустава. Так, интраартикулярное лечение синовитов заключается в пункции сустава, аспирации синовиальной жидкости, промывании полости сустава при артроскопии, внутрисуставном введении глюкокортикоидов, применении нестероидных противовоспалительных препаратов [2, 3]. К сожалению, внутрисуставное введение глюкокортикоидов, как правило, дает недостаточно стойкий эффект лечения и приводит впоследствии к прогрессирующей деструкции протеогликана суставного хряща.

При инфекционных формах заболеваний суставов назначается лечение антибиотиками. Проблемой последнего является устойчивость к антибиотикам обычных возбудителей самых распространенных заболеваний [4]. Альтернативой антибиотикотерапии может служить терапия бактериофагами. В этом случае эффективность бактериофагов в качестве антиинфекционных агентов связана с их прямым, высокоспецифичным действием на бактериальные патогены [5]. Помимо способности лизировать патогенные микроорганизмы бактериофаги обладают иммуностимулирующими свойствами. Показано в эксперименте *in vivo*, что введение бактериофага *Staphylococcus aureus* индуцирует в организме образование  $\gamma$ -интерферона, запуская таким образом иммунные механизмы [6]. Повышение продукции эндогенного  $\gamma$ -интерферона стимулирует экспрессию индуцибельной NO-синтазы (*i-NOS*), в свою очередь повышение продукции NO приводит к купированию болевого синдрома [7].

*Цель исследования* — оценить клиническую эффективность и безопасность внутрисуставного введения под контролем УЗИ препаратов бактериофагов при лечении синовитов тазобедренного сустава (ТБС) инфекционной этиологии у пациентов с различными ревматологическими патологиями в анамнезе.

*Материалы и методы.* Для того чтобы выявить влияние бактериофагов на воспаление в ТБС, обусловленном различными оппортунистическими инфекциями у пациентов с ревматологическими заболеваниями в анамнезе, нами было проведено открытое неконтролируемое исследование курсового применения препарата Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный ФГУП «НПО Микроген» Минздрава России. Секстафаг®

Пиобактериофаг поливалентный, раствор для приема внутрь местного и наружного применения, содержит стерильный фильтрат фаголизатов бактерий *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus* (*P. vulgaris*, *P. mirabilis*), *Pseudomonas aeruginosa*, энтеропатогенных *Escherichiacoli*, *Klebsiellapneumoniae*. Препарат обладает способностью специфически лизировать бактерии стафилококков, стрептококков, протей (мирабилис и вульгарис), синегнойной палочки, клебсиелл пневмонии, эшерихий коли (различных серогрупп).

В соответствии с инструкцией по использованию рекомендовано введение Секстафага, в том числе в суставную полость. Обычно после введения бактериофага в полости оставляют капиллярный дренаж, через который в течение нескольких дней повторно вводят бактериофаг. Нами разработан менее инвазивный способ лечения синовитов суставов [8]. Проведена открытая оценка в группах пациентов с синовитом сустава на фоне различных ревматоидных заболеваний с учетом исходного состояния.

Исследование проводилось в Лаборатории восстановительной медицины Центра новых медицинских технологий Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (протоколы № 14 от 20.01.2009 и № 16 от 14.04.2009). Протокол исследования соответствовал этическим стандартам в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом министерства РФ № 266 от 19.06.2003. Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Лечение проводили 89-ти пациентам, которым на основании данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) и рентгеновских снимков был выставлен диагноз I-III стадии остеоартроза тазобедренного сустава (коксартроз) согласно классификации Келлгрена (37 чел.) и/или асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК, 52 чел.). Возраст пациентов от 28 до 62 лет (средний возраст 42,6 года). У всех пациентов по данным УЗИ или МРТ был диагностирован односторонний, реже двухсторонний синовит ТБС. Лечение проводилось амбулаторно. Оценка состояния ТБС пациентов по УЗИ проводилась после каждой внутрисуставной инъекции.

Больные были включены в исследование при наличии всех критериев включения и отсутствии любых критериев исключения.

Критерии включения:

- наличие синовита в суставе, визуализация по УЗИ;
- уровень боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) не менее 30 мм;
- письменное «Информированное согласие» (после получения письменной и устной информации) каждого пациента до включения в исследование.

Критерии исключения:

- индивидуальная непереносимость препаратов бактериофагов, проявившаяся после 1-й или 2-й внутрисуставной инъекции;
- наличие психических заболеваний;
- нарушение в свертывающей системе крови и склонность к кровотечениям;
- сопутствующее заболевание в стадии декомпенсации.

Исследование проводилось в соответствии со следующим дизайном (табл. 1).

## Дизайн исследования

Этапы исследования	1-й день	1-я* ин.**	2-я ин.	3-я ин.	4-я ин.	5-я ин.
Включение больного в исследование (соответствие критериям исследования)	+	—	—	—	—	—
Подписание информированного согласия на проведение исследований	+	—	—	—	—	—
Забор крови и синовиальной жидкости на исследования (бак. посев)	+	—	—	—	—	—
Оценка болевого синдрома по ВАШ	+	+	+	+	+	+
УЗИ сустава	+	+	+	+	+	+
Начало лечебного периода	—	+	—	—	—	—
Окончание лечебного периода	—	—	+ (или 3-5 ин.)	—	—	+

*Примечание:* \* — 1-я инъекция Секстафага проводилась в некоторых случаях в день обращения к врачу, в соответствии с описанной ниже методикой, в случаях сильной боли, значительного воспаления в суставе (синовита) и визуальной оценке выпота; \*\* «ин.» — внутрисуставная инъекция Секстафага под контролем УЗИ (здесь и в других таблицах)

Лабораторные исследования выполнялись в двух точках (до лечения и через месяц после начала терапии Секстафагом):

- общий анализ крови, лейкоцитарная формула, скорость оседания эритроцитов (СОЭ);
- биохимический анализ крови (С-реактивный белок (СРБ), ревматоидный фактор);
- посев выпота на микрофлору.

Инструментальные методы УЗИ сустава проводились при каждом визите пациента к врачу: при проведении аспирации сустава и внутрисуставной инъекции, при контроле эффективности лечения синовита (уменьшение суставного выпота и оценка состояния синовиальной оболочки).

*Способ лечения и дозировка применяемого препарата.* Поставленная задача решалась тем, что проводилось лечение синовитов ТБС, включающее пункцию суставной полости под контролем УЗИ, аспирацию ее содержимого и введение в нее лечебного препарата. При этом в полость вводили биологический препарат Секстафаг®. Диагностическое УЗИ сустава выполнялось с использованием биопсийного датчика со стандартной стерильной одноразовой насадкой для проведения пункций.

Сначала проводили пункцию сустава и аспирацию содержимого. Для этого выбирали оптимальную трассу проведения иглы в полость сустава, эвакуировали содержимое, контролируя по УЗИ полноту извлечения. Затем, оставив иглу в полости кисты, заменяли шприц с удаленным содержимым на шприц с Секстафагом и осуществляли его введение в полость кисты в объеме несколько меньшем, чем объем извлеченного выпота. После удаления синовиального выпота и введения в суставную полость Секстафага обрабатывали кожные покровы антисептиком и наносили асептическую клеевую повязку. Бактериофаги оказывали выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие. Острая боль в области сустава проходила индивидуально, как правило,

в течение 3-24-х часов. Контроль за состоянием сустава после аспирации синовиального выпота осуществляют по УЗИ через 2-3 дня.

Манипуляция пунктирования сустава проводится из положения больного лежа на спине или на боку. Ультразвуковую навигацию выполняют, используя биопсийный датчик со стандартной стерильной одноразовой насадкой для проведения пункций. Для этого обрабатывают антисептиком кожные покровы, подлежащие внутрисуставной манипуляции, и наносят на них стерильный гель для эхоскопии.

В течение 2-3-х недель, в зависимости от состояния пациента, для закрепления противовоспалительной терапии проводят сеансы аспирации суставного выпота с введением Секстафага. Как правило, после каждого введения Секстафага объем синовиального выпота уменьшается.

Дополнительно в течение не менее двух недель проводили по 2-5 инъекций препарата Секстафаг® в суставную полость, через 3-4 дня.

Интраартикулярное лечение дополняли тем, что в течение трех недель пациенту назначали Секстафаг® перорально или ректально (микроклизмы в объеме до 3-5 мл) 2-3 раза в день. В осложненных случаях (хронический синовит) дополнительно назначают антибиотики коротким курсом в соответствии с данными посева на микрофлору синовиального выпота.

Критерием оценки эффективности являлось купирование явлений синовита, отсутствие болевого синдрома, контроль состояния сустава по УЗИ. Критерии оценки безопасности:

1. Объективные и субъективные ощущения пациентов на фоне проведения внутрисуставного введения Секстафага.
2. Данные лабораторных исследований и УЗИ-диагностики.

*Результаты и обсуждение.* Инфекционные поражения суставов часто встречаются в практике травматолога-ортопеда и ревматолога и представляют собой сложную проблему. Сложность заключается как в разнообразии патогенов, вызывающих септические синовиты, так и в многообразии клинического течения заболевания, особенно у пациентов с тяжелыми сопутствующими патологиями. Анализ полученных микробиологических данных показал, что у пациентов чаще высеваются *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, в большинстве случаев возбудителем являлась смешанная микрофлора. Для лечения бактериальных инфекций чаще всего используются антибиотики, однако они не всегда эффективны, например, у пациентов с РА, на фоне иммуносупрессивной терапии. Кроме того, лечение смешанных инфекций антибиотиками не всегда эффективно ввиду резистентности отдельных штаммов бактерий; при лечении инфекции, вызванной такими микроорганизмами, нет эффекта от терапии даже при использовании максимальных доз антибиотика. В представляемой работе нами проводилось лечение синовитов внутрисуставным введением бактериофагов. У 42-х пациентов (47 %) полное купирование синовита было достигнуто после 2-х введений Секстафага в полость сустава, у остальных пациентов — после 3-4-х, редко 5-ти внутрисуставных инъекций.

Таблица 2

**Влияние терапии Секстафагом на показатели боли по ВАШ (мм) в покое (показатели боли в движении больше зависят не от синовита, а от нарушения функций сустава, связанных с основным заболеванием)**

Характеристика пациентов	Период исследования			
	До 1-й ин.	2-я ин.	3-я ин.	4-я ин.
Пациенты с коксартрозом	64,1 ± 1,2	27,6 ± 1,5	17,6 ± 1,9	16,6 ± 1,7
Пациенты с асептическим некрозом ТБС	65,1 ± 1,8	30,6 ± 1,1	Явления синовита у пациентов с АНГБК в 88 % случаев купировали за 2 инъекции. Далее проводилось лечение по авторской методике [9, 10]	

С 2009 по 2014 год нами проводилось лечение больных с ранними стадиями АНГБК по авторским методикам с применением внутрисуставных инъекций под контролем УЗИ противовоспалительных и противоревматических препаратов в патологический очаг [9, 10]. После курса лечения всем пациентам проводили синовиальное протезирование с использованием вязкоупругих гиалуронатов [11]. По этой же авторской методике [11] проводилось синовиальное протезирование всем пациентам с ранними стадиями остеоартроза ТБС (коксартроза). Введение гиалуронатов и проведение курсов Перфторана не проводилось на воспаленном суставе, так как это могло бы привести к дополнительному воспалению в суставе, а потому на первой стадии все пациенты проходили лечение синовита ТБС. Проблема рецидивирующих синовитов существовала практически у всех пациентов с ранними стадиями коксартроза и АНГБК.

Внутрисуставная терапия бактериофагами приводит к стойкому положительному эффекту лечения. В сроки наблюдения около года наблюдали рецидив синовита у двух пациентов с РА и двух пациентов с подагрой, однако воспалительный процесс проявился незначительно и был купирован после однократного введения Секстафага.

В случае пациентов с АНГБК болевой синдром, как правило, обеспечивается нарушением структуры головки бедренной кости. Болевой синдром у пациентов с АНГБК снижался значительно, после проведения авторского курса лечения в/с инъекциями Перфторана с Димексидом [10]. У всех пациентов достоверно снижались показатели СОЭ и СРБ. У пациентов с РА на фоне терапии бактериофагами не происходило повышение ревматоидного фактора. Лечение бактериофагами проводилось на фоне терапии системными препаратами.

#### *Клинические примеры*

*Пример 1.* Пациентка П., 66 лет. Диагноз: двухсторонний коксартроз II степени. Обратилась с болью в ТБС, больше с правой стороны; пришла на прием, пользуясь тростью. По УЗИ подтвержден диагноз остеоартроз, осложненный синовитом справа. Проведена аспирация выпота из суставной полости правого ТБС под контролем УЗИ; объем выпота 2,0 мл. Проведено введение Секстафага объемом 1,5 мл. Боль в суставе уменьшилась через сутки после проведения первой процедуры. Процедура проводилась трижды, через 3 дня. Назначен жидкий поливалентный бактериофаг Секстафаг перорально 3 раза в день в течение 15-ти дней. Контроль результатов лечения через месяц. Рецидива синовита не наблюдалось.

*Пример 2.* Больная Т., 38 лет. Диагноз: ревматоидный артрит (РА), асептический некроз левой бедренной кости II стадии, синовит. Болевой синдром. Ранее проведено лечение: лазер на левый ТБС, № 15, магнитная импульсная терапия на левый ТБС № 15. Системная терапия Метипредом. Проведена аспирация содержимого под контролем УЗИ из суставной полости левого ТБС, выпот 2 мл. Затем введение Секстафага объемом 1,5 мл. Описанная процедура проводилась 4 раза. Добились полного купирования болевого синдрома и явления синовита. Дополнительный контроль состояния ТБС через месяц.

Рецидива синовита не наблюдалось. Далее проводили лечение АНГБК по способу [10].

### *Выводы*

1. Анализ результатов лечения показал, что введение Секстафага® Пиобактериофага поливалентного внутрисуставно под контролем УЗИ обладает гораздо более выраженным терапевтическим эффектом при синовитах ТБС инфекционной этиологии, чем стандартные подходы к лечению.
2. Разработанный метод лечения позволяет купировать воспалительный процесс проведением незначительного количества внутрисуставных инъекций при синовите ТБС у пациентов с ревматологическими заболеваниями, снизить дозу используемых антибиотиков, приводит к быстрому купированию болевого синдрома, вызванного воспалением и долгосрочному сохранению положительного эффекта лечения.

### *Список литературы*

1. Травматология и ортопедия : руководство для врачей. В 3-х т. / Под ред. Ю. Г. Шапошника. — М. : Медицина, 1997.
2. Олюнин Ю. А. Хронический синовит в ревматологии. Оценка активности и тактика лечения / Ю. А. Олюнин // Рус. мед. журн. — 2005. — Т. 13, № 8. — С. 548-551.
3. Олюнин Ю. А. Остеоартроз. Актуальные вопросы диагностики и лечения / Ю. А. Олюнин // Рус. мед. журн. — 2012. — Т. 20, № 7. — С. 385-388.
4. Тец В. В. Микроорганизмы и антибиотики. Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов / В. В. Тец. — СПб., 2006. — 128 с.
5. Key issues in phage therapy : a report of a dedicated workshop at the Viruses of Microbes II meeting / I. Huys [et al.] // Res. Microbiol. — 2013. — Vol. 164, N 7. — P. 806-810.
6. Содержание про- и противовоспалительных цитокинов в организме мышей после введения препарата бактериофага *Staphylococcus aureus* / Т. О. Филиппова [и др.] // Мікробіологія і біотехнологія. — 2010. — № 4. — С. 58-65.
7. Hartrick C. T. Increased production of nitric oxide stimulated by interferon- $\gamma$  from peripheral blood monocytes in patients with complex regional pain syndrome / C. T. Hartrick // Neuroscience Lett. — 2002. — Vol. 323. — P. 75-77.
8. Заявка на изобретение № 2013153574 РФ. Способ лечения синовитов и/или синовиальных кист / Шушарин А. Г., Половинка М. П. ; приоритет от 05.12.2013.
9. Патент № 2426564 РФ. Способ лечения асептического некроза головки бедренной кости / Шушарин А. Г., Шевела А. И., Куликов В. Г., Морозов В. В., Махотин А. А. ; опубл. 20.08.2011, Бюл. № 23.
10. Патент № 2487736 РФ. Способ лечения асептического некроза головки бедренной кости / Шушарин А. Г., Половинка М. П., Морозов В. В. ; опубл. 20.07.2013, Бюл. № 20.
11. Патент № 2396961 РФ. Способ лечения коксартроза / Шушарин А. Г., Куликов В. Г., Махотин А. А., Шевела А. И. ; опубл. 20.08.2010, Бюл. № 23.

# APPLICATION OF BACTERIOPHAGES AT TREATMENT OF SYNOVITIS AT PATIENTS WITH EARLY STAGES OF COXARTHROSIS AND ASEPTIC NECROSIS OF FEMORAL HEAD

*A. G. Shusharin*

*FSBHE «Institute of chemical biology and fundamental medicine» SB RAS (Novosibirsk)*

Research objective is to estimate clinical efficiency and safety of intrasynovial introduction under US control of preparations of bacteriophages at treatment of synovites of a hip joint of an infectious etiology at patients with various rheumatological pathologies in the anamnesis. Treatment was carried out to 89 patients with the diagnosis by a coxarthrosis and/or an aseptic necrosis femoral head. At all patients there was observed unilateral, the bilateral synovitis of a hip joint more rarely. The analysis of results of treatment showed that introduction of bacteriophages intrasynovially under the US control of has much more expressed therapeutic effect at synovites of a hip joint of an infectious etiology, than standard approaches to treatment.

**Keywords:** bacteriophages, coxarthrosis, aseptic necrosis of femoral head, synovitis, intrasynovial injections under control of US.

---

## **About authors:**

**Shusharin Alexey Gennadevich** — candidate of medical science, assistant professor, head of recovery medicine laboratory at FSBHE «Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences», e-mail: shurin54@yandex.ru

## **List of the Literature:**

1. Traumatology and orthopedics : guidance for doctors. In 3 Vol. / Under the editorship of Y. G. Shaposhnik. — M. : Medicine, 1997.
2. Olyunin Y. A. Chronical synovitis in rheumatology. Assessment of activity and tactics of treatment / Y. A. Olyunin // Russian medical journal. — 2005. — Vol. 13, N 8. — P. 548-551.
3. Olyunin Y. A. Osteoarthrosis. Topical issues of diagnostics and treatment / Y. A. Olyunin // Russian medical journal. — 2012. — Vol. 20, N 7. — P. 385-388.
4. Tets V. V. Microorganisms and antibiotics. Infections of a skin, soft tissues, bones and joints / V. V. Tets. — SPb., 2006. — 128 P.
5. Key issues in phage therapy: report of a dedicated workshop at the Viruses of Microbes II meeting / I. Huys [et al.] // Res. Microbiol. — 2013. — Vol. 164, N 7. — P. 806-810.
6. The contents of pro- and antiinflammatory cytokines in organism of mice after introduction of preparation of bacteriophage of Staphylococcus aureus / T. O. Filippova [et al.] //

- Microbiology and biotechnology. — 2010. — N 4. — P. 58-65.
7. Hartrick C. T. Increased production of nitric oxide stimulated by interferon- $\gamma$  from peripheral blood monocytes in patients with complex regional pain syndrome / C. T. Hartrick//Neuroscience Lett. — 2002. — Vol. 323. — P. 75-77.
  8. Application for the invention N 2013153574 of the Russian Federation. Method treatment of synovites and/or synovial Cysts / Shusharin A. G., Polovinka M. P. ; priority of 05.12.2013.
  9. Patent N 2426564 Russian Federation. Method of treatment of an aseptic necrosis of femoral head / Shusharin A. G., Shevela A. I., Kulikov V. G., Morozov V. V., Makhotin A. A. ; publ. 20.08.2011, Bulletin N 23.
  10. Patent N 2487736 Russian Federation. Method of treatment of an aseptic necrosis of femoral head / Shusharin A. G., Polovinka M. P., Morozov V. V. ; publ. 20.07.2013, Bulletin N 20.
  11. Patent N 2396961 Russian Federation. Method of treatment Coxarthrosis / Shusharin A. G., Kulikov V. G., Makhotin A. A., Shevela A. I. ; publ. 20.08.2010, Bulletin N 23.