

Міністерство охорони здоров'я України
Київський науково-дослідний інститут епідеміології
і інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського.

На правах рукопису.

ЖАДІНСЬКИЙ Микола Васильович

Мікробіологічні й патогенетичні аспекти підвищення
ефективності лікування гнійної хірургічної інфекції
/Експериментальне дослідження/

/14.02.05 – мікробіологія/

А в т о р е ф е р а т

дисертації на здобуття вченого ступеня
доктора медичних наук

Київ - 1996 р.



00740253 (L)

Дисертація у вигляді рукопису

Робота виконана в Донецькому державному медичному університеті ім. М.Горького.

Науковий консультант: Заслужений діяч науки України, доктор медичних наук, професор Г.П.КОНДРАТЕНКО.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
БЕРНАСОВСЬКА Є.П.

- доктор медичних наук, професор
ТИШКО О.Г.

- доктор медичних наук, професор
ДАЦЕНКО Б.М.

Провідна організація - Харківський науково-дослідний інститут мікробіології й імунології ім. І.І. Мечнікова.

Захист відбудеться " 9 " апреля 1996 р. в _____ годин на засіданні Спеціалізованої Ради Д.50.22.02 при Київському науково-дослідному інституті епідеміології й інфекційних хвороб ім. Л.В.Грошавєвського (252038, м.Київ, Спуск Протасів Яр, 4).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Київського НДІ епідеміології й інфекційних хвороб ім. Л.В.Грошавєвського.

Автореферат розісланий " 1 " МАРТА 1996 р.

ЛНБ ім. В. Стефаніка
АН України

Вчений секретар

Спеціалізованої Ради

к.м.н. Л.С. Красик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ.

Актуальність проблеми. Проблема лікування гнійних ран до теперішнього часу зберігає свою актуальність, яка визначається постійним збільшенням числа хворих з гнійно-запальними захворюваннями і післяопераційними ускладненнями, а також незадовільними результатами їх лікування у сучасних умовах (С.А. Паєвський, 1988; Р.В. Тоне із співавт., 1988; М.І. Кузін, Б.М. Костюченко, 1990; М.М. Каншін, 1991; С. Garcia, 1986).

За даними деяких клінік відсоток хворих з ГЗЗ і нагноєннями після оперативних втручань сягає 10,3 - 62,7 (В.І. Стручков із співавт., 1984; А.М. Гончар із співавт., 1988; А.Н. Кавкало із співавт., 1988; А.Е. Ehlund, 1987).

Застосування антибіотиків призвело до зміни видового складу мікрофлори гнійних ран і вразливості її до цих препаратів, що різко знизило ефективність лікування. Подовжились строки госпіталізації, підвищилась частота септичних ускладнень. Гнійні ускладнення з'являються причиною смерті половини хворих, які вмирають після операцій. Боротися з рановою інфекцією стало так само важко, як і в доантибіотичну еру (М.І. Кузін, Б.М. Костюченко, 1990; Д.Д. Меньшиков із співавт., 1990; Е.А. Петросян із співавт., 1991; S. Popkirov із співавт., 1984).

Важливою є й економічна сторона проблеми. У стаціонарах і поліклініках країни лікуються сотні тисяч хворих з хірургічною інфекцією, і на їх утримання і лікування витрачаються величезні кошти. Соціально-економічна значимість проблеми зростає у зв'язку із розширенням обсягу оперативних втручань, застосуванням у хірургії технічних засобів: катетерів, дренажів, протезів, тощо.

Прогрес у лікуванні гнійних ран може бути досягнутий тільки завдяки кооперації досліджень, які проводяться спеціалістами різного профілю. Потрібна науково обгрунтована методика лікування, що враховує процеси заживлення гнійних ран і використовує природні захисні механізми організму. Однак ці процеси і механізми недостатньо добре вивчені. Потребують уточнення, зокрема, мікробіологічні й патогенетичні аспекти гнійного ранового процесу.

Мета роботи. Вивчити механізми виникнення, перебігу, заживлення гнійних ран і на їх основі розробити спосіб лікування, який забезпечує скорочення строків заживлення.

Задачі роботи.

1. Інтенсифікувати процеси очищення гнійної рани від мікробів і загиблих клітин.

1.1. Установити ступінь участі мікробів у виникненні і перебігу гнійного запалення.

1.2. Розробити на тваринах модель негнійної і гнійної рани.

1.3. Установити нові фактори і механізми, які сприяють інфікуванню вогнища ушкоджених тканин.

1.4. Вивчити вплив прогресуючого ацидозу на життєздатність мікроорганізмів і лейкоцитів у гнійній рані.

1.5. Розробити методичку одержання і використання бактерицидних речовин і ферментів фагоцитів.

1.6. Апробувати одержуваний з лейкоцитів засіб з антимікробною, некролітичною дією в експериментальній гнійній рані.

2. Прискорити процеси регенерації в рані.

2.1. Установити механізми появи в рані клітин фібробластичного ряду.

2.2. Розробити методичні прийоми, які прискорять утворення грануляційної тканини і вивчити їх ефективність в експериментальній гнійній рані.

3. Підготувати рекомендації хірургам по використанні антибіотиків, як допоміжного засобу для придушення життєдіяльності мікробів у гнійному вогнищі.

3.1. Удосконалити мікробіологічну діагностику гнійної хірургічної інфекції.

3.2. Вивчити видовий склад мікробів у ранах при окремих гнійно-запальвальних захворюваннях, їх антибіотикограму і вразливість до комбінацій препаратів.

Наукова новизна роботи.

1. Уперше встановлено, що основопологаючою причиною нагноєння ран з'являється відсутність трансформації нейтрофілів, які увійшли в рану, у клітини з'єднувальної тканини; мікроби і загиблі тканини - найважливіші фактори, які притягують нейтрофіли у рану і сприяють утворенню гною.

2. Показано, що поряд з ендогенним і екзогенним шляхами інфікування ушкоджених тканин існує і так званий екзо-ендогенний, по якому мікроби із зовнішнього середовища потрапляють у верхні дихальні шляхи, далі - в кров, а потім - в рану.

3. Показано, що в інфікуванні ран можуть приймати участь альвеолярні макрофаги, які, мігруючи у вогнище ушкоджених тканин, приносять у нього мікробів внаслідок незавершеного фагоцитозу.

4. Установлено, що високі концентрації водневих іонів, які реєструються в гнійних ранах, не з'являються згубними для мікробів, але згубні для фагоцитів-макрофагів, без яких неможливе не тільки очищення, але й заживлення рани.

5. З урахуванням одержаних в експерименті даних побудована

оригінальна система "Запалювальний процес і регенерація в гнійній рані" у вигляді схеми, яка розкриває механізми, що відбуваються при її заживленні.

6. Уперше показана можливість використання комплексу лізосомальних ферментів і бактерицидних речовин макрофагів для прискорення очищення ран від мікроорганізмів і загиблих тканин.

7. *In vitro* визначені фактори, які сприяють трансформації нейтрофілів у моноядерні клітини; доведено перспективність їх використання для прискорення утворення в рані грануляційної тканини.

8. Удосконалене метод мікробіологічної діагностики гнійно-запалювальних захворювань (галузева раціоналізаторська пропозиція МОЗ України, № 1178).

Практична значимість роботи. За результатами проведених експериментальних досліджень для використання в умовах клініки було запропоновано новий засіб лікування гнійних ран, який забезпечує скорочення строків їх заживлення.

При розробці нових засобів лікування, а також у педагогічному процесі при підготовці лікарів хірургічного профілю рекомендовано використовувати побудовану систему "Запалювальний процес і регенерація в гнійній рані".

Одержані в роботі результати досліджень по інфікуванню ран через верхні дихальні шляхи відкривають нові можливості у розробці більш ефективних запобіжних заходів проти проникнення мікробів, у тому числі госпітальних штамів, у рану. Розроблена адекватна і легковідтворювана модель гнійної рани на щурах, яка забезпечує підвищення вірогідності експериментальних досліджень по вивченню механізмів перебігу гнійного ранового процесу.

Удосконалений метод діагностики гнійно-запалювальних захворювань і спосіб визначення кількості мікробів у рановому ексудаті дозволяє підвищити результативність і вірогідність бактеріологічних досліджень.

У процесі виконання роботи створено 8 винаходів, які можуть бути використані в експериментальній і клінічній практиці.

Положення, що виносяться на захист.

1. Основоположню причиною нагноєння ран з'являється відсутність трансформації нейтрофілів, які вийшли в рану, у клітини з'єднувальної тканини, а мікроби і загиблі тканини - це найважливіші фактори, що призводять до накопичування у рані нейтрофілів та продуктів їх розпаду і тим самим сприяють утворенню гною.
2. Поряд з ендogenous і екзогенними шляхами інфікування уражених тканин існує і так званий екзо-ендогенний шлях, яким мікроби із зовнішнього середовища потрапляють у верхні дихальні шляхи, далі - в кров, а потім - у рану.
3. В інфікуванні ран можуть приймати участь альвеолярні макрофаги, які, захоплюючи мікроби у верхніх дихальних шляхах і мігруючи у вогнище запалення, приносять в нього мікробів внаслідок незавершеного фагоцитозу.
4. Біологічний зміст прогресуючого ацидозу, який закономірно характеризує рановий процес, не може полягати в придушенні життєдіяльності мікробів у рані: високі концентрації водневих іонів (рН 5,6-6,0), які реєструються у гнійних ранах, не з'являються згубними для мікроорганізмів, але згубні для фагоцитів - макрофагів, без яких неможливе не тільки очищення, але й заживлення рани.
5. Схеми "Запалювальний процес і регенерація в гнійній рані".

створена з використанням системного аналізу і нових даних, які торкаються мікробіології й патогенезу ранових процесів, допомагає розкрити механізми виникнення, перебігу і заживлення гнійних ран.

6. Розроблено новий засіб лікування гнійних ран, який використовує природні захисні механізми організму, за яким у першу фазу ранового процесу вводять комплекс лізосомальних бактерицидних речовин і ферментів макрофагів для прискорення очищення рани від мікробів і загиблих тканин, а в другу - дезінтегровану аутолейкомасу і середовище 199 з аутосироваткою для прискорення регенерації.

7. Для додаткового придушення мікробів в гнійних ранах хворих із абсцесами, маститами, емпіємами плеври доцільно, до визначення їх антибіотикограми, використовувати комбінацію гентаміцину з рифампіцином.

Упровадження результатів роботи. Результати досліджень упроваджено в роботу хірургічних відділень лікарень NN 16, 21 м.Донецька, лікарні N2 м.Маріуполя, в роботу кафедр мікробіології Донецького, Кримського, Тернопільського, Харківського медичних інститутів, Дзержинської міської СЕС.

Матеріали дисертації використовуються в педагогічному процесі при викладанні курсу мікробіології, імунології на кафедрах мікробіології Донецького, Чернівецького, Івано-Франківського медінститутів, при вивченні розділу "Хірургія гнійно-септичних захворювань" на кафедрах госпітальної хірургії №1 і №2, на кафедрі хірургії ФУД Донецького медичного інституту.

Матеріали дисертаційної роботи використано при описуванні авторських свідоцтв N956557 "Спосіб виготовлення агарових пластин для мікробіологічних досліджень", N1572542

"Спосіб лікування абсцесу м'яких тканин",
№1063394 "Приладдя до пристрою для взяття біологічних проб",
№1237705 "Камера для культивування клітин", №1500275
"Троакар", №1803130 "Екссудатоприймач", патенту Російської
Федерації №2016889 "Спосіб моделювання раневого процесу".

Апробація роботи. Дисертаційна робота була обговорена на розширеному засіданні кафедр мікробіології, епідеміології, інфекційних хвороб, хірургічних хвороб, курсу епідеміології ФУА Донецького державного медичного інституту ім.М.Горького 14 квітня 1994 року. Крім того, основні положення роботи доповідано:

- на засіданні об'єднаного пленуму наукової ради з мікробіології АМН СРСР сумісно із проблемними комісіями ради "Медична мікробіологія", "Стандартизація медичних біологічних препаратів для профілактики і діагностики інфекційних хвороб людини" і науковою радою з епідеміології, паразитарних і інфекційних захворювань АМН СРСР, Чернівці, 1984 рік;
- на засіданні Першого симпозіуму "Молекулярні механізми системно-антисистемної регуляції функцій в нормі і патології", Київ, 1985 рік;
- на засіданні обласної науково-практичної конференції мікробіологів, епідеміологів та паразитологів з проблем питань боротьби з інфекційними і паразитарними хворобами, Донецьк, 1987 рік;
- на VII з'їзді Українського мікробіологічного товариства, Чернівці, 1989 рік;
- на засіданнях обласного товариства хірургів, Донецьк, 1993, 1994 роки.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 29

робіт, зареєстровано 8 винаходів, 3 галузеві раціоналіза-
торські пропозиції.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на
234 сторінках машинописного тексту і складається із вступу,
3 глав огляду літератури, 10 глав власних досліджень,
обговорення одержаних результатів, висновків, списку
літератури. Одержані результати ілюстровані 19 таблицями
і 59 малюнками. Список цитованої літератури містить 412
найменувань, з них 135 зарубіжних.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ.

Методологія, матеріали і методи дослідження. Відповідно
до поставлених задач дослідження проведено у різних
серіях - *in vitro* й *in vivo*. У кожній із серій
використовувались різні методики. Тому в даному розділі
описано загальні методичні підходи, а необхідна конкретизація
дана при викладі результатів дослідження.

Експерименти виконано на 283 тваринах - 172 щурах,
100 білих мишах, 11 собаках.

Для з'ясування ролі мікробів в утворенні гною і
вивчення деяких сторін патогенезу ранового процесу було
поставлено досліди на 89 безпородних щурах- самцях
масою 190-215 г. Рани нанесено шляхом висічення
в міжлепатковій області шкіри з підшкірною клітковиною
площиною 300 мм кв. Інфікування здійснювалось добовою
культурою *S. aureus* 209. Додаткове травмування тканин
рани здійснювалось накладанням на поверхню рани
марлевої салфетки, просякнутої 10% розчином CaCl_2 .

Реакції клітин при раневих процесах вивчали в динаміці

на моделях ран з моменту їх нанесення до заживлення по мазках-відбитках, узятих за методикою Покровської М.П. і Макарова М.С. в модифікації Штейнберга Д.М. Всього вивчено 1245 мазків-відбитків.

Бактеріологічний контроль за перебігом гнійного раневого процесу заключався у визначенні видової належності виділених із гною мікробів і їх кількості. Кількість мікроорганізмів у 1 мл раневого ексудату визначали вдосконаленим способом, за яким ексудат з раневої поверхні відбирався стерильними стандартними дисками, усотупченими в себе 0,01 мл раневого секрету.

Зміни, які відбуваються з нейтрофілами, вивчалися і в культурі клітин. Клітинну завесь нейтрофілів одержували від собак шляхом промивання черевної порожнини розчином Хенкса через 6-8 годин після введення в неї 20 мл м'ясо-пептонного бульйону. Концентрацію клітин доводили до 600-800 тис. в 1 мл, розливали по 1 мл в пеніцилінові флакончики із шматочком покривного скла на дні, закривали гумовими пробками і поміщали в термостат при 37° С на 2 години. Нейтрофіли, які осіли на склі, культивували в середовищі 199 з 30% бичачої сироватки, яку вливали у флакончик замість видаленої рідини. В окремих серіях дослідів вивчався вплив на культуру нейтрофілів ряду факторів: рН середовища, температури, антибіотиків, аутосироваток. Культивування нейтрофілів продовжувалось протягом 3 діб. У строкі, визначені задачею дослідів, із культур готували препарати, фарбували по Романовському. Всього виготовлено і вивчено под мікроскопом 367 препаратів культур лейкоцитів.

Вивчення можливості проникнення мікробів у вогнище

ушкоджених тканин через неушкоджені дихальні шляхи і з'ясування механізму такого інфікування проводилося у дослідях на 100 мишах і 21 щурі. Тваринам у міжлопатковій області наносили ушкодження, яке надійно захищало від потрапляння в нього мікробів безпосередньо зовні, а потім напийали в дихальні шляхи мікроорганізми (*S.aureus*, *Ps.aeruginosa*). Для встановлення ідентичності мікробів, якими проводили інфікування тварин, і тими, які виділялись в подальшому з вогнища зруйнованих тканин, визначали їх вид, біологічні властивості і антибіотикограму.

Антимікробна і цитотоксична дія тих величин рН, які можуть мати місце у вогнищі гнійного запалення, перевірялась *in vitro* у середовищі 199, підкисленому молочною кислотою. В такі середовища, які мали різні концентрації водневих іонів, вміщували однакову кількість мікроорганізмів (*S.aureus* 209), інкубували в термостаті при температурі 37°C і періодично на протязі доби робили висівання на щільне поживне середовище (МПА) з подальшим підрахуванням числа колоній, які вирости. рН поживних середовищ визначали рН-метром лабораторним (рН 121).

Цитотоксична дія кислої реакції середовища перевірялась щодо культури альвеолярних макрофагів.

Макрофаги для вивчення в експерименті, а також для використання з лікувальною метою одержували від свиней. На м'ясокомбінаті після забою тварини видобували серцево-легеневий комплекс. Через трубку, вставлену у вільний край трахеї, легені заповнювали розчином Хенкса і після 5-хвилинного масажування легені клітинну завесь збирали в стерильний флакон. Клітини відмивали шляхом двохкратного центрифугування у розчині Хенкса, готували завесь у

концентрації 600-800 тис. макрофагів/мл. Одержані макрофаги культивували в пробірках з покритим склом й у винайдених нами камерах (а.с. №237705), що дозволяють здійснювати одномоментне інкубування великого числа культур клітин у строго ідентичних асептичних умовах.

Токсичний вплив гентаміцину на культуру макрофагів вивчався після 24-годинного культивування цих клітин у поживному середовищі із додаванням певних концентрацій антибіотика. Про цитотоксичність судили по змінах морфології макрофагів і на основі підрахунку числа клітин, які залишилися на склі після добового впливу антибіотиків. Відсоток відпалих клітин знаходили за формулою:

Ак - Ад

$$K = \frac{Ak - Ad}{Ak} * 100\%$$

де : Ак - кількість клітин на склі в одному полі зору в контролі, Ад - кількість клітин на склі в одному полі зору в досліді

Для приготування лізату макрофагів середовище із клітинами піддавалося 10-кратному замороженню і відтаванню з наступним центрифугуванням при 3000 об/хв. протягом 30 хвилин і звільненням від осадка.

Ефективність лізату, як і запропонованого способу лікування гнійних ран в цілому, перевірялась в експерименті на 54 щурах із моделлю гнійної рани.

З метою вдосконалення мікробіологічної діагностики гнійно-запальвальних захворювань і вибору антибіотиків для підсилення антимікробного ефекту при використанні розробленого способу в клініці проведено 420 бактеріологічних досліджень гною з ран, які утворились

після розтину патологічного вогнища 242 хворих з емпіємами плеври, абсцесами м'яких тканин, маститами. При цьому, поряд із застосуванням загальноприйнятих середовищ, використовувалось середовище 199. Усі виділені штами ідентифіковані до виду і вивчені на вразливість до антибіотиків методом серійних розведень, методом дисків. Активність комбінацій антибіотиків оцінювали шляхом використання методу "шахової дошки", який передбачає створення варіюючих концентрацій антибіотиків у суміші. Ці концентрації були еквівалентні, більші або менші ніж мінімальні придушючі зростання мікробів концентрації (МПК) кожного з компонентів сполучення. Характер взаємодії у сполученнях оцінювали за параметром ФІК - індексу за формулою :

$$\text{ФІК - індекс} = \frac{\text{МПК А в комбінації}}{\text{МПК А в окремісті}} + \frac{\text{МПК Б в комбінації}}{\text{МПК Б в окремісті}}$$

де А і Б - компоненти комбінації. При величині ФІК індексу, яка дорівнює 0,5 - 0,75 і менша, взаємодія антибіотиків оцінювали як синергічну; при ФІК - індексі, який дорівнює 0,75 - 1 - як адитивну; при індексі, який дорівнює 1 - 2 - як індиферентну; при більшому, ніж 2,- як антагоністичну.

При постановці і рішенні наукових задач, складанні схеми "Запалювальний процес і регенерація в гнійній рані" використано системний аналіз.

При рішенні винахідницьких задач застосовувалась теорія рішення винахідницьких задач розроблена

Г.С.Алтышуллером (1989) і комп'ютерна програма "ИРЗАПРИМ", розроблена у МП "Еврика" (м.Донецьк).

При статистичній обробці одержаних результатів використовувались як параметричні, так і непараметричні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

З'ясування ролі мікробів в утворенні гною. Розробка способів моделювання і дослідження негнійних і гнійних ран в експерименті. Для досягнення поставленої у роботі мети необхідно було встановити ступінь участі мікробів у виникненні, перебігу гнійного запалення і змодельвати рани на щурах. Вивчення літератури показало, що створити модель гнійної рани у цих тварин складно, рани не завжди нагноються навіть при введенні великих кількостей високовірулентних штамів мікробів (А.В.Шакіров із спіавт., 1979; Б.С.Гранов із спіавт., 1985). Щоб розібратися у даній проблемній ситуації, було поставлено досліди. 54 щури розподілені на 4 основні групи. Тваринам 1-ої групи наносили рану з мінімальним ушкодженням оточуючих рану тканин. Залежно від дози патогенних стафілококів (10^9 , 10^7 , 10^5), які вносились у рану щурів цієї групи було розподілено на 3 підгрупи. Тваринам 2-ої групи з такою ж раню ранюю поверхню не інфікували. Щурам 3-ої групи тканини додатково травмували шляхом накладання на рану марлевої салфетки з 10% розчином $CaCl_2$ й інфікували малою кількістю *S.aureus* (10^5). Тваринам 4-ої групи після додаткового травмування тканин мікробів до ран не вносили.

Спостереження за перебігом раневого процесу показало,

що внесення до рани з малим обсягом ушкоджених тканин навіть величезних кількостей патогенного стафілококу не сприяє гноєутворенню.

— Наявність у рані тільки додатково травмованих тканин призводить до утворення гною. Він був відмічений у всіх 12 щурів, які входили до 4-ої групи.

Патогенні стафілококи, внесені в додатково ушкоджені рани, підсилювали запальну реакцію. Так, рани щурів 3-ої групи містили значно більшу кількість гнійного відокремлюваного і очищались від нього на 1-2 доби пізніше, ніж у тварин 4-ої групи.

У подальших дослідженнях ми використовували модель гнійної рани, одержану шляхом додаткового травмування тканин рани й інфікування їх малою кількістю мікроорганізмів (10^5). Вона легко відтворювана, має яскраво виявлену запальну реакцію і найбільш адекватна аналогічній патології у людини.

Виконані нами експерименти на тваринах дозволили піддати сумніву виключну роль мікроорганізмів у нагноєнні. Нагноєння можливе і без мікробів, якщо в рані наявний великий обсяг девіталізованих тканин.

На користь такого висновку і добре доведений факт репродукування стерильного гнійника введенням скіпідару (С.А. Шалімов із співавт., 1989).

Оскільки гній може утворюватись і без мікробів, ми поставили перед собою два питання:

- 1) чи правильно буде вважати їх причиною?
- 2) що з'являється безпосередньою причиною гноєутворення?

Для відповіді на ці запитання важливими є такі спостереження.

1. При різкому зниженні кількості нейтрофілів у крові і при природженому агранулоцитозі гнійне вогнище ніколи не утворюється, навіть коли мікроби у великій кількості потрапляють у тканини (Г.Бундму, Б.Шневайс, 1981).

2. В процесі еволюції нагноєння починає визначатися лише у тих тварин, в яких уже з'явилися судини і визначається феномен еміграції з них лейкоцитів (К.Віллі, 1966).

3. У гною на долю тканинних клітин припадає всього 0,16% всіх гнійних телець (В.В.Воронін, 1959).

Враховуючи наведений фактичний матеріал, можна погодитися з В.І.Давидовським, який писав, що причину нагноєння треба шукати в фізіології організму, а не в фізіології мікроба.

Все це, а також результати експериментів по вивченню реакції клітин при раневих процесах (про що буде сказано нижче) дозволило нам зробити висновок про те, що мікроби, як і загиблі тканини, з'являються важливими факторами, які залучають нейтрофілів у рану і сприяють утворенню гною, але не завжди причиною цього ускладнення. Безпосередня причина - відсутність трансформації вступаючих до рани нейтрофілів в клітини з'єднувальної тканини, що призводить до локального накопичення продуктів розпаду гранулоцитів.

Одержані дані, зроблені висновки важливі у плані розробки більш ефективних способів лікування гнійних ран. Із сказаного вище витікає: одного навіть повного знищення мікроорганізмів в рані явно недостатньо. Необхідно якнайшвидше усунути або нейтралізувати й розруйновати тканини, щоб вони перестали бути подразником, який привертає лейкоцитів.

З метою одержання більш повної інформації про клітинну реакцію при негнійному рановому процесі, без знання якої важко розібратися в механізмах виникнення й заживлення гнійної рани, нами розроблено спосіб моделювання ранового процесу (патент Російської Федерації N 2016889). Можливість впливати на швидкість перебігу ранового процесу, яка виникла із створенням цього способу, дозволила нам більш детально вивчити клітинні механізми патогенезу запалення і регенерації, опис яких подається у наступних розділах.

Визначення шляхів інфікування ран госпітальними штамами мікроорганізмів. Оскільки мікроби, особливо госпітальні штами, різко ускладнюють перебіг ранового процесу, у даній роботі була поставлена задача з'ясувати можливі шляхи потрапляння мікроорганізмів до рани, знання яких може сприяти розробці ефективних заходів з попередження вторинного інфікування її.

Всіма визнається екзогенний шлях, тобто коли мікроби із зовнішнього середовища потрапляють безпосередньо у рановий дефект, і ендогенний, коли вони мігрують із гнійного вогнища, наявного в організмі до виникнення рани. Але навіть при надійному захисті рани від попадання в неї мікробів із зовнішнього середовища, при відсутності гнійного вогнища в організмі, мікроби все ж з'являються у вогнищі зруйнованих тканин.

Ми висловили припущення про можливість потрапляння мікробів у вогнище ушкоджених тканин через верхні дихальні шляхи. Для з'ясування цього були проведені експерименти на мишах. У шлупаткову область внутрішньом'язово вводили 10% розчин $CaCl_2$ з метою утворення вогнища зруйнованих клітин. Ранки закльовали. Одній групі тварин напильовали *S. aureus*,

другія - *Ps.aeruginosa*. Всього у різних серіях було 100 мишей.

У всіх 40 мишей, яким напилували штами *S.aureus*, спостерігалася запалювальна реакція в області введення $CaCl_2$. При бактеріальному дослідженні крові і біоптату з рани у 32 мишей цієї групи були виявлені *S.aureus*, ідентичні за своїми біологічними якостями напилуваним. Кров 27 тварин була інфікована вже у перші 3 години після напилення. У цілому визначалась тенденція до збільшення кількості напилуваних мікроорганізмів у крові в строки до 24 годин і зниження у наступні строки.

Важливо було з'ясувати, що відбувається з напилуваними мікробами в крові, коли немає вогнища зруйнованих тканин. Групі з 10 мишей виконували напилування патогенних штамів стафілококу без введення хлористого кальцію. За такої постановки досліду напилуваний штам виявляли в крові у вигляді поодиноких клітин через 1,3,6 годин і не висівали зовсім через 24,48 годин.

У контролі, де 10 мишам культуру не напилували, патогенних стафілококів ні в крові, ні в тканинах після введення хлористого кальцію не було виявлено.

У випадку використання для напилення штаму *Ps.aeruginosa* спостерігалась подібна картина.

Таким чином, нами показано, що при виключенні попадання мікроорганізмів у тканини екзогенним шляхом і ендогенним, інфікування можливе по так званому екзо-ендогенному шляху: зовнішнє середовище --> верхні дихальні шляхи --> кров --> вогнище ушкоджених тканин. Якщо такого вогнища немає, мікроорганізми, просякнувши у кров, з часом знищуються і загивають. При наявності

ушкоджених тканин останні затримуються тут і сприяють нагноєнню.

Нам уявлялось важливим одержати відповідь на питання: як мікрорганізми потрапляють у кров і далі у вогнище? Самі? Або ж їх переносять лейкоцити легень?

Для визначення цього поставили такі досліди. Щуру ввели підшкірно в міжлопаткову область 10% розчин CaCl_2 . Через 3 години нанесли L-образний надріз, кожний лоскут відсепарували і під нього вклали покрівне скло, наклали шви. Покрівне скло у даному випадку виступало і як чужорідне тіло, яке залучало лейкоцити, і як основа для прикріплення макрофагів, які підлягали вивченню. Ділянку з раню надійно загерметизували. Щура помістили в коробці, куди подавали через розпилювальну трубку вугільний пил з мікробами *S. aureus*, які мали плазмокоагулюючу і лецитиназну активність, і певну антибіотикограму.

Через 24 години тварину забили ефіром, вияняли покрівне скло із клітинами, пофарбували по Романовському, промікроскопували. Серед 200 переглянутих у препараті лейкоцитів 12 були мічені. З них тільки з мікробами - 6, з мікробами і вуглем - 4, тільки з вуглем - 2.

Паралельно із виготовленням препарату виконувалось і бактеріологічне дослідження вмісту вогнища зруйнованих тканин. З рани було висіяно мікроби, ідентичні напилшваним.

Для спростування припущення про те, що мікроби і часточки вугля самі проникають у вогнище, а тут фагоцитуються макрофагами, ми провели додаткові експерименти на 20 щурах. Придушення преднізолоном (0.5 мг в/м) міграції макрофагів у вогнище ушкоджених тканин призводило до того, що в ньому не було виявлено

ні напилшваних мікробів, ні часточок вугля.

Одержані результати узгоджуються із даними ряду досліджень, які вказують на те, що макрофаги, у тому числі альвеолярні, здатні виходити в кров, мігрувати з органа в орган, що певні порції їх можуть поступати у вогнище запалення (І.Я.Учитель, 1976; А.М.Маянський, Д.М.Маянський, 1989; R.Furth, 1980), що лейкоцити можуть бути засобом транспорту і розповсюдження мікробів по організму (П.М.Буграсов, С.М.Рум'янцев, 1985; S.Bhaskar із співавт., 1971).

Вивчення впливу рН-середовища на життєздатність мікроорганізмів і лейкоцитів. Відомо, що вміст вогнищеваного запалення набуває більш кислої реакції, ніж нормальне клітинне середовище. рН знижується до 6,0-5,6 (М.Ф.Мазурик із співавт., 1986; І.А.Єршкін із співавт., 1989; I.Linder, 1982). Деякі автори (А.Полікар, 1989; С.С.Фейгельман, 1988 та інші) розглядають ацидоз як захисну реакцію організму, спрямовану на придушення мікробів.

Перед тим, як побудувати розгорнуту систему "Запалювальний процес і регенерація в гнійній рані" і визначитися у виборі антимікробних та інших спрямованих впливів на той чи інший елемент системи, здатних скоротити строки заживлення ран, нам необхідно було це підтвердити або відкинути.

Ми поставили перед собою задачу з'ясувати: чи здатні ті концентрації водневих іонів, які можуть бути у гнійному вогнищі, проявляти антибактеріальну дію і як вони впливають на фагоцитарні клітини.

Вивчення впливу різних величин рН на культуру стафілокока (штам 209) проводилось у середовищі 199.

Концентрацію водневих іонів змінювали додаванням у середовище молочної кислоти. У дослід брали середовища з рН 7,2; 6,8; 6,6; 6,2; 5,6; 4,6. Кількість мікробів у поживних середовищах з різними значеннями визначали через 1, 3, 6, 9 і 24 години інкубації в термостаті при 37° С шляхом висівання на щільні поживні середовища і наступного підрахування вирослих колоній.

З цього дослідження було зроблено висновок: низькі значення рН мали згубний вплив на мікроорганізми, але ці значення нищі, ніж ті, які створюються у вогнищі. При рН середовища 5,6-6,0 мікроби не тільки не загивають, але й можуть розмножуватися.

Відомо, що центральною ланкою запалювального процесу з'являється фагоцитоз - процес поглинання і травлення мікроорганізмів і нежиттєздатних клітин. Тому нас цікавило, як кисле середовище ексудату діє на фагоцити.

Вплив закислення середовища на фагоцити вивчали під час культивування альвеолярних макрофагів свині. Клітинну завись макрофагів у концентрації 10^6 /мл розливали у винайдені нами камери для культивування клітин. Через одну годину середовище з клітинами, які не прикріпилися, видалювали і заливали середовище 199 з різними значеннями рН (7,2; 6,8; 6,6; 6,4; 6,2; 5,8; 5,6). На кожну концентрацію рН припадало по 12 культур клітин. Культури клітин в кількості 3 виймали через 1 годину, 3, 6, 24 години, фарбували по Романовському. Всього в цьому досліді виготовлено 96 препаратів, вивчено з них 2400 полів зору.

Для оцінки ушкоджуючої дії рН-середовища на фагоцити в препаратах підраховували кількість макрофагів, які залишалися на склі. Звертали увагу також на морфологічну

картину макрофагів. Їх розміри, здатність приймати фарбу.

Дегенеративні змінення в макрофагах починали виявлятися у середовищах з рН 6,2; 5,8; 5,6 і вони тим яскравіше виражені, чим нижче показник рН. Уже через 6 годин інкубації у частини макрофагів відмічалась посилена вакуолізація, клітини округлювались, інтенсивно профарбовувались, спостерігався п'яноз ядер. Цитотоксична дія підвищених концентрацій водневих іонів (рН 5,6; 5,8) призводила до того, що к 24 годинам кількість клітин на склі вірогідно зменшувалась ($20,48 \pm 1,22$; $33,61 \pm 1,76$) порівняно з контролем ($48,29 \pm 1,61$) і були вони з ознаками зруйнування.

Порівнюючи результати цих серій дослідів, можна відмітити, що при рН середовища 5,6-6,0 мікроби ще розмножуються, а клітини, які організм використовує для боротьби із мікробами і зруйнованими тканинами, дегенерують. Тому виражений ацидоз не може розглядатися як захисна реакція організму в боротьбі з мікробами. Не може бути раціональним і вплив на них шляхом штучного закислення вмісту гнійних вогнищ.

Вивчення реакції клітин у процесі заживлення ран. Для з'ясування механізму очищення ран від мікроорганізмів, загиблих тканин і появи у рані клітин фібробластичного ряду вивчалася динаміка клітинних змінювань в експериментальних негнійних і гнійних ранах. Особливу увагу звертали на морфологічні зміни нейтрофілів.

Істотне уявлення про характер реакції клітин на поранення можливе тільки при послідовному співставленні даних цитологічного дослідження одних і тих же ран у процесі їх заживлення. Це і було зроблено в даній роботі. Мазки-відбитки з поверхні рани брали одразу ж після

нанесення УУ і через 3,6,9,12,24,36,48 і далі через кожні 24 години до самого заповнення ранового дефекта молодих з'єднувальною тканиною.

Погодинне і щоденне дослідження поверхні негнійних ран шурів цитологічним методом дозволило переконатись у тому, що нейтрофіли, які вийшли в рану, розпадаються при явищах лізиса цитоплазми.

Розпад цей є закономірним. Біологічний сенс такого явища може заключатись у вивільненні з фагоцитів дефенсинів і гідролітичних ферментів, здатних очистити рану від мікробів і загиблих тканин.

Нами підмічено картини прямого поділу нейтрофілів і виірвання клітин регенерату із голих ядер. Лізис цитоплазми, відділення сегментів ядер, фрагментація їх - це певні етапи на шляху трансформації гранулоцитів у клітини з'єднувальної тканини. Розпад нейтрофілів стає помітним; починаючи з 9-12 годин після поранення і потім спостерігається впродовж першої фази ранового процесу.

Було зроблено спробу прослідкувати за динамікою появи, змінювання кількості новоутворених клітин і оцінити роль тих чи інших з них у заживленні ран. Для цього використано розроблений нами спосіб моделювання ранового процесу, при здійсненні якого створиться можливість керувати тривалістю процесу заживлення. По мазках-відбитках визначали момент появи гістіоцитів (молодих, вакуолізованих, макрофагів), фібробластів при штучно уповільненому і прискореному заживленні експериментальних ран і оцінювали їх кількість за п'ятибальною шкалою.

Вдалося показати, що важливу роль у заживленні ран грають недиференційовані клітини і молоді гістіоцити. Більш

рання поява значної кількості їх сприяє більш швидкому заповненню дефекта молодим з'єднувальною тканиною.

Вивчена в динаміці реакція клітин і на моделі гнійної рани. При цьому відмічено більш ранній вихід в рану великої кількості нейтрофілів, більш виражена і рання дезінтеграція цих клітин, ніж при перебігу негнійного ранового процесу. Через 24 години в мазках-відбитках майже всі поля зору зайняті нейтрофілами, які розпадаються (+ + +). До 36 годин їх стає ще більше (+ + + +). В багатьох ділянках препарату нейтрофіли являють собою детрит, частки якого не мають чітких контурів і визначеної структури. Макроскопічно в ранах виявляються ділянки, вкриті гноем.

Доки в рані визначається гній, в мазках-відбитках відсутні чітко оформлені клітини. На фоні суцільної безформеної маси видні окремі ядра клітин, сегменти їх, тіла кулеподібної форми, які сприймають ядерну барву і велике число мікробів.

В мазках із ран, які очистились від гною, з великою постійністю виявляється ясна зернистість, частіше сферичної форми, фрагменти ядер нейтрофілів. Надалі процеси регенерації протікають так само, як і в ранах негнійних - з'являється велика кількість недиференційованих клітин та молодих гістіоцитів, зростає кількість вакуолізованих гістіоцитів, гістіоцитів-макрофагів, про- і фібробластів. Фагоцитоз стає завершеним і мікроби поступово зникають.

Таким чином, при гнійних ранах відмічено, по суті, такі ж якісні зміни нейтрофілів, як і при негнійному рановому процесі, така ж схема трансформації нейтрофілів

у моноядерні клітини. Тільки у певний період часу, коли у рані візуально відмічається гній відбувається накопичення ядерного матеріалу нейтрофілів за відсутності трансформації його у клітини молодої з'єднувальної тканини.

Дезінтеграція і сегментоядерних лейкоцитів і трансформація їх в моноядерні клітини у дослідах in vitro. Культивування клітин поза організмом дає можливість вивчати клітини не в межах складно-побудованого і тонковідрегульованого організму, а в найбільш простих, найбільш доступних для спостереження умовах. Саме в цих умовах ми вирішили простежити за долею нейтрофілів, звернувши особливу увагу на виявлену в дослідах in vivo можливість трансформації у моноядерні клітини. У випадку виявлення такої трансформації передбачалось оцінити вплив на неї ряду факторів з метою відібрати ті з них, за рахунок яких можна оптимізувати процес регенерації в рані.

Видобутий з черевної порожнини собак запалювальний ексудат містив у собі в основному сегментоядерні лейкоцити, на долю яких припадало 94,6% клітин.

При вивченні в динаміці одного й того ж посівного матеріалу, культивованого в одних і тих же умовах (середовище 199 + 30% бичачої сироватки + гентаміцин у концентрації 8 мкг/мл), звертали увагу на якісні зміни нейтрофілів через і годину після посіву клітин на покривні стекла, 18, 42, і 72 години інкубації в термостаті. При появі моноядерних клітин визначали кількість їх у 22 полях зору із різних ділянок, як мінімум двох препаратів.

Культивування нейтрофілів з чіткою ясністю підтвердило те, що було відзначено у дослідах in vivo : нейтрофіли після

аутолізу цитоплазми не загибають і здатні до перетворень, якщо цьому сприяють середовище і умови, в яких залишаються сегменти ядер і фрагменти їх.

Першою жє доби відбувається вивільнення клітин від цитоплазми і дезінтеграція ядер з наступним утворенням на базі сегментів ядер нових клітинних форм : молодих гістіоцитів, вакуолізованих гістіоцитів, гістіоцитів - макрофагів, профібробластів.

Показано, що протягом перших трьох діб відбувається послідовне зменшення кількості молодих форм і наростання зрілих. Це підтверджує наявність трансформації клітин у процесі культивування, а не утворення їх шляхом ділення собі подібних.

Вивчаючи препарати з нейтрофілів, які культивували у середовищі з аутосироваткою, тобто в умовах, максимально адекватних тим, які є в організмі, ми переконалися в тому, що процес дезінтеграції нейтрофілів з'являється процесом природним, а не індукованим. При цьому виявлений був більш швидкий прогресивний розвиток ядерних елементів у нові клітини і дозрівання їх. Так, ступінь трансформації молодих гістіоцитів у гістіоцити - макрофаги до 72 годин інкубації становила 33,63 ; при використанні гетеросироватки - 19,04.

Культивування нейтрофілів у середовищах з різними величинами рН, температури виявило, що оптимальним для перетворення одних клітин у другі з'являється рН 7,2 і температура 36°C.

Одержана інформація про вплив різних факторів на процес перетворення нейтрофілів у моноядерні клітини була використана нами при розробці засобів впливання на рану з

метою прискорити протікання фази регенерації ранового процесу.

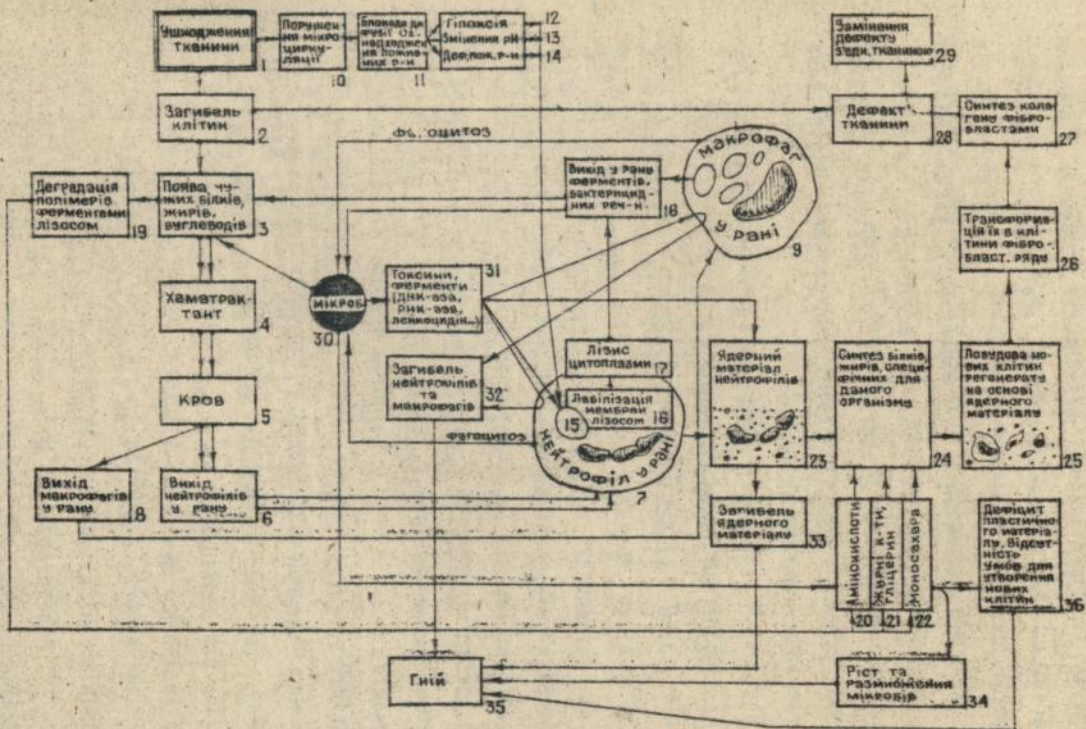
Побудова і аналіз системи "Запалювальний процес і регенерація в гнійній рані". Уточнивши окремі моменти, що торкаються мікробіології й патогенезу гнійного ранового процесу, ми побудували систему "Запалювальний процес і регенерація в гнійній рані" (див. схему).

Як відомо, при загибелі клітин (1,2) відбувається денатурація білків, внаслідок чого вони стають "чужими" для даного організму (3) і повинні бути видалені із здорових тканин. Очистити рану від них можуть лише фагоцити - нейтрофіли, моноцити - макрофаги (6,8). Це рухомі клітини, вони мігрують із крові (5) в місце тканевого ушкодження, де створюється градієнт хематрактантів (4).

Біологічний зміст виходу нейтрофілів у вогнище ми бачимо перш за все в тому, що ці клітини, які з'являються носіями гідролітичних ферментів, готові перетравити і таким чином "нейтралізувати" біополімерний матеріал, яким з'являються загиблі клітини.

Вказівка багатьох авторів на те, що найголовнішою функцією нейтрофілів з'являється фагоцитоз мікробів, нам уявляється не досить переконливою, тому що ці клітини завжди виходять і в асептичну рану. Фагоцитоз мікробів лише поодинокий випадок участі нейтрофілів у збереженні гомеостазу.

Відомо, що гідролітичні ферменти знаходяться в лізосомах (15) і від оточуючих структур клітини відмежовані у норі лізосомальною мембраною. Вийшовши у вогнище, нейтрофіл зазнає впливу ряду небезпечливих факторів.



Система „Запалювальний процес і регенерація у гнійній рані“

З-за порушення мікроциркуляції в області рани (10) блокується дифузія кисню, надходження поживних речовин у вогнище (11). Гіпоксія тканин, змінювання рН ранового ексудату, дефіцит поживних речовин і ряд інших факторів (12, 13, 14) призводять до лабілізації мембран лізосом (15), що тягне за собою вихід ферментів у цитоплазму. Цитоплазма нейтрофілу лізується (17), ферменти виходять за межі клітини (18) і здатні здійснювати позаклітинне перетравлення загиблих клітин (3).

Виходять у вогнище і моноцити (8), які знаходяться в крові і перетворюються тут у макрофаги (9).

Під дією лізосомальних ферментів нейтрофілів і макрофагів білки загиблих клітин (3) розщеплюються в решті решт до амінокислот, жири до жирних кислот і гліцерину; полісахариди до моносахаров (19, 20, 21, 22), які втрачають антигенні властивості і перестають бути подразниками.

Коли це настає, припиняється вихід нейтрофілів з крові, закінчується запальвальна реакція і починається регенерація.

Після аутолізу вийшовших у рану нейтрофілів у ній залишається ядерний матеріал (23). На основі ядерного матеріала, за участю амінокислот і других мономерів, які утворились від розщеплення загиблих у рані клітин, а також цих же речовин, які поступають із сироваткою крові, починається побудова нових клітин регенерата (25).

Новоутворені клітини переїмають морфо-функціональні змінення і перетворюються в стабільні клітинні елементи з'єднувальної тканини - профібробласти, фібробласти (26). Фібробласти, синтезуючи колаген, забезпечують заповнення дефекту з'єднувальною тканиною (27, 28, 29).

Така в загальних рисах схема заживлення рани при наявності в ній помірної кількості загиблих клітин.

У випадку, якщо у вогнище зруйнованих тканин потрапляють мікроби (30), то вони, з'являючись "чужини" для організму, стають додатковим подразником, який залучає до рани додаткові порції нейтрофілів. А це, як і присутність в ній великої кількості загиблих клітин тканини, може сприяти утворенню гною, через порушення процесів трансформації нейтрофілів у моноядерні клітини регенерату.

Трансформація може бути порушена при наявності у вогнищі мікробів і великої кількості загиблих клітин з таких причин :

1. Синтез нових полімерів утруднений у присутності великих кількостей лізосомальних ферментів нейтрофілів, що перебувають на сильний подразник.
2. Мікроби, особливо патогенні, виділяють токсини, ряд ферментів (31), які здатні необоротно ушкоджувати лейкоцити, їх ядерний матеріал.
3. Мікроорганізми для свого росту і розмноження використовують поживні речовини-мономери (20, 21, 22), тим самим гальмуючи розвиток клітин молодої з'єднувальної тканини.

З часом поступове зменшення у вогнищі біла загиблих клітин і продуктів його ферментативного розщеплення, як ми вважаємо, створить несприятливі умови для вегетування мікроорганізмів, кількість яких у рані знижується. Цьому зниженню сприяє поява антитіл до них і фагоцитоз лейкоцитами, а також те, що у процесі росту бактерій виділяють у середовище все більші кількості продуктів, токсичних для них самих.

Вивільнення рани від мікробів і загиблих клітин готує ґрунт для розвитку репаративних процесів, які проходять за описаною нами схемою.

Аналізуючи систему, ми приходимо до висновку, що для очищення рани від мікробів і загиблих клітин в остаточному підсумку потрібні бактерицидні речовини і ферменти, які звільняються від лейкоцитів (елемент 10). Всі інші етапи (4,5,6,7,8,9,10,12) з'являються допоміжними і забирають багато часу. Можливі і розлади на будь-якому з цих етапів. Після конкретизації "слабкої" ланки схеми була поставлена задача : використати для прискорення і покращення очищення рани бактерицидні речовини і лізосомальні ферменти лейкоцитів. Стала можливою і постановка задачі останнього порядку по прискоренню регенерації - розробити методичні заходи, які прискорять творення грануляційної тканини.

Розробка і випробування в експерименті на тваринах нового способу лікування гнійної рани. Після аналізу побудованої системи стало ясно, що лікарський засіб, призначений для прискорення першої фази, повинен задовольняти три умови : мати некролітичну, антимікробну дію і не повинен викликати додаткову загибель здорових клітин тканин рани. У другу ж фазу ранового процесу потрібно використовувати засоби, які стимулюють появу нових клітин з'єднувальної тканини і попереджають вторинне інфікування.

а) Прискорення очищення гнійної рани від мікробів і загиблих клітин. Оскільки в кінцевому рахунку очищення рани виконуватимуть бактерицидні речовини і лізосомальні ферменти фагоцитів, екзогенне підсилення цього

природного санаційного механізму уявлялось нам патогенетично обґрунтованим.

Запропоновано використовувати для скорочення строків перебігу першої фази гнійного ранового процесу лізат альвеолярних макрофагів свиней у розчині Хенкса (рН 6,2 - 6,4). Збалансований солевий розчин Хенкса ввели до складу вказаного засобу з метою запобігання додаткової загибелі здорових тканин рани, які опинились у несприятливих умовах.

Підкислення лікувального засобу шляхом додавання до нього аскарбінової кислоти продиктовано тим, що більшість лізосомальних ферментів виявляють максимум активності при кислих значеннях рН.

Лізат зберігали в морозильній камері. Лізосомальні гідролази відносяться до досить стійких ферментів. Вони не інактивуються заморожуванням. При низьких температурах ферментивні реакції не йдуть, але при підвищенні температури до нормальної каталітична активність з'являється знову. Ефективність вказаного засобу перевірена в експериментах при лікуванні гнійних ран щурів.

Всіх тварин розділили на три рівні групи. Тваринам першої групи кожні 12 годин на гнійну рану накладали салфетку, змочену лізатом макрофагів. Щурам 2-ої групи в ці ж строки накладали салфетку із мазев "Левосин", яка останнім часом широко використовується в хірургічній практиці і позитивно себе зарекомендувала. На гнійні рани щурів 3-ої групи укладали салфетку, змочену фізіологічним розчином.

Критерієм оцінки ефективності цих дій був строк перебігу першої фази гнійного ранового процесу, який визначався на основі клінічних показників, даних

цитологічного і бактеріологічного досліджень.

Очищення ран від гною в окремих щурів, яких лікували лізатом макрофагів, стало можливим уже через 36 годин лікування. У щільності ж тварин некролізис у ранах завершувався до 48-60 годин.

У мазках-відбитках із ран, які звільнилися від гною, відмічалась помірна кількість поліморфноядерних лейкоцитів (+ +), які знаходилися у стані розпаду. Зустрічались молоді гістіоцити, вакуолізовані, недиференційовані клітини (+). Фагоцитоз здебільшого завершений.

Бактеріологічні дослідження також виявили позитивну динаміку, яка заключалась у зниженні бактеріального обсіменіння тканин рани в процесі лікування лізатом макрофагів. Концентрація мікробів у перерахунку на 1 мл ексудату була до початку лікування $10^6 - 10^7$ мікробних тіл. Через 2-3 дні лікування цей показник був значно нижче критичного числа (10^5) і складав $10^2 - 10^3$ мікроорганізмів/мл, а в окремих випадках мікроби взагалі не висівались.

Зниження кількості мікробів до $10^2 - 10^3$ /мл в контролі і при лікуванні маззю "Левосин" спостерігалось у строки закінчення некролізиса в ранах цих груп тварин - на 6-7 і 3-4 добу відповідно.

Таким чином, встановлено, що застосування нового засобу дозволяє очистити експериментальну рану від гнійного ексудату в середньому за $52,67 \pm 2,68$ годин, що в 1,6 рази швидше, ніж при лікуванні левосином ($84,67 \pm 2,98$; $p < 0,001$), і в 2,86 рази, ніж при спонтанному заживленні ($150,67 \pm 3,65$; $p < 0,0001$).

б) Використання прийомів, які прискорюють утворення в

рані грануляційної тканини і запобігають вторинному інфікуванню.

Ми запропонували захід, який підсилить процеси регенерації, що протікають природно. Захід заключається в одноразовій обробці рани, яка очистилася від гною, дезінтегрованою аутолейкомасою або в збереженні ядерного матеріалу нейтрофілів, які вийшли в рану, з наступним зрошенням її поживним середовищем 199 із 30% аутосироватки і гентаміцину і дали його теоретичне і експериментальне обґрунтування.

Для утворення нових клітин в заживаючій рані потрібні фрагменти ядер нейтрофілів і умови для трансформації в клітини з'єднувальної тканини. Як показали цитологічні дослідження таке "сім'я" завжди присутнє в очищеній від гною рані, але кількість його може бути недостатньою для швидкого заживлення, особливо у тих випадках, коли здійснюється примусова промивка порожнини рани.

Тому, щоб інтенсифікувати процес утворення нових клітин і заповнення ними ранового дефекта, слід зберегти в рані ядерний матеріал нейтрофілів, які вийшли у рану або додатково внести його, що й передбачає запропонований спосіб.

Далі, в умовах порушення мікроциркуляції в області рани утруднено постачання в неї поживних речовин з кров'ю. І це обов'язково слід враховувати при розробці способу прискорення регенеративних процесів, додатково вводячи їх у рану. Препарат "Поживне середовище 199" являє собою рідку поживну суміш, яка складається з амінокислот, вітамінів, компонентів нуклеїнових кислот, вуглеводів, солей, необхідних для життєдіяльності клітин. Але

для утворення і росту численності нових клітин, поживних речовин, які містяться в ній, може бути також недостатньо. Тому необхідно до такого середовища додавати сироватку крові, в якій містяться всі необхідні поживні речовини в достатній кількості і в такій формі, що одразу ж можуть йти на побудову нових клітин. Місцеве застосування сироватки, до якої входять різні буферні речовини, сприяє вирівненню зсувів у кислотно-лужній рівновазі рани. Це також з'являється позитивним моментом, тому що в дослідях *in vitro* нами показано, що оптимальним для появи нових моноядерних клітин і трансформації їх у клітини з'єднувальної тканини з'являється рН 7,2.

Як витікає з тих же дослідів, найбільш придатною для цих цілей з'являється аутосироватка.

Для здійснення цього способу в кліниці необхідно одержати від хворого кров, виділити з неї сироватку і лейкомасу. До сироватки додати 60-70% поживного середовища 199 і гентаміцин в концентрації 16-32 мкг/мл, а до лейкомаси - 2-3 краплі 4% розчину бікарбоната натрію на 15-20 хвилини і потім 5-10 мл середовища 199.

Вивільнену від гною ранову поверхню обробити одноразово дозінтегрованою аутолейкомасою, зваженою в поживному середовищі. Після чого рану виповнити марльовою салфеткою і зволожувати її розчином : середовище 199 + 30-40% аутосироватки + гентаміцин до заповнення ранового дефекту грануляціями.

З об'єктивних причин в експерименті на щурах ми користувалися не ауто-, а гетеросироваткою. Проведений навіть у такому варіанті спосіб дозволив скоротити строк заповнення грануляціями ран, які очистились від гною, в

середньому на 31-33,5 години порівняно з контролем.

Оцінюючи в цілому ефективність запропонованого способу лікування гнійних ран, можна зазначити, що використання його сприяє істотному скороченню тривалості перебігу перших двох фаз ранового процесу - фази очищення ран від мікробів, зруйнованих тканин і фази регенерації.

Ми досягли мети, яку ставили перед собою, починаючи роботу. Загальний строк заживлення експериментальної гнійної рани становить $121,33 \pm 2,63$ години, що на 34,3% менше, ніж при лікуванні з використанням мазі "Левосин" ($184,00 \pm 3,33$).

Розробка рекомендацій з підсилення антибактеріального ефекту при використанні запропонованого способу лікування в умовах клініки. У розробленому нами способі антибактеріальний ефект досягається за рахунок бактерицидних речовин - дефенсинів, які містяться в фагоцитах. Але його можна підсилити раціональним застосуванням антибіотиків.

Для вибору таких препаратів ми виконали попереднє дослідження по визначенню видової приналежності і вразливості до антибіотиків мікроорганізмів, вегетуючих у ранах хворих з абсцесами, маститами, емпіємами плеври. З перерахованих патологій почали апробацію способу лікування в клініці.

Як відомо, при бактеріологічному дослідженні гною нерідкими є випадки одержання негативних результатів.

Ми не виключали того, що це може бути наслідком недосконалості існуючих методик виділення бактерій, зокрема аеробних, і поставили перед собою задачу - вдосконалити мікробіологічну діагностику гнійно-запалювальних процесів шляхом застосування середовища 199.

За даними літератури, особливо великим є відсоток

негативних результатів при емпіємах плеври. Це і визначило вибір патології для початку перевірки ефективності вдосконаленого способу діагностики.

Обстежено 128 таких хворих. Проведено 306 бактеріологічних досліджень гною. Виділено й ідентифіковано 292 бактеріальні культури.

Із застосуванням загальноприйнятої методики негативні результати одержані у 34 (18,8%) хворих. Упровадження середовища 199 дозволило знизити це число до 11 (8,6%). У 12 (9,37%) хворих виділено також мікроби-асоціанти. Додадково виділені мікроби були представлені *S.aureus* (12 штамі), *S.epidermidis* (4 штама), *Ps.aeruginosa* (2 штама), *Ps.putida* (1 штама) і *Pr.vulgaris* (1 штама).

Основним мікроорганізмом при емпіємі плеври з'являлась *Ps.aeruginosa*. Вона виділялась як в монокультурі (61,9%), так і в асоціаціях з іншими мікробами, частіше з патогенним стафілококом (14%).

Штамам *Ps.aeruginosa* властива множинна антибіотико-резистентність. Лише гентаміцин залишається головним засобом придушення їх. Уже в концентрації 2-4 мкг/мл затримує ріст 83% штамів.

Культури стафілококів виявились найбільш вразливими до рифампіцину (96,5%), гентаміцину (93,1%), цефамезину (81%). Мінімальні інгібіруючі концентрації рифампіцину - 0,25-8 мкг/мл, гентаміцину - 0,5 - 4 мкг/мл, цефамезину - 1-16 мкг/мл.

Проведено бактеріологічні дослідження і гною, узятото в 114 хворих з абсцесами і маститами із ран, які утворилися після розтину патологічного вогнища. Всього виділено 110

штамів. З них 94 були представлені стафілококами (80-*S.aureus*, 14-*S.epidermidis*), 8-*Ps.aeruginosa*, 5-*E.coli*, 3 - мікробами роду *Proteus*).

З цього витікає, що стафілокок продовжує посідати лідируюче положення серед мікробів, вегетуючих у гнійному вогнищі при абсцесах м'яких тканин і маститах.

Найбільш активним препаратом відносно стафілококів у дослідках *in vitro* виявився гентаміцин, до якого вразливі 94,7% культур. Незначно поступається йому за ефективністю рифампіцин - 89,4% вразливих штамів. Далі йдуть оксацилін - 79,8%, карбеніцилін - 64,9%, олеандоміцин - 54,3%.

Грамнегативна флора висівалась в основному від тих хворих, у яких відрізок часу від початку захворювання до розтину вогнища був більше двох тижнів.

Більшість штамів синьогнійних паличок зберегли чутливість лише до таких препаратів, як гентаміцин, рифампіцин, поліміксин. Ці ж антибіотики були ефективні і відносно інших видів грамнегативних мікробів.

Оптимальним при відборі препарату для лікування кожного конкретного хворого з ГЗЗ з'являється урахування антибіотикограм, виділених із гнійного вогнища штамів мікробів. Але на виділення мікроорганізму, визначення вразливості витрачається дуже багато часу і лікар-лікувальник змушений в умовах клініки призначати антибіотик, вибор якого не підтверджується одразу ж даними бактеріологічного дослідження. За відсутності таких даних слід керуватися відомостями загального характеру, аналогічними тим, які були приведені вище.

Виходячи з них, ми вважаємо доцільним при

антибіотикотерапії хворих із абсцесами, маститами і емпіємом плеври використовувати як антибіотики вибору гентаміцин і рифампіцин.

При призначенні гентаміцину і рифампіцину можна розраховувати і на придушення внутрішньоклітинно розташованих мікробів, що є важливим, тому що далеко не всі антибіотики здатні легко проходити усередину клітини і зберігати там свою активність. Вони можуть сприяти завершенню фагоцитозу мікробів макрофагами і запобігати додатковому інфікуванню ран госпітальними штамами екзо-ендогенним шляхом.

У досліджах *in vitro* було також вивчено сполучувану дію цих антибіотиків відносно 10 штамів *S. aureus*, 5-*S. epidermidis*, 3-*Ps. aeruginosa*, 2-*E. coli* і 2-*Proteus*.

Кожний антибіотик застосовувався в одній із семи концентрацій - 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8 мкг/мл.

У кожному із 22 випадків не було виявлено антагоністичної взаємодії антибіотиків. У трьох випадках вона характеризувалась як індіферентна. Аддитивним був характер взаємодії препаратів відносно 12 культур і синергійним відносно семи.

Результати дослідів свідчать про те, що для придушення мікробів у гнійних вогнищах при маститах, абсцесах, емпіємах плеври є сенс використовувати комбінації гентаміцину і рифампіцину. По-перше, тому що при вразливості мікроба до обох препаратів можна розраховувати на більш виражене придушення їх у результаті адитивної або синергійної дії. По-друге, при сполучуваному застосуванні цих двох препаратів широкого спектру дії, які різняться за механізмом і діапазоном антимікробної дії, навіть у випадку

неефективності одного з них, є можливість досить активно впливати на збудника другим. Перевага комбінованої терапії заключається також в уповільненні розвитку антибіотикорезистентності.

Експериментальна розробка запропонованого способу лікування проводилася при постійних консультаціях і за безпосередньою участю хірургів, які нині проводять апробації його в клініці.

При лікуванні 58 хворих з гнійними ранами відмічені висока антимікробна і некролітична активність лізату макрофагів у сполученні з антибіотиками (гентаміцин місцево в концентрації 16мкг/мл лізату + рифампіцин per os 600 мг на день), а також стимулююча регенерацію дія середовища 199 з аутосіроваткою.

Досягнуто скорочення перебігу як першої, так другої фаз ранового процесу, що дозволило у 2,3 рази зменшити строки перебування хворих на койці порівняно із загальноприйнятими методами лікування.

ВИСНОВКИ

1. Установлено, що мікроби і загиблі тканини з'являються важливими факторами, які призводять до накопичування у рані нейтрофілів та продуктів їх розпаду за рахунок дії ферментів, токсинів, чим сприяють утворенню гною, але не завжди - причиною цього; основоположна причина гноєутворення - відсутність трансформації нейтрофілів, що поступають у рану, в клітини з'єднувальної тканини.

2. Розроблена адекватна і легковідтворювана модель гній-

ної рани на щурах, яка забезпечує підвищення вірогідності експериментальних досліджень по вивченні механізмів перебігу гнійного ранового процесу.

3. Показано, що поряд з ендогенним і екзогенним шляхами інфікування ран існує і так званий екзо-ендогенний шлях, по якому мікроби з зовнішнього середовища можуть потрапляти у верхні дихальні шляхи, далі - в кров, а потім - в область ушкоджених тканин.

4. Установлено механізм екзо-ендогенного інфікування ран. Показано, що участь у цьому можуть приймати альвеолярні макрофаги, які, захоплюючи мікробів у верхніх дихальних шляхах і мігруючи у вогнище запалення, приносять у нього мікробів внаслідок незавершеного фагоцитозу.

5. Установлено, що високі концентрації водневих іонів (рН 5,6-6,0), які реєструються у гнійній рані, не з'являються згубними для мікробів, але згубні для фагоцитів-макрофагів, без яких неможливе не тільки очищення, але й заживлення рани; біологічний смисл прогресуючого ацидозу, який закономірно характеризує рановий процес, не може полягати у придушенні життєдіяльності мікробів у рані.

6. У дослідях *in vivo* та *in vitro* показана здатність нейтрофілів зазнавати дезінтеграції з наступною трансформацією елементів ядер, які відділились, в клітини з'єднувальної тканини; визначено фактори, що оптимізують процес трансформації: $t - 38^{\circ}\text{C}$, рН - 7,2, і середовище 199 з аутосерватком.

7. На основі даних експериментів і вивчення мікробіологічних та патогенетичних аспектів ранової інфекції, побудована оригінальна система "Запалювальний процес і регенерація у гнійній рані" у вигляді схеми, яка розкриває механізми, що відбуваються при її заживленні.

8. Розроблено новий спосіб лікування гнійних ран, заснований на максимальному використанні власних захисних факторів організму, провідну роль серед яких грають: 1) робота лізосомальних бактерицидних речовин і ферментів фагоцитів, які забезпечують очищення рани від мікробів, загиблих тканин і 2) процеси трансформації нейтрофілів у клітини молодої грануляційної тканини в період регенерації.

9. Розроблений спосіб лікування дозволив забезпечити скорочення строків перебігу як першої, так і другої фази ранового процесу: введення у гнійне вогнище лізату макрофагів дозволяє очистити експериментальну рану у 1,8 рази швидше, ніж при її лікуванні маззю "Левосин", і в 2,8 рази швидше, ніж при спонтанному заживленні; збереження у рані дезінтегрованих аутонейтрофілів у сполученні із введенням середовища 199 і аутосироватки прискорює утворення грануляційної тканини; загальні строки заживлення експериментальних гнійних ран скорочені на 34,3%.

10. Удосконалено метод мікробіологічної діагностики гнійної хірургічної інфекції: застосування середовища 199 для попередньої інкубації у ній гном дозволило знизити відсоток негативних результатів бактеріологічних

досліджень, зокрема, при емпіємах плеври - з 18,8 до 8,6.

11. Показано, що більшість штамів мікроорганізмів, виділених з гнійних ран хворих із абсцесами, маститами, емпіємами плеври, вразливі до комбінації гентаміцину з рифампіцином і ця комбінація є сенс використовувати при даних захворюваннях для додаткового придушення мікробів до визначення їх антибіотикограми.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Розроблений в експерименті засіб лікування гнійних ран може бути використаний після клінічних випробувань при лікуванні хворих з різномісцевою гнійною хірургічною інфекцією.

2. У разі розробки нових засобів лікування гнійних ран рекомендується використовувати оригінальну систему, яка розкриває механізми виникнення, перебігу та заживлення гнійних ран.

3. Згідно листа МОЗ України № 6.02-06/8 від 02.07.90 до використання в практиці охорони здоров'я рекомендується "Троакар для лакароцентеза". (а.с. № 1508275).

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ПО ТЕМІ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Микробиологическая диагностика эмпием плевры // Клиническая хирургия. - 1982. - № 10. - С. 32-33 (Співавт. : Г.П. Кондратенко, В.К. Ткач).

2. Камера для культивирования клеток //Лабораторное дело. - 1987. - №. - С.286-289 (Співавт. :Г.П.Кондратенко, І.М.Цукін).

3.К механизму возникновения постинъекционных абсцессов//Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. - 1989. - №1. - С.80-82(Співавт. : Г.П.Кондратенко, А.А.Руденко).

4.0 применение магнитооживления в экспериментальной медицине//Магнитная гидродинамика.-1991.-№2.-С.129-132 (Співавт. : П.К.Хищенко).

5.Метод лечения больных с местной гнойной инфекцией//Клінічна хірургія.-1993.-№1.-С.9-11(Співавт. : Г.П.Кондратенко, В.А.Хараберш, В.М.Лобас, П.Г.Кондратенко)

6.Влияние рН среды на жизнеспособность микроорганизмов и лейкоцитов в опытах *in vitro*//Архив клинической и экспериментальной медицины.-1993.-Т.2,№1.- С.43-45(Співавт. : В.М.Лобас, В.А.Лекаш).

7.Камера для культивирования и заражения клеток//Информационный листок.-Киев,1980.-2с.(Співавт. : Г.П.Кондратенко).

8.Камера для культивирования клеток:А.с.800194 СССР,МКИ С 12 Н 5/00 /Г.П.Кондратенко, Н.В.Шадинский.-№2744243; заявлено 30.03.79; опубл.30.01.81.Бил.№4.

9.Способ подготовки агаровых пластин для микробиологических исследований : А.с.956557 СССР, МКИ С 12Н 1/00 /Г.П.Кондратенко, Н.В.Шадинский, В.В.Мивин.-№3261157; заявлено 09.03.81; опубл. 07.09.82, Бил. №33.

10.Приспособление к устройству для взятия биологических проб : А.с.1063394 СССР, МКИ А 61В 10/00 /Г.П.Кондратенко, Н.В.Шадинский, В.В.Мивин.-№3427114; заявлено 22.04.82;

опубл. 10.12.83. Бюл. №48.

11. Камера для культивирования клеток : А.с.1237705 СССР, МКИ С 12М 3/00 /Г.П.Кондратенко, Н.В.Шадинский, И.И.Щукин.-№3747973; заявлено 23.03.84; опубл. 15.06.86. Бюл. №22.

12. Трояк для лапароцентеза: А.с.1500225 СССР, МКИ/ Г.П.Кондратенко, Н.В.Шадинский, И.И.Щукин., В.В.Мишин.- №4120021; заявлено 18.06.86; опубл. 15.06.89. Бюл. №30.

13. Способ лечения абсцессов мягких тканей : А.с.1522542 СССР, МКИ А 61В 17/00 /Н.В.Шадинский, Г.П.Кондратенко, В.А.Хараберин, В.М.Лобас, П.Г.Кондратенко.-№4234418; заявлено 24.04.87; опубл. 23.06.90. Бюл. №23.

14. Устройство для сбора экссудата : А.с. 1803130 СССР, МКИ А 61М 1/00 /Н.В.Шадинский, В.А.Лекаш.-№4941933; заявлено 25.02.91; опубл. 23.03.93. Бюл. №11.

15. Способ моделирования раневого процесса : Патент Российской Федерации №2018089, МКИ 6 09 В 23/28 /Н.В.Шадинский, В.А.Лекаш.-№4910911/14; заявлено 11.02.91; опубл. 30.07.94. Бюл. №14.

16. Использование среды 199 для диагностики гнойно-воспалительных заболеваний // Актуальные проблемы нозокомиальных инфекций и лекарственной устойчивости микроорганизмов : Тезисы докладов 1-й Всесоюзной конференции.- Минск, 1986.- С.117 (співавт. : Г.П.Кондратенко, М.А.Харін, А.А.Руденко, В.В.Мишин, І.И.Щукин, С.С.Першин).

17. Пути инфицирования поврежденных тканей // Тезисы докладов XVII съезда Всесоюзного общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов.- М., 1989.- С.170.

18. Фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов

свиней // Тезисы докладов VII съезда Украинского микробиологического общества, ч.II.-Киев-Черновци,1989.- С.140 (співавт.: Г.П.Кондратенко).

19.Микрофлора больных эмпиемой плевры и чувствительность ее к антибиотикам // Медицинская наука - здравоохранению Донбасса : Тезисы докладов областной научной конференции, посвященной 60-летию Донецкого мединститута.- Донецк, 1990.- С.160 (співавт.: Г.П.Кондратенко).

20.Санация гнойных ран магнитооживленным слоем // Тезисы докладов IV Всесоюзной конференции по применению магнитных жидкостей в биологии и медицине.- Сухуми, 1991.- С.133,135 (співавт.: П.К.Хіженков).

21.Применение макрофагов и среды 199 для лечения гнойной хирургической инфекции // Актуальные вопросы хирургической инфекции : Материалы научно-практической конференции.- Семипалатинск, 1991.- С.55-56 (співавт.: Г.П. Кондратенко, В.А. Хараберж, В.М. Лобас, П.Г.Кондратенко).

22.Изучение микробной обсемененности раны // Юбилейный сборник научных трудов, посвященный 60-летию кафедры общей хирургии ДонМИ : Тезисы докладов.- Донецк, 1992.- Т.1.- С.113 (співавт.: В.М.Лобас, І.М.Щукін).

23.Фагоцитоз альвеолярными макрофагами свиные возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний // Юбилейный сборник научных трудов, посвященный 60-летию кафедры общей хирургии ДонМИ : Тезисы докладов.-Донецк, 1992.-Т.1.- С.135 (співавт.: Г.П.Кондратенко).

24.Микробиологический и цитологический контроль течения раневого процесса у больных с местной гнойной хирургической инфекцией, леченных взвесью ксеногенных макрофагов //

Юбилейный сборник научных трудов, посвященный 60-летию кафедры общей хирургии ДонМИ : Тезисы докладов.- Донецк, 1992.- Т.1.- С.114 (співавт.: Г.П.Кондратенко, В.М.Лобас).

25. Устройство для получения клеточной взвеси из брюшной полости // Юбилейный сборник научных трудов, посвященный 60-летию кафедры общей хирургии ДонМИ : Тезисы докладов.- Донецк, 1992.- Т.1.- С.136 (співавт.: Г.П.Кондратенко, І.М.Щукін, В.В.Мімін, П.Г.Кондратенко).

26. Изучение *in vitro* возможности трансформации нейтрофилов в моноядерные клетки // Актуальные вопросы гигиены и эпидемиологии Донбасса : Тезисы докладов научно-практической конференции.-Донецк, 1993.- С.189 (співавт. : В.А.Леках).

27. Действие различных концентраций водородных ионов на культуру лейкоцитов и патогенных стафилококков // Актуальные вопросы микробиологии и иммунологии неинфекционных болезней : Тезисы докладов.- Харьков, 1993.-С.129 (співавт.: Г.П.Кондратенко, Ю.С.Варенко, В.М.Лобас).

28. Влияние pH среды на процесс трансформации нейтрофилов в моноядерные клетки // Актуальные вопросы микробиологии, эпидемиологии и иммунологии инфекционных болезней : Тезисы докладов и сообщений.- Харьков, 1993.-С.130 (співавт.: В.А.Леках, В.М.Лобас).

29. Лечение абсцессов мягких тканей с использованием защитных факторов организма // Международный хирургический конгресс "Раны, ожоги, повязки".- Тель-Авив, 1994.-С.175-176 (співавт.: В.А.Хараберин, В.М.Лобас).

ANNOTATION

Zhadinsky N.V. Microbiological and Pathogenetic aspects of treatment effectiveness of purulent surgical infection. Thesis (manuscript) for doctorate degree of Medical sciences on microbiology 14.02.05, Kiev, Research Institute of epidemiology and infectious diseases, named after L.V.Gromashevsky, Kiev, 1996.

In virtue of systemic approach, new data as for microbiology and pathogenesis wound processes established a new method of treatment of purulent wound by increasing of natural mechanisms of protection. According to this method in first stage of purulent process we use complex of lysosomic bactericidal substances of bacteria and macrophage ferments for acceleration of cleaning of wound from microbes and lost tissue, and in second stage - injection of desintegrated autoleycmass and 199 media together with autoserum for acceleration of regeneration.

АННОТАЦІЯ

Жадинский Н.В. Микробиологические и патогенетические аспекты повышения эффективности лечения гнойной хирургической инфекции. Диссертация (рукопись) на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.02.05 - микробиология, Киевский НИИ эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В.Громашевского. Киев, 1996.

На основании системного анализа, новых данных, касающихся микробиологии и патогенеза раневых процессов, разработан способ лечения гнойных ран, использующий естественные защитные механизмы организма. По этому способу в первую фазу раневого процесса вводят комплекс лизосомальных бактерицидных веществ и ферментов макрофагов для ускорения очищения раны от микробов и погибших тканей, а во вторую - дезинтегрированную аутолейкомассу и среду 199 с аутосывороткой для ускорения регенерации.

Ключові слова : хірургічна інфекція, гнійна рана, етіологія, патогенез, лікування.

Зак. 434 тир. 100 экз. Ротапринт упрстат г.Донецк

AB 34.144