

КИЇВСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ  
ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ ім.Л.В.ГРОМАШЕВСЬКОГО  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ЛЮТКО ОЛЬГА БОРИСІВНА

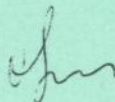
УДК 616.71-001-002.3:615.37:616-002.7.001.6

ЕТИОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА ПІСЛЯТРАВМАТИЧНОЇ КІСТКОВО-  
ГНІЙНОЇ ІНФЕКЦІЇ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА РОЗРОБКА  
СПЕЦИФІЧНИХ ІМУНОТЕРАПЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ПРИ  
НАГНОЄННЯХ, ОБУМОВЛЕНИХ БАКТЕРІЯМИ РОДУ PROTEUS

03.00.07 - Мікробіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук



Київ - 1997

579



Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Українському науковому інституті травматології та ортопедії Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник доктор медичних наук, старший науковий співробітник  
Бідненко Світлана Іванівна  
Український науково-дослідний інститут  
травматології та ортопедії,  
головний науковий співробітник

Науковий консультант доктор медичних наук, професор  
Гайко Георгій Васильович  
Український науково-дослідний інститут  
травматології та ортопедії,  
директор інституту

Офіційні опоненти:  
доктор медичних наук, професор Руденко Ада Вікторівна,  
Київський науково-дослідний інститут нефрології та урології,  
керівник лабораторії

кандидат медичних наук, старший науковий співробітник  
Поліщук Олена Іванівна,  
Київський науково-дослідний інститут епідеміології та інфекційних хвороб  
ім.Л.В.Громашевського,  
старший науковий співробітник

Провідна установа  
Медична академія післядипломної освіти МОЗ України (м.Київ)

Захист відбудеться "26" листопада 1997р. о \_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої Вченої Ради Д-50.22.02. при Київському науково-дослідному інституті епідеміології та інфекційних хвороб ім.Л.В.Громашевського, (252038, м.Київ, узвіз Протасів Яр, 4).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Київського науково-дослідного інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім.Л.В.Громашевського, (252038, м.Київ, узвіз Протасів Яр, 4).

Автореферат розісланий "24" жовтня 1997р.

Вчений секретар  
спеціалізованої Вченої Ради  
кандидат медичних наук

Л.С.Красюк

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

### Актуальність теми

Ускладнення травм гнійним процесом є одною з актуальних проблем сучасної травматології та ортопедії. При відкритих переломах кінцівок гнійні ускладнення реєструються у 2,4-31,0%, а при тяжких травмах - у 25,0-50,0% хворих (Чайка Н.А. та ін., 1980; Шапошников Ю.Г., 1991; Попов В.А., Третьак О.Д., 1996; Каплан А.В. та ін., 1995). В 12,0-61,0% такі нагноєння приводять до розвитку остемієліту (Житницький Р.Е. та ін., 1988; Шумада І.В., 1985).

Умови виникнення й розвитку гнійного запалення травмованих тканин багатогранні, ряд аспектів залишаються нез'ясованими. Одним з них є всебічна характеристика мікробного етіологічного фактора нагноєння. Більшість дослідників при визначенні етіології нагноєння обмежуються вивченням видової і кількісної характеристики мікрофлори виділень з рани та біологічних властивостей виділених мікроорганізмів. Але приналежність збудників нагноєння до умовно патогенних мікроорганізмів (УПМ) вимагає застосування певних діагностичних критеріїв. Відомо, що використання їх при кишкових і урологічних інфекціях підвищує об'єктивність етіологічного діагнозу (Андреева З.М., 1983; Ансоліс Л.Є. та ін., 1995; Бідненко С.І., 1985; Горев Б.С., 1980). В травматології та ортопедії відпрацьованню критеріїв етіологічної діагностики гнійних ускладнень не надавали належного значення, віддаючи перевагу 1-2, і саме кількісним, показникам мікрофлори (Королюк А.М. та ін., 1989; Кузін М.І., Костюченко Б.М., 1990).

Найбільш об'єктивні критерії можуть бути сформульовані на основі вивчення особливостей взаємодії в системі мікроб-хазяїн, які відбивають коеволуційно сформовані стосунки між макро- і мікроорганізмом, зокрема динаміки та складу мікрофлори при ускладненнях травм різної давності, розвитку специфічної імунної відповіді організму хворого на антигени збудника, виникнення спільних антигенних субстанцій у збудника та хворого.

Відомо, що використання серологічних методів, які ще недавно вважались допоміжними, дозволяє отримувати не менш доказове обґрунтування для діагнозу ніж виділення можливого збудника (Петровська М. та ін., 1991; Havley, 1986). Між тим, при діагностиці кістково-гнійної інфекції такі дослідження поодинокі.

Залишаються також нез'ясованими закономірності зміни мікрофлори і роль різних видів мікроорганізмів при травмах різної давності.

Відсутня повна характеристика серологічних показників до різних збудників при гнійних ускладненнях травм різної давності. Не визначено особливостей взаємозалежності цих показників для різних видів мікроорганізмів та характеру перебігу інфекційного процесу.

Одним з показників інтимних взаємовідносин мікро- і макроорганізму є наявність гетероантігенів у бактерій, не властивих по таксономії даному виду, але ідентичних груповим ізоантігенам еритроцитів та інших тканин організму за системою АВ0. Наявність таких гетероантігенів у грамнегативних УПМ та вплив антигенної спільності збудника і хворого на характер перебігу інфекційного процесу майже не вивчали.

Волюдіння вищезазначеними даними може бути корисним не тільки для встановлення об'єктивного діагнозу післятравматичного нагноєння, але й для відпрацювання лабораторних критеріїв прогнозування клінічного перебігу гнійного ускладнення у хворих з порушеннями опорно-рухового апарату (ОРА).

У комплексному лікуванні гострих та хронічних форм гнійно-запальних захворювань, викликаних УПМ, важливе місце займають антигенні і імунні препарати. Відомі численні розробки імунопрепаратів стафілококової, синьогнійної, ешеріхіозної спрямованості, менше розроблені антипротейні препарати. Між тим, найчастіше з ентеробактерій серед збудників гнійно-запальних захворювань виділяють саме бактерії роду *Proteus* (Єфремова В.Н. та ін., 1992; Фредерік А. Мерфі, 1990).

Більшість фахівців розробляють протейні імунопрепарати на основі О-антігенів, хоча окремі дослідники переконливо доводили патогенетичну важливість Н-антігенного компоненту рухливих патогенних бактерій та доцільність його включення в вакцинні препарати (Геккер В.Д., Сергеева Н.С., 1973; Holder, 1986; Schranck, 1976). Важливість Н-антігенів протейв, їх роль в патогенезі протейної інфекції та формуванні специфічної імунної відповіді, практичне використання в серологічній діагностиці, з розробкою технології виготовлення полівалентного НО-антігенного еритроцитарного дваналістикому для реакції пасивної гемаглютинації вперше подані в серії праць Бідненко С.І та співавторів (1978, 1981, 1985).

### Мета і задачі дослідження

Мета представленої роботи: обґрунтувати і запропонувати комплексні мікробіологічно-серологічні критерії об'єктивізації етіологічного діагнозу і характеру перебігу післятравматичної кістково-гнійної інфекції та розробити в експерименті специфічні імунотерапевтичні препарати при нагноєннях, обумовлених бактеріями роду *Proteus* для підвищення ефективності консервативних методів лікування. Для досягнення вказаної мети поставлені наступні завдання:

1. Охарактеризувати мікрофлору виділень з ран у хворих з післятравматичними кістково-гнійними ускладненнями різної давності і виявити закономірності її зміни під час перебігу інфекційного процесу.

2. Вивчити у хворих з післятравматичними кістково-гнійними ускладненнями різної давності наявність, рівень та динаміку специфічної імунної відповіді до виділених мікроорганізмів різних видів і визначити її інформативну цінність для встановлення етіологічного діагнозу.

3. Вивчити гетерогенність хворих на післятравматичний остеомієліт і збудників нагноєння по наявності та відповідності спільних антигенних детермінант зі специфічністю групових антигенів еритроцитів за системою АВ0 та виявити їх можливий вплив на перебіг нагноєння.

4. Експериментально визначити імуногенні і протективні властивості протейного полівалентного антигену, розробити оптимальний спосіб отримання високоактивного препарату антипротейної плазми для імунотерапії кістково-гнійної інфекції протейної етіології.

### Наукова новизна одержаних результатів

На основі аналізу даних мікробіологічних досліджень, виконаних лабораторією мікробіології і хіміотерапії, вперше виявлено певні закономірності зміни видового складу мікрофлори виділень в залежності від давності травми та встановлено взаємозв'язок між характером перебігу післятравматичних нагноєнь і видовим складом мікрофлори виділень.

На основі проведених вперше комплексних серологічних досліджень встановлено високу інформативну цінність серологічних тестів і доведено незалежність рівня специфічних антибактеріальних антитіл від тривалості нагноєнь.

Виявлено у збудників кістково-гнійної інфекції гетероантигени, ідентичні груповим ізоантигенам еритроцитів хворих (за системою АВ0). Встановлено взаємозв'язок між характером перебігу післятравматичного остеомієліту та відповідністю цих гетероантигенів і ізоантигенів еритроцитів хворого.

Взято участь в розробці мікробіологічно-серологічних критеріїв прогнозування імовірності хронізації та рецидивування післятравматичної кістково-гнійної інфекції для визначення групи ризику серед хворих.

Експериментально встановлено високу імуногенність та протективність протейного полівалентного антигену з визначенням оптимальної схеми імунізації та більш ефективного застосування його з інгібітором протеолізу - сукцинатам амбену.

Розроблено разом з співробітниками КНДІ гематології та переливання крові новий простий спосіб виготовлення препарату антипротейної плазми високої активності.

### **Теоретичне значення одержаних результатів**

Отримані результати доповнюють існуючі теоретичні положення щодо встановлення об'єктивного етіологічного діагноза післятравматичних гнійних ускладнень ОРА, а також сучасні знання про наявність гетероантігенів зі специфічністю антигенів тканин людини (у межах системи АВ0) умовно патогенних бактерій та вплив їх відповідності у збудника і хворого на характер перебігу гнійно-запального процесу.

Експериментально розроблено нові засоби специфічної імунотерапії протейної інфекції та обґрунтовано оптимальні способи їх застосування при кістково-гнійній інфекції.

### **Практичне значення одержаних результатів**

Розроблені та обґрунтовані мікробіологічно-серологічні критерії встановлення етіології нагноєнь при травмах різної давності та можливого прогнозування імовірності хронізації і рецидивування кістково-гнійної інфекції у кожного конкретного хворого. Це дозволить підвищити об'єктивність і своєчасність етіологічної діагностики гнійних ускладнень травм ОРА різної давності і, таким чином, забезпечити ефективність лікувальних заходів, в першу чергу, адекватність антибактеріальної терапії.

Розроблений спосіб отримання високоспецифічного препарату антипротейної плазми дозволяє в комплексі з іншими консервативними засобами підвищити ефективність лікування важких ускладнень протейної етіології.

Запропонований препарат використовувався у клініці кістково-гнійної хірургії УкрНДІ травматології та ортопедії, Українському опіковому центрі.

Комплекс мікробіологічно-серологічних досліджень з розробленими критеріями, за матеріалами дисертації, використовувався в повсякденній практиці вищезазначеної клініки Українського НДІ травматології та ортопедії і подібному відділенні лікарні № 15 Подільського району м. Києва, а також при етіологічній діагностиці гематогенного остеомієліту та артритів нез'ясованої етіології у дітей раннього віку для визначення оптимальної тактики хіміотерапії в Українській спеціалізованій дитячій лікарні "Охматдит".

Основні наукові положення впроваджені в навчальний процес на курсах післядипломної підготовки клінічних ординаторів і інтернів на базі Українського НДІ травматології та ортопедії.

### **Особистий внесок здобувача**

Експериментальна частина по визначенню імуногенних і протективних властивостей протейного полівалентного імуногену та антипротейної плазми.

1137 серологічних досліджень по виявленню рівня антибактеріальних антитіл за допомогою тестів: реакції аглютинації з аутокультурою, реакції пасивної гемаглютинації з видоспецифічним еритроцитарним діагностиком *S.aureus* та визначення концентрації антистрептолізину-О в сироватках 292 хворих на післятравматичний остеомієліт. Скринінг 675 сироваток одноразових неіммунних донорів. Дослідження по виявленню гетероантігенів у 256 культур *S.aureus* та грамнегативних бактерій, подібних еритроцитарним груповим антигенам хворих. Статистична обробка всіх отриманих в ході роботи результатів.

### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення дисертації були викладені на:

- науковій конференції молодих вчених Українського НДІ травматології та ортопедії (м.Київ, 1990);
- Республіканській науково-практичній конференції “Профілактика ускладнень при травмах і захворюваннях опорно-рухового апарату” (м.Донецьк, 1991);
- XX науково-практичній конференції молодих вчених і спеціалістів “Актуальні питання медицини” (м.Харків, 1992);
- Київській міській науково-практичній конференції травматологів-ортопедів “Теоретичні та клінічні аспекти кістково-гнійної інфекції” (м.Київ, 1992);
- науково-практичній конференції “Оптимальні засоби і методи імунорегуючої, протизапальної і протимікробної терапії” (м.Харків, 1993);
- науково-практичній конференції “Роль центрів кістково-гнійної хірургії в діагностиці, профілактиці та лікуванні хворих на остеомієліт в Україні” (м.Київ-Житомир, 1996).

### **Публікації**

За темою дисертації опубліковано 15 наукових праць (14 у співавторстві), в тому числі 5 - в наукових журналах, 1 нововведення - у відповідному “Ресстрі...”, 7 - тези доповідей, 1 - авторське свідчення, 1 - патент.

### **Положення, які вносяться на захист**

Об’єктивізація етіологічного діагнозу нагноєнь травм різної давності за допомогою комплексного мікробіологічно-серологічного обстеження хворих з кістково-гнійною інфекцією.

Визначення наявності гетероантігенів у головних збудників кістково-гнійної інфекції і можливості впливу їх відповідності на перебіг інфекційного процесу.

Мікробіологічно-серологічні критерії визначення груп ризику на хронізацію та рецидивування кістково-гнійної інфекції.

Експериментальна характеристика імуногенності і протективності протейного полівалентного імуногену при кістково-гнійній інфекції.

Новий спосіб отримання антипротейної плазми для імунотерапії кістково-гнійної інфекції одноіменної етіології.

### Структура та обсяг дисертації

Дисертація складається із вступу, 2 розділів огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, розділу "Аналіз і узагальнення результатів досліджень", висновків, списку використаних джерел. Останній містить 220 джерела літератури країн СНД та 59 - іноземної. Обсяг дисертації становить 183 сторінок машинописного тексту. Робота ілюстрована 26 таблицями, 10 рисунками.

Приносимо щирю подяку керівнику клініки кістково-гнійної хірургії д.м.н. Грицаю М.П. та її співробітникам за допомогу при виконанні роботи.

### ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Під час роботи обстежено 352 хворих з післятравматичними гнійними ускладненнями переломів кінцівок різної давності, госпіталізованих у клініку кістково-гнійної хірургії Українського НДІ травматології та ортопедії. Всі дослідження проведено в лабораторії мікробіології та хіміотерапії інституту. Матеріалом для мікробіологічних досліджень служили 976 зразків виділень з ран, вмісту нориць, абсцесів, гематом, пматочки ураженої тканини, взяті під час перев'язок або операцій від зазначених хворих. Переведений у рідку фазу матеріал засівали на тверді поживні середовища напівкількісним способом по Гоулду. Ідентифікацію 1815 культур виділених мікроорганізмів здійснювали згідно з діючими інструктивно-методичними матеріалами.

Виділені в динаміці експериментального інфекційного процесу культури протей піддавали подібним дослідженням з кількісним визначенням їх в органах і фекаліях за допомогою посіву десятикратних розведень досліджуваного матеріалу в 0,85% розчині NaCl від початкового  $1 \cdot 10^{-1}$  до  $1 \cdot 10^{-10}$  на м'ясопептонному агарі з 3% крові барана по Шукевичу.

Серологічні дослідження проведено у 292 хворих в динаміці інфекції з 997 зразками сироваток за трьома тестами (реакції аглютинації - РА - з аутокультурою, реакція пасивної гемаглютинації - РПГА - з видоспецифічним *S.aureus* діагностикумом та визначення концентрації антистрептолізину-О - АСЛ-О) з середньою кратністю - 3,4. Для РА використано 881 культуру мікроорганізмів (*S.aureus*, *P.mirabilis*, *P.aeruginosa* та інших ентеробактерій).

Реакцію проводили з живими і грітими культурами, сироватки розводили від 1:20 до 1:1280. РПГА проводили за загальноприйнятим методом у мікріваріанті з протейним еритроцитарним діагностикумом (ПЕД) згідно методичним рекомендаціям (Бернасовська Є.П. та ін., 1985), з видоспецифічним *S.aureus* еритроцитарним діагностикумом за відповідною інструкцією. Визначення рівня АСЛ-О проводили також відповідно інструкції. Діагностичними титрами в РА для *S.aureus* були  $\geq 1:640$ ; для *P.aeruginosa*  $\geq 1:160$ ; для бактерій роду *Proteus* та для інших грамнегативних бактерій  $\geq 1:80$ . Діагностичним титром в РПГА для протейної інфекції був  $\geq 1:80$ ; для стафілококової  $\geq 1:6400$ . За діагностичний титр АСЛ-О приймали розведення сироватки хворого  $\geq 1:250$  МО/мл.

Встановлена серовароприналежність 99 штамів бактерій роду *Proteus*, 113 штамів *P.aeruginosa* і фагопейзаж 171 штама *S.aureus*, виділених від хворих, в РА на склі з обліком результатів за 4-плюсовою системою через 5 хвилин. Серотипування *P.mirabilis* та *P.aeruginosa* проводили за загальноприйнятою методикою з комерційними полі- та моновалентними сироватками - антипротейними Московського НДІ вакцин і сироваток та антисиньогнійними - Дніпропетровського підприємства по виготовленню бактерійних препаратів. Фаготипування *S.aureus* - набором діагностичних фагів НДІ епідеміології і мікробіології ім. Гамалєї М.Ф.

Для виявлення гетероантигенів у мікроорганізмів, подібних антигенам еритроцитів хворих (в межах системи АВ0) досліджено 63 штами *S.aureus* від 57 хворих, 53 штами *P.aeruginosa* від 34 хворих і 140 штамів бактерій роду *Proteus* від 71 хворого з хронічним післятравматичним остеомієлітом. Дослідження проведено в РА на склі з високотитражними сироватками для визначення груп крові, діагностичними абсорбованими сироватками для судово-медичних цілей, моноклональними сироватками - Цолклонами для визначення груп крові людини в межах системи АВ0. Облік результатів здійснювали за 4-плюсовою системою через 5 хвилин після постановки реакції.

Протейний полівалентний антиген (ППА) з високим вмістом 3 найбільш поширених у клінічних штамів Н-антигенів протейів отримували у відповідності з авторським свідоцтвом № 908323. Імуногенні і протективні властивості ППА досліджено в експериментах на 52 кролях породи шиншила, 90 білих безпорідних мишах та 77 білих щурах. В моделюванні інфекційного процесу використовували штами *P.mirabilis* 1088 (О33:Н:1) та 708 (О33:Н2).

Імуногенні властивості ППА встановлено в 4-х серіях дослідів по 3-, 5- та 10-тикратній підшкірній імунізації кролів загальною сумою на тварину 0,8-1,0 та 5,0 мг. Доказом розвитку інфекції було: клінічне спостереження за станом рани, рівень і динаміка висіюваності введеного інфекту з внутрішніх органів з

серотипуванням виділеної культури, рівень і динаміка сироваткових антитіл до збудника. Термін спостереження - 21 тиждень.

Протективність ППА визначали при введенні добової культури *P.mirabilis* 1088 у дозі  $2 \cdot 10^9$  мікробних клітин імунізованим мишам перорально та внутрішньочеревно. Оцінку протективності ППА для кістково-гнійної інфекції проводили в дослідях на щурах на моделі інфікованої кістково-м'язевої рани за Гунько Ю.Г., Степулою В.І., 1988, при загальному знеболуванні тварин гексеналом (150 мг/кг) разом з співробітниками лабораторії гістофізіології УкрНДІТО. Доказом розвитку кістково-гнійної інфекції було клінічне спостереження за станом рани, рівень і динаміка висіюваності введеного інфекту (добова культура *P.mirabilis* 1088 у дозі  $2 \cdot 10^9$  мікробних клітин в 1 мл) з кістково-м'язевої тканини рани та внутрішніх органів, рівень і динаміка сироваткових антитіл до збудника.

Розробка способу отримання антипротейної плазми проводилась спільно з науковцями КНДІ гематології та переливання крові. Для скринінгу були використані 675 сироваток одноразових неімунних донорів з визначеною групою крові.

Протективна активність отриманих 5 серій препаратів рідкої та сухої форм плазми була визначена в експериментах на білих безпорідних мишах. В першій серії дослідів препарати плазми вводили внутрішньочеревно в стандартних загальноприйнятих умовах мишам вагою 16-18 г (концентрація препарату 25 мг/мл) з зараженням через 1,5-2 години добовою культурою *P.mirabilis* в дозах від 2 до 0,125 млрд. в 0,5 мл. Термін спостереження - 7 днів. В другій серії дослідів протективність антипротейної плазми перевірено на моделі інфікованої кістково-м'язевої рани у білих мишей. Термін спостереження - 2 тижні.

Протективна активність вираховувалась за формулою:

$$\lg LD_{50} = \lg x_1 - \lg 2 \cdot (x_2 - 0,5),$$

де  $x_1$  - максимальна заражаюча доза;

$x_2$  - сума числових відхилень (з дослідів).

$$IE = \frac{\text{вірулентність дослідів}}{\text{вірулентність контролю}} = \frac{LD_{50} \text{ дослідів}}{LD_{50} \text{ контролю}}$$

Статистична обробка даних мікробіологічних та серологічних досліджень здійснена за методом варіаційної статистики (Ашмарін І.П., Вороб'йов А.А.). Більшу частину результатів серологічних досліджень оброблено, визначаючи середні титри (Т) антитіл згідно з методикою Сайдулдіна Т.С. (1981).

## Результати досліджень та їх обговорення

Представлена робота ґрунтується на аналізі результатів клінічних спостережень, лабораторних досліджень та експериментальних даних.

Були встановлені певні закономірності у видовому складі та характері мікрофлори раневих виділень в залежності від давності травми.

Загалом серед виділених культур 38,6% склали *S.aureus* і *S.haemolyticus*, а 57,6% - грамнегативні бактерії, і саме *P.aeruginosa*, протеї, переважно *P.mirabilis*, інші ентеробактерії та неферментуючі (табл. 1).

При ускладненнях травм до 6 місяців в мікрофлорі переважають грамнегативні бактерії (70,0%), при цьому домінують *P.aeruginosa* до 35,0% та різні ентеробактерії і неферментуючі - до 25,5%. Частка грампозитивних коків (*S.aureus*, *S.haemolyticus*) складає близько 30,0%. При більш давніх ускладненнях частка коків збільшується і досягає після 9 місяців майже 60,0%. Частка стрептококів досягає 14,2%, причому до 100,0% вони представлені *S.haemolyticus*. Кількість грамнегативних бактерій зменшується до 30,0%.

Щодо характеру мікрофлори, то монокультури найчастіше виділяли у хворих (38,0%) з тривалістю післятравматичних ускладнень понад 3 роки. Частота виявлення хворих з так званими асоціаціями мікроорганізмів найвища при нагноєннях травм до 3 місяців (70,3%), причому домінують в асоціаціях - *S.aureus* (до 80,0%) та *P.mirabilis* (до 31,4%). Превалювання грамнегативних бактерій у випадках ускладнення травми давністю до 6 місяців відбиває, на наш погляд, її екзоінфікування штамами мікроорганізмів, що циркулюють в стаціонарах. При більшій давності післятравматичних гнійних ускладнень збільшення висюваності таких мікроорганізмів як *S.aureus*, *S.haemolyticus* і *P.mirabilis*, відомих як етіологічні фактори переважно ендоінфекції, відбиває дійсних збудників нагноєннi.

Виявлені особливості мікрофлори дали можливість встановити певний взаємозв'язок між характером перебігу гнійного процесу та показниками мікрофлори. Так, з 113 хворих, від яких при первинній госпіталізації в клініку збудник виділено в монокультурі, при повторних госпіталізаціях гнійні виділення з рани відзначено у 10,6%, а з 222 хворих з первинно виявленою асоціацією мікроорганізмів при повторних госпіталізаціях нагноєння зареєстровано у 35,6% хворих, тобто в 3,5 рази частіше, що демонструє тенденцію до більшої частоти рецидивів у хворих з первинною асоціацією мікроорганізмів в рані (табл. 2).

Таблиця 1.

Висюваність мікроорганізмів різних видів з патологічного матеріалу хворих  
з кістково-гнійною інфекцією різної давності

Давність травми	Кількість досліджених хворих	Всього культур	в тому числі по видах мікроорганізмів						
			S.aureus	Streptococcus sp.	в т.ч. S.haemolyticus	P.aeruginosa	Proteus sp.	ентеробактерії та неферментуючі	інші мікроорганізми
до 3 міс.	91	588	132*/22,4**	29/4,9	7/24,1	176/29,9	83/14,1	150/25,5	18/3,1
3-6 міс.	58	271	65/24,0	15/5,5	3/20,0	95/35,0	28/11,1	57/21,0	11/4,05
6-9 міс.	42	181	66/36,5	10/5,5	6/60,0	38/21,0	32/17,7	29/16,0	6/3,3
9-12 міс.	32	127	56/44,9	18/14,2	18/100,0	23/18,1	11/8,7	16/12,6	3/2,4
1-3 роки	59	275	101/36,7	33/12,0	25/75,7	54/19,6	40/14,5	38/13,8	9/3,3
більше 3 років	71	373	129/34,4	47/12,6	38/81,0	58/15,5	65/17,4	52/13,9	22/5,9
Всього	352	1815	549/30,2	152/8,4	97/63,8	444/24,5	259/14,3	342/18,8	69/3,8

## Примітки:

- \* - в чисельнику - абсолютні значення.
- \*\* - в знаменнику - відсотки від загальної кількості культур, виділених при травмі даної давності.

Таблиця 2

Частота повторних поступлень хворих з кістково-гнійною інфекцією при первинно виявленій моно-та змішаній мікрофлорі рани

Давність травми	Кількість досліджених хворих	Кількість хворих			
		з моноінфекцією		зі змішаною інфекцією	
		I*	II**	I*	II**
до 3 міс.	91	22/24,2	5/22,7	64/70,3*	23/35,9
3-6 міс.	58	21/36,2	1/5,0	34/58,6	17/50,0
6-9 міс.	42	15/35,7	1/6,7	26/61,9	6/23,0
9-12 міс.	32	8/25,8	1/12,5	20/64,5	9/45,0
1-3 роки	59	20/33,9	2/10	35/59,3	10/28,6
більше 3 років	71	27/38,0	3/11,1	43/60,6	14/32,6
Всього	352	113/32,1	12/10,6	222/63,1	79/35,6

Примітки:

- \* - перше поступлення в клініку.
- \*\* - повторні госпіталізації.

чисельник- абсолютні числа,

знаменник\* - відсотки від числа обстежених в групі даної давності травми,

знаменник\*\* - відсотки від числа хворих, первинно госпіталізованих.

Вперше проведені систематичні серологічні дослідження по виявленню антитіл до всіх виділених з рани мікроорганізмів. а також до *S.aureus* та *S.haemolyticus*, незалежно від факту їх виділення в культурі, внесли чіткі корективи в розуміння мікробної етіології нагноень при травмах різної давності і підтвердили безперечну інформативну цінність всіх використаних серологічних тестів.

За допомогою РА з аутокультурою вдається підтвердити стафілококову інфекцію у 44,4% хворих. РПГА з соматичним антигеном виявляє наявність її також у половини хворих, від яких *S.aureus* не виділений (табл. 3). Щодо етіологічного значення в сучасній травматології *S.haemolyticus*, то за допомогою визначення рівня АСЛ-О в крові хворих на хронічну рецидивуючу кістково-гнійну інфекцію, що погано піддається лікуванню, нами встановлена набагато більша етіологічна роль цього збудника, ніж дозволяють тільки мікробіологічні методи - до 46,0% таких хворих мають *S.haemolyticus* як самостійний або асоційований етіологічний фактор. Значну увагу в нашій роботі було приділено вивченню особливостей специфічної

Таблиця 3.

Антистафілококові антитіла в сироватці хворих з гнійними ускладненнями травм опорно-рухового апарату різної давності

Давність травми	Кількість хворих	Кількість досліджень	Результати серологічних досліджень в реакціях											
			РА з аутоштамом S.aureus				РПГА							
							при виділенні S.aureus				без виділення S.aureus			
			1	2	3		1	2	3		1	2	3	
		n	$\bar{T}$			n	$\bar{T}$			n	$\bar{T}$			
до 3 міс.	58	135	38	47,3	30	598	13	38,4	10	7350	21	61,9	19	9700
3-6 міс.	35	74	23	43,4	19	368	9	55,5	7	6400	10	80,0	11	10395
6- 9 міс.	20	47	15	20,0	6	788	8	37,5	2	9050	7	42,8	4	7880
9-12 міс.	23	46	18	47,0	18	844	3	66,6	3	12800	6	16,0	1	25600
1-3 роки	35	70	26	50,0	21	788	8	62,5	6	14705	6	14,5	3	12800
більше 3 років	43	90	33	48,5	26	686	9	55,5	9	8445	12	41,6	6	7350
Всього	214	462	153	44,4	112	679	50	50,0	37	9792	62	50,0	44	12287

## Примітки:

1 - кількість обстежених хворих.

2 - кількість хворих з діагностично значущим результатом (%).

3 - середній статистичний титр антитіл у хворих з діагностичним результатом.

n - кількість досліджень.

$\bar{T}$  - середній статистичний титр антитіл.

гуморальної відповіді на грамнегативні бактерії, що обумовлено високою частотою їх знахідок в ранах в сучасний період та слабкою з'ясованістю їх ролі в розвитку нагноєнь (табл. 4). Загалом, етіологічну роль *P.mirabilis* за допомогою серологічних досліджень вдалось довести у 55,5% хворих, що виділяли цей мікроб, *P.aeruginosa* - у 60,2% інших ентеробактерій - у 41,7% хворих. Вперше було доведено, що рівень гуморального імунітету до всіх видів збудників не залежить від давності травматичного процесу, про що свідчать майже однакові значення середньо-статистичних діагностичних титрів антистафілококових, антипротейних та антисиньогнійних антитіл при травмах різної давності.

Таблиця 4.

Сироваткові антитіла до грамнегативних бактерій, виділених від хворих з гнійними ускладненнями травм різної давності  
(за результатами РА з аутоштамом)

Давність травми	Кількість хворих	<i>P.aeruginosa</i>				<i>P.mirabilis</i>			
		1	2	3		1	2	3	
				n	T			n	T
до 3 міс.	51	35	60,0	51	212	24	62,5	36	98
3-6 міс.	30	24	58,3	40	278	9	66,6	12	184
6- 9 міс.	14	8	100,0	11	242	7	57,4	5	122
9-12 міс.	12	11	54,5	12	184	4	75,0	9	184
1-3 роки	25	13	53,8	12	242	13	45,4	12	160
> 3 років	27	12	50,0	23	212	15	53,3	34	212
Всього	159	103	60,2	149	282,3	72	55,5	108	176,7

Примітки:

1 - кількість обстежених хворих.

2 - кількість хворих з діагностично значущим результатом (%).

3 - середній статистичний титр антитіл у хворих з діагностичним результатом.

Взаємодія в системі мікроб-хазяїн не обмежується формуванням специфічної імунної відповіді на збудник. Встановлена здатність збудників інфекційних хвороб включати в свою структуру антигенні компоненти, подібні антигенам тканин людини, і, найперше, в межах еритроцитарної системи АВ0.

Нами вперше проведено визначення у головних збудників кістково-гнійної інфекції гетероантигенів, ідентичних груповим ізоантигенам

еритроцитів, і виявлено їх наявність у 46,4% культур протеїв, 38,0% культур *S.aureus* та 7,5% культур *P.aeruginosa*.

Визначено тенденцію до підвищення сприйнятливості до післятравматичного остеомієліту (ПТО), обумовленого участю *P.mirabilis* та *S.aureus*, осіб з В(III) і АВ(IV), а *P.aeruginosa* - з А(II) і В(III) групами крові. В'ялий перебіг з частими рецидивами зустрічався в 4,3 рази частіше при наявності відповідності гетероантигенів збудника і ізоантигенів еритроцитів хворого, і ця різниця статистично достовірна, що може свідчить на користь певного взаємозв'язку між характером перебігу ПТО та характеристикою гетерогенності хворих і гетероантигенів збудників (табл. 5).

Таблиця 5.

Особливості клінічного перебігу кістково-гнійної інфекції у хворих з відповідністю та невідповідністю ізоантигенів збудника та еритроцитів

Характеристика мікрофлори рани	Відповідність ізоантигенів			Невідповідність ізоантигенів		
	кількість хворих	з них з в'ялим довготривалим перебігом	з тяжкими формами	кількість хворих	з них з в'ялим довготривалим перебігом	з тяжкими формами
<i>S.aureus</i>	2	2	0	26	2	10
<i>P.aeruginosa</i>	0	0	0	7	2	4
<i>Proteus</i>	6	4	0	7	2	4
<i>S.aureus</i> <sub>+</sub> <i>Proteus</i>	3	2	1	13	2	6
<i>S.aureus</i> <sub>+</sub> <i>P.aeruginosa</i>	2	2	0	19	4	7
<i>S.aureus</i> <sub>+</sub> <i>Proteus</i> <sub>+</sub>	7	5	1	14	2	5
<i>P.aeruginosa</i> <i>Proteus</i> <sub>+</sub>	8	5	3	11	2	5
<i>P.aeruginosa</i> Всього	28	20/71,4%	5/17,9%	97	16/16,5%	41/42,3%

Узагальнення та аналіз результатів, отриманих в ході виконання роботи дозволив сформувавши мікробіологічно-серологічні критерії для прогностичного визначення серед хворих з гнійними ускладненнями травм групи ризику по хронізації гнійного процесу, які стали основою нововведення, рекомендованого

для використання у практиці і занесеного у відповідний "Реєстр ..." (1996. - Вип.6. - С.29.). До них відносяться:

1. Виявлення в рані з початку травматичного процесу змішаної грамнегативної мікрофлори, в першу чергу *P.mirabilis*, особливо за участю в асоціації *S.aureus*.
2. Наявність в виділеннях з рани *S.haemolyticus* чи *P.mirabilis*.
3. Відповідність гетероантигенів виділеного з рани мікроорганізма та ізоантигенів еритроцитів хворого.
4. Наявність сироваткових антитіл до виділених культур у діагностичних титрах.

У випадку загоєння рани, прогностичним критерієм, що свідчить про персистенцію збудника в тканинах та можливість рецидиву нагноєння, є збереження діагностичного рівня антитіл до збудника, а його різке підвищення, як правило, передує рецидиву в межах 10 днів. Тому доцільно включити визначення рівня сироваткових антитіл до встановленого збудника в перелік обов'язкових аналізів хворих на кістково-гнійну інфекцію перед випискою та під час диспансерного нагляду.

При розробці ефективних засобів для специфічної активної і пасивної імунотерапії кістково-гнійної інфекції протейної етіології нами, після детального ознайомлення з існуючими імунпрепаратами протейної спрямованості, було визначено перевагу протейного полівалентного антигену з високим вмістом 3 найбільш поширених у клінічних штабів Н-антигенів протей /а.с. № 908323/.

В результаті досліджень на кролях виявлено високу імуногенність ППА при підшкірному введенні і відпрацьована оптимальна 3-кратна схема імунізації, що дозволяє підтримувати протягом майже півроку достатні для захисту від протейної інфекції рівні специфічних антипротейних антитіл, представлених переважно Ig G. Проведений ваговий контроль тварин та аналіз показників периферійної крові визначив відсутність хронічної інтоксикації від введення протейної вакцини. З метою перевірки ефективності цього імуногену при кістково-гнійній інфекції експериментально визначено протективну активність ППА на білих щурах з відтвореною моделлю інфікованої кістково-м'язової рани в дослідах, проведених спільно з лабораторією гістофізіології УкрНДІТО. Розвиток інфекції підтверджено за всіма загальноприйнятими критеріями. Ефективність і оптимальність проведеної 3-кратної імунізації доведена раннім закриттям інфікованої рани з різким зниженням обсіміненості тканин протеєм в місті перелому, дисемінацією збудника в легені і селезінку лише на 1-у тижні після травми, формуванням нориць лише у окремих інфікованих тварин та високим рівнем антипротейних антитіл (рис. 1).

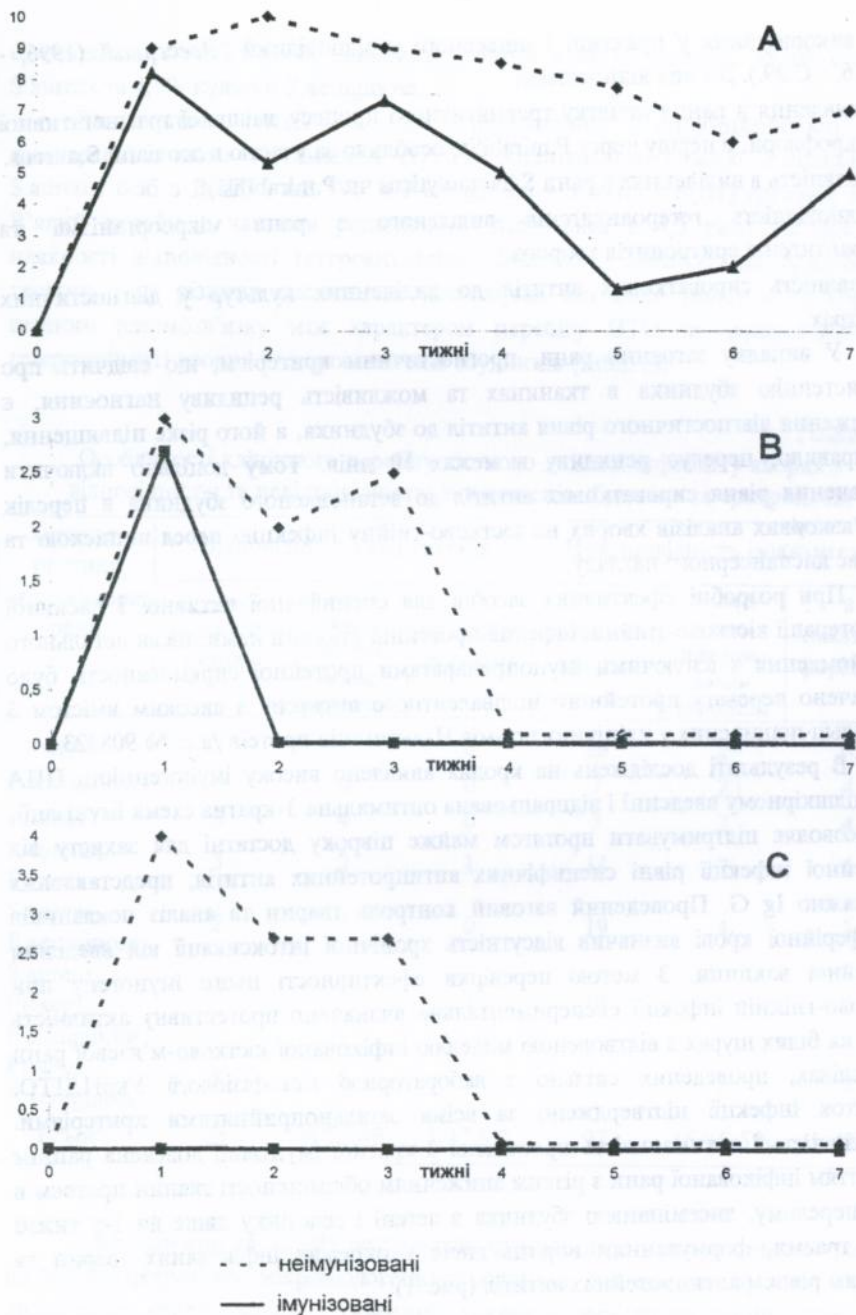


Рис.1 Обміненість протеєм кістково-м'язової тканини рани (А), селезінки (В), і легенів (С) неімунізованих і імунізованих підшкірно щурів.

Враховуючи стан протеолізу в рані та особливу протеолітичну активність протеїв, було визначено ефект від комплексної дії ППА з інгібітором протеоліза-сукцинатом амбена. Комплексне застосування вказаних препаратів характеризувалось мінімальною поширеністю нагноєння, швидкою епітелізацією рани, припиняло дисемінацію протею в органи в перші дні після травми, а обсімененість тканин рани - до кінця першого тижня. Таким чином, ППА є препаратом, який має перспективи для проведення активної імунотерапії кістково-гнійної інфекції в комплексі консервативних і оперативних засобів при отриманні позитивних результатів апробації в клініці.

Розроблено спільно з науковцями КНДІ гематології та переливання крові простий спосіб виготовлення специфічного високоактивного препарату антипротейної плазми, що дозволяє отримати його в кількості, якої потребує практика. В його основу покладено виявлення антитіл за допомогою НО-еритроцитарного протейного полівалентного діагностикуму. Після проведення скринінгу плазми крові донорів визначено доцільним використовувати плазму неімуних одноразових донорів O (I) та A(II) груп крові, а для кістково-гнійної інфекції - всіх груп крові. Приналежність виявлених антипротейних антитіл плазми переважно до класу Ig G дала можливість отримати ліофілізовану форму як більш прийнятну для збереження активності і транспортування. Отримано авторське свідоцтво (№ 1536980).

Протективну активність рідкої та сухої форм плазми було доведено в експерименті на білих мишах. Вираховані індекси ефективності (ІЕ) обох форм препарату (від 2,5 до 4,6) є об'єктивним показником їх достатньої протективності. Захисні можливості препаратів антипротейної плазми були підтверджені в експерименті на моделі інфікованої м'язової рани у мишей.

Обмежене клінічне випробування препарату антипротейної плазми, проведене у клініці кістково-гнійної хірургії УкрНДІ травматології та ортопедії та дитячій клінічній інфекційній лікарні № 12, дало позитивний результат.

## ВИСНОВКИ

1. Виявлено закономірні зміни видового складу мікрофлори виділень з рани при післятравматичному остеомієліті (ПТО) в залежності від давності травми, які полягають в превалюванні мікробних асоціацій (до 70,3 %) з домінуванням (до 70,0%) в них грамнегативних бактерій при травмі до 6 місяців давності і зростанні питомої ваги моноінфекції (до 40,0%) та домінуванні у мікрофлорі *S.aureus*, *S.haemolyticus* та *P.mirabilis* при травмах більшої давності.

2. Встановлено, що первинне виділення при післятравматичній кістково-гнійній інфекції багатокомпонентної асоціації мікроорганізмів сприяє зростанню в 3,5-5 разів частоти репидивування нагноєнь у хворих в порівнянні з первинним виділенням монокультури.

3. Підтверджено високу інформативність комплексного серологічного дослідження для встановлення об'єктивного етіологічного діагнозу нагноєння і доведено, що рівень специфічних антибактеріальних антитіл у хворого залежить від наявності інфекційного процесу, а не його тривалості.

4. Виявлено вперше наявність гетероантігенів, ідентичних груповим ізоантігенам еритроцитів за системою АВ0 у головних збудників кістково-гнійної інфекції - 46,4% культур *P.mirabilis*, 38,0% культур *S.aureus* та 7,5% культур *P.aeruginosa*. Встановлено взаємозв'язок між характером перебігу ПТО і відповідністю гетероантігенів збудника та ізоантігенів еритроцитів хворого, при наявності якої в'ялий перебіг з частими рецидивами зустрічався в 4,3 рази частіше, ніж при невідповідності гетероантігенів.

5. Розроблені лабораторні критерії прогнозування імовірності хронізації та рецидивування післятравматичного кістково-гнійного ускладнення для визначення групи ризику серед хворих на основі аналізу інформативності мікробіологічних і серологічних досліджень та відповідності гетероантігенів збудника і еритроцитів хворого.

6. Експериментально встановлено високу імуногенність та протективність протейного полівалентного НО-антигену при 3-кратній підшкірній чи пероральній імунізації з максимальною елімінацією збудника при поєднаному застосуванні імуногену та інгібітора протеолізу-сукцината амбену.

7. Розроблено новий простий спосіб виготовлення препарату антопротейної плазми за допомогою скринінга плазми одноразових неімуних донорів всіх груп крові НО-протейним полівалентним еритроцитарним діагностиком (ІЕ 2,5-4,6). Обмежене клінічне застосування антипротейної гомологічної плазми у хворих з важким перебігом кістково-гнійної протейної інфекції підтвердило її високу ефективність.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Розроблені та обґрунтовані мікробіологічно-серологічні критерії дозволяють встановлювати етіологію нагноєнь при травмах опорно-рухового апарату різної давності та прогнозувати імовірність хронізації і рецидивування кістково-гнійної інфекції у кожного хворого, їх рекомендовано застосовувати в повсякденній практиці профільних медичних установ.

2. Розроблені в експерименті оптимальні схеми імунізації протейного полівалентного антигену після апробації в клініці дозволяють використовувати його у хворих з в'ялим довготривалим перебігом післятравматичних гнійних ускладнень протейної етіології.

Застосування препаратів антипротейної плазми додатково, в комплексі консервативних заходів, рекомендовано хворим з тяжким перебігом ускладнень зазначеної етіології.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Антипротейная активность сыворотки крови доноров и препарата "Иммуноглобулин" /В соавт. Л.В.Назарчук, С.И.Бидненко //Врачебное дело. - 1988. - № 8. - С.86-88.
2. Экспериментальное изучение иммуногенности поливалентного протейного антигена /В соавт. Л.В.Назарчук, С.И.Бидненко, Е.А. Федоровская //Физиологический журнал. - 1991. - Т.37, № 5. - С.81-87.
3. Состояние антибактериального иммунитета у людей в динамике наблюдения при измененной радиационной ситуации /В соавт. С.И.Бидненко, Л.В.Назарчук, Е.А.Федоровская, Л.В.Опенько //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. - 1992. - № 1. - С.33-36.
4. Объективный этиологический диагноз нагноения при костной травме как одно из условий ускорения реабилитации больных /В соавт. С.И.Бидненко, И.П.Вернигора, Н.М.Озерянская, Л.И.Пустовалова //Ортопедия, травматология и протезирование. - Киев, 1993. - Вып.23. - С.71-74.
5. Сучасні аспекти етіологічної діагностики кістково-гнійної інфекції та тактики її хіміотерапії /В співавт. С.І.Бідненко, Н.М.Озерянська, Л.І.Пустовалова //Ортопедія, травматологія і протезування. - Харків, 1995. - С.40-44.
6. Мікробіологічно-серологічні критерії ризику хронізації кістково-гнійної інфекції післятравматичної рани та розвитку остеомієліту /В співавт. С.І.Бідненко //Реєстр медико-біологічних і науково-технічних нововведень. - Київ, 1996. - Вип.6. - С.29.
7. А.с. СССР, МПК G 01 N 33/531. Способ получения антипротейной плазмы /В соавт. Л.В.Назарчук, С.И.Бидненко, Е.А.Федоровская, Л.В.Опенько (СССР). - № 1536980; Заявлено . . . 87; Оpubл. 15.09.89, Гос.реестр изобр. - 3 с.
8. Пат. 14123 Україна, МПК G 01 N 33/531. Спосіб одержання антипротейної плазми /В співавт. Л.В.Назарчук, С.І.Бідненко, О.О.Федоровська, Л.В.Опенько (Україна).- № 4234420/; Заявл. 24.04.87; Оpubл. 25.04.97; Бюл. №2. - 3 с.
9. Специфические антитела к возбудителю в этиологической диагностике костно-гнойной инфекции /В соавт. С.И.Бидненко, Л.И.Пустовалова //Профилактика осложнений при травмах и заболеваниях опорно-двигательного аппарата: Тез. докл. Республ. науч.-практ. конф. - (21-22 ноября 1991г.), Донецк, 1991. - С.31-33.
10. Протейный поливалентный иммуноген /В соавт. С.И.Бидненко, Л.В.Назарчук //Новые средства и методы противомикробной и противовоспалительной терапии в современной клинике: Тез. докл. науч.-практ. конф. - Харьков, 1992.- С.23.

11. Спільність антигенів мікробів-збудників та еритроцитів ізогруп А і В у хворих з хронічною кістково-гнійною інфекцією /В співавт. С.І.Бідненко //Теоретичні та клінічні аспекти кістково-гнійної інфекції: Тез. доп. міської наук.-практ. конф. травм.-ортопедів.- Київ, 1992.- С.11-13.
12. Комплексное применение бактериального иммуногена и ингибитора протеолиза в профилактике послеоперационной диссеминации возбудителя /В соавт. С.И.Бидненко, Т.А.Купенко, Т.М.Скородед //Оптимальные средства и методы иммунокорригирующей, противовоспалительной и противомикробной терапии: Тез. докл. науч.-практ. конф. - Харьков, 1993. - С.39.
13. Серологічні дослідження в етіологічній діагностиці кістково-гнійної інфекції /В співавт. С.І.Бідненко //Наук.-практ. конф. мол. вчених та фахівців (15 червня 1993 р.): Тез. доп. - Київ, 1993. - С.3-4.
14. Визначення рівнів антистрептолізину-О у хворих з кістково-гнійною інфекцією //Вестник проблем современной медицины. - Харьков, 1994. - С.99-101.
15. Мікрофлора та специфічний антибактеріальний імунітет при травматичному остеомієліті після аварії на ЧАЕС /В співавт. С.І.Бідненко, І.П.Вернигора, Н.М.Озерянська //XII з'їзд травматологів-ортопедів України: Матеріали з'їзду.- Київ,1996.- С.185-186.

## АНОТАЦІЯ

**Лютко О.Б.** Етіологічна діагностика післятравматичної кістково-гнійної інфекції та експериментальна розробка специфічних імунотерапевтичних препаратів при нагноєннях, обумовлених бактеріями роду *Proteus*.- Рукопис.

Дисертація на здобуття вченого ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.07. - мікробіологія. - Київський науково-дослідний інститут епідеміології та інфекційних хвороб, Київ, 1997.

Дисертація та 15 опублікованих праць присвячені питанням розробки та обґрунтування комплексу мікробіологічно-серологічних критеріїв встановлення об'єктивного етіологічного діагноза післятравматичної кістково-гнійної інфекції та прогнозування імовірності її хронізації і рецидивування у конкретного хворого.

В роботі дана оцінка даних мікрофлори виділень при ускладненнях травм різної давності та визначена інформативність серологічних тестів при даній патології. Встановлено взаємозв'язок між характером перебігу ПТО і відповідністю гетероантигенів збудника та ізоантигенів еритроцитів хворого.

Визначено імуногенні і протективні властивості протейного полівалентного антигена при кістково-гнійній патології і розроблено оптимальні схеми його застосування. Розроблено новий простий спосіб отримання антипротейної плазми з стабільними властивостями протягом 5-6 років і

визначено індекс її ефективності. Запропонований імунопрепарат знайшов клінічне впровадження і дав виразний антипротейний ефект.

**Ключові слова:** кістково-гнійна інфекція, мікрофлора виділень, антибактеріальні антитіла, гетероантигени мікробів-збудників, етіологічний діагноз, протейний полівалентний антиген, антипротейна плазма.

**Лютко О.Б.** Этиологическая диагностика послетравматической костно-гнойной инфекции и экспериментальная разработка специфических иммунотерапевтических препаратов при нагноениях, обусловленных бактериями рода *Proteus*. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.00.07 - микробиология. - Киевский научно-исследовательский институт эпидемиологии и инфекционных болезней, Киев, 1997.

Диссертация и 15 опубликованных работ посвящены вопросам обоснования комплекса микробиологически-серологических критериев установления объективного этиологического диагноза послетравматической костно-гнойной инфекции и прогнозирования возможности ее хронизации и рецидивирования у конкретного больного.

В работе дана оценка данных микрофлоры выделений при осложнениях травм разной давности и определена информативность серологических тестов в данной патологии. Установлено взаимосвязь между характером течения ПТО и подобием гетероантигенов возбудителя и изоантигенов эритроцитов больного.

Определены иммуногенные и протективные свойства протейного поливалентного антигена при костно-гнойной патологии и разработаны оптимальные схемы его применения.

Разработан новый способ получения антипротейной плазмы со стабильными свойствами в течении 5-6 лет и установлен индекс ее эффективности. Предложенный иммунопрепарат нашел клиническое внедрение и дал выраженный антипротейный эффект.

**Ключевые слова:** костно-гнойная рана, микрофлора выделений, антибактериальные антитела, гетероантигены микробов-возбудителей, этиологический диагноз, протейный поливалентный антиген, антипротейная плазма.

**Lutko O.B.** Etiologic diagnosis of posttraumatic bone purulent infection and experimental development of specific immunotherapeutic preparations with suppuration caused by bacteria of *Proteus* kind/ - Manuscript.

Thesis for submittance of a candidate of medical sciences degree on speciality 03.00.07 - microbiology. - Kiev Research Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, Kiev, 1997.

The thesis and 15 published papers are dedicated to the problems of substantiation of the complex of microbiologic and serologic criteria of the objective etiologic diagnosis of posttraumatic bone purulent infection and prediction of its possible delayed process and recurring in a specific patient. Side by side with evaluation of excreta microflora findings with complicated traumas of various remoteness and definition of serologic tests, information at the given pathology the thesis has exhibited tendency to the effect of first revealed in pathogenic organisms of bone purulent infection heteroantigens with specificity of erythrocyte isoantigens (by the ABO system) on the nature of course of purulent inflammatory process with their compliance.

The immunogenic and protective properties of proteus polyvalent antigen with bone purulent pathology have been determined, and optimal outlines of its use have been developed.

The new method of antiproteus plasma taking with stable properties during 5-6 years has been developed, and the index of its efficiency has been determined. The proposed immunopreparation has found clinical introduction and given the pronounced antiproteus effect.

**Key words:** bone purulent infection, discharge microflora, Proteus polyvalent antigen, heteroantigens of microorganisms, antiproteus plasma, etiologic diagnosis, antibacterial antibodies.





---

Підписано до друку 15.10.97р. Формат 60х90/16.  
Ум. друк. арк.1,0 Обл.-вид. арк. 0,8.  
Наклад 100. Зам. 274.

---

Відділ оперативної поліграфії  
Центру Міжнародної освіти  
227-12-75, 227-37-86

AB 38.703