

# ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ТУГУШЕВ АЛІЙ САІТОВИЧ

УДК 616-001-002.3-122.7:616.  
34-008.87]:612.017.1-07-08

ВПЛИВ ЕУБІОТИКІВ НА ПЕРЕБІГ ТА НАСЛІДОК  
РАНОВОГО ПРОЦЕСУ

14.01.03 – хірургія

## АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

**ХАРКІВ – 2002**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України  
Науковий керівник: доктор медичних наук, професор Клименко Володимир Микитович,  
Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри  
факультетської хірургії

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор Даценко Борис Макарович,  
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри  
хірургії та проктології

Доктор медичних наук, професор Шаповал Сергій Дмитрович,  
Запорізький державний інститут удосконалення лікарів МОЗ України, професор кафедри  
хірургії № 2

Провідна установа: Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика  
МОЗ України, кафедра хірургічних хвороб

Захист відбудеться 24 жовтня 2002 року о 13 годні 30 хвилин на засіданні спеціалізованої  
вченої ради Д 64.600.02 при Харківському державному медичному університеті (61022,  
м. Харків, проспект Леніна 4).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського державного медичного університету МОЗ України за адресою: 61022, м. Харків, проспект Леніна 4.

Автореферат розісланий "23" вересня 2002 року.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
д.мед.н., проф.  
Петренко

Г.Д.

### **ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

Актуальність теми. Проблема гнійної хірургії є однією з найбільш актуальних у сучасній клінічній медицині, тому що серед усіх госпіталізованих у хірургічні відділення пацієнти з запальними захворюваннями складають 35-40% (Б.М.Даценко,1995). Частота післяопераційних гнійних ускладнень досягає в середньому 30% і не має тенденції до зниження (А.А.Воробйов і співавт., 1996; В.Д.Кузнецов і співавт., 1998, А.В.Воленко, 1998; А.Л. Костюченко,1999). Більше 40% післяопераційної летальності зв'язано з гнійно-септичними ускладненнями (В.Д.Федоров, 1991; В.Н.Французов, 1999; В.І.Русаков, 2000).

Важливим моментом у розумінні патогенезу довго незагоюючих ран є оцінка загального стану організму у цілому, яка обумовлює нездатність адекватно реагувати на пошкоджуючий фактор та повноцінно завершити рановий процес (Б.М.Даценко, 1993; В.І.Русаков, 2000).

На даний час немає єдиної думки про роль мікрофлори у розвитку ранових ускладнень (В.І. Никитенко, 1990; Б.А. Бердичівський, 1993; В.Е. Цветчих, 1996). В останні роки установлений факт ендогенного проникнення мікроорганізмів у вогнище ушкодження в результаті феномена кишкової транслокації і впливу на перебіг ранового процесу, виходячи з їхніх біологічних властивостей (В.І.Никитенко,1990; К.І.Савицька і співавт.,1996). Маються докази прямого зв'язку між станом кишкового мікробіоценозу і розвитком різних гнійно-запальних ускладнень (Л.Д.Депутатова,1993; А.А.Воробйов і співавт.,1996; Е.В.Буданова і співавт.,1996; Р.М.Хаїтов,1998; М.Ф.Вільк і співавт.,1999; Н.М.Грачова,1999). З'явилися повідомлення про ефективність застосування препаратів, що усувають кишковий дисбактеріоз при лікуванні хворих із гнійними ранами (В.І.Никитенко, 1990; О.А. Журило, 1997; М.А. Юлдашев і співавт., 1999; М.Ф. Вільк і співавт.,1999).

З цих позицій актуальним є впровадження в хірургічну практику об'єктивних критеріїв оцінки характеру перебігу ранового процесу та створення надійних методів профілактики і лікування гнійно-запальних ускладнень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова праця виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри факультетської хірургії (шифр теми ИН 14.01.03.00. № держреєстрації 0100 U 002397).

Дисертантом особисто визначено і систематизовано контингент хворих з різним характером перебігу ранового процесу, розроблено методику і проведено детальний аналіз клініко-експериментальних досліджень. Автор брав безпосередню участь у проведенні мікробіологічних, цитоморфологічних та імунологічних досліджень. Самостійно виконав 72% хірургічних втручань у хворих.

Мета і завдання дослідження. Підвищити ефективність лікування хворих з гнійно-запальними змінами та розробити профілактику післяопераційних ранових ускладнень на основі оцінки впливу еубіотиків на перебіг та наслідок ранового процесу, шляхом визначення об'єктивних критеріїв та ролі дисбіотичних порушень кишечника в розвитку гнійно-запальних ускладнень.

Для досягнення мети були поставлені такі завдання:

1. Вивчити в експерименті вплив вихідного стану кишкового мікробіоценозу на перебіг модельованого асептичного запального процесу і вплив на нього еубіотиків.
2. Оцінити стан кишкового мікробіоценозу у хворих з ускладненим та неускладненим перебігом ранового процесу в зіставленні його з мікробіологічними дослідженнями ран.
3. Дати оцінку функціональної активності імунної системи у хворих з ускладненим та неускладненим перебігом ранового процесу для визначення її ролі в розвитку та перебігу ранових ускладнень, вивчивши вплив еубіотиків на характер імунологічної відповіді.
4. Оцінити цитоморфологічні зміни ранового виділення як об'єктивний контроль за динамікою перебігу ранового процесу та вплив на них еубіотиків.
5. Розробити на основі отриманих результатів раціональні методи лікування і профілактики післяопераційних ускладнень.

*Об'єкт дослідження.* 1. Білі статевозрілі пацюки обох статей, розділені на експериментальні групи: 1) отримували еубіотики, левоміцетин; 2) контрольна. Усім моделювалось асептичне запалення.

2. Хірургічні хворі з різним характером перебігу ранового процесу: первинне загоєння післяопераційної рани; гнійно-запальні зміни та сприятливий перебіг ранового процесу; несприятливий перебіг гнійно-запального процесу. Основна група у комплексному лікуванні одержувала еубіотики.

*Предмет дослідження.* Використання еубіотиків в лікуванні хворих з гнійно-запальними змінами та профілактиці післяопераційних ранових ускладнень.

*Методи досліджень.* 1. В експериментальній частині роботи: онкометричне вимірювання величини набряку кінцівки; мікробіологічні дослідження рани, крові та вмісту прямої кишки; цитоморфологічне дослідження ранового виділення.

2. У клінічній частині: визначення імунного статусу хворих; цитоморфологічне дослідження ранового виділення; мікробіологічні дослідження рани та вмісту прямої кишки; клінічна оцінка перебігу ранового процесу.

Наукова новизна одержаних результатів. Доведено доцільність використання еубіотиків, включаючих основних представників нормальної кишкової мікрофлори, у комплексному лікуванні хірургічних хворих з гнійно-запальними процесами та профілактиці післяопераційних ускладнень.

Вперше показано, що кишковий дисбактеріоз негативно впливає на рановий процес, визначаючи несприятливий його перебіг. Поліпшення якісного складу кишкової мікрофлори шляхом застосування еубіотиків значно оптимізує процес загоєння ран.

Встановлено, що прогностичним критерієм можливого розвитку ранового ускладнення є пригнічення активності імунної системи та порушення її регуляторних механізмів, зокрема, зниження у крові головних показників Т-системи імунітету з дисбалансом регуляційних субпопуляцій Т-лімфоцитів, зниження імунорегуляторного індексу і фагоцитарної активності лейкоцитів.

Встановлено, що протягом усього періоду лікування критерієм оцінки характеру перебігу ранового процесу та ефективності застосованої терапії є динаміка цитоморфологічних змін ранового виділення.

Практичне значення одержаних результатів: 1. Запропоновано комплекс заходів для лікування гнійно-запальних захворювань, спрямований на адекватне хірургічне

втручання та підвищення неспецифічної імунорезистентності організму шляхом корекції дисбіотичних порушень кишечника.

2. Розроблено і рекомендовано для використання критерії прогнозу розвитку післяопераційних гнійно-запальних ускладнень і оцінки характеру перебігу ранового процесу.

3. Клінічна апробація розробленої програми використання еубіотиків, проведена в ряді профільних лікувальних установ, показала її практичну значущість у поліпшенні результатів лікування хворих із гнійно-запальними процесами та профілактиці післяопераційних ускладнень.

Результати дослідження впроваджено в практичну роботу хірургічних відділень м.Запоріжжя (МСЧ комбінату “Запоріжсталь” та заводу “Дніпроспецсталь”, міський гнійно-септичний центр, центр медицини катастроф та швидкої медичної допомоги, міська лікарня №2), Запорізької області (Куйбишевська ЦРЛ), в науковий і навчальний процес кафедр хірургії Запорізького державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Представлені в роботі матеріали є власною працею автора, що вивчив наукову літературу за темою роботи, зробив глибокий патентно-інформаційний пошук, набрав і обробив фактичний матеріал, розробив методiku і провів детальний аналіз клініко-експериментальних досліджень, статистичну обробку отриманих результатів, сформулював висновки і практичні рекомендації.

Клінічні дослідження проведені на базі кафедри факультетської хірургії Запорізького державного медичного університету (зав. – д.мед.н. В.М.Клименко), хірургічного відділення №3 центру екстремальної медицини та швидкої медичної допомоги ( зав.-к.мед.н., доц. В.В.Ганжий), хірургічного відділення міської лікарні №2 (зав. – А.С.Смирнов).

Експериментальна частина роботи проведена на базі ЦНДЛ ЗДМУ (зав. – к.мед.н. С.Д.Тржецинський) разом з к.мед.н., доцентом В.І.Линенко. Цитоморфологічні дослідження мазків-відбитків виконані разом зі співробітниками клінічної лабораторії Запорізької обласної клінічної лікарні (ЗОКЛ) (зав. – І.П.Пуха). Імунологічні дослідження виконані в профільних лабораторіях ЗОКЛ (зав. – Л.І.Ташевська) і 1-ої дитячої міської лікарні (зав. – Т.Д. Волкова).

Бактеріологічні дослідження ран, крові і вмісту прямої кишки проведені на базі бактеріологічної лабораторії міської санітарної епідеміологічної станції (зав. – Г.І. Краснобаєва).

У колективних публікаціях 85% ідей та розробок належить автору. Проаналізовані й оброблені результати експериментальних і клінічних досліджень оформлено у вигляді дисертаційної роботи.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації були повідомлені, обговорені та схвалені на міжнародній науково-практичній конференції хірургів “Актуальні питання шпитальноп хірургіп” (Ужгород,1999); на VII-ій міжнародній конференції хірургів-гепатологів Росії і країн СНД (Смоленськ,1999); науково-практичній конференції “Актуальные вопросы гастроэнтерологии и эндокринологии” (Харків,2000); Запорізькій обласній науково-практичній конференції (1999); засіданнях Запорізького обласного наукового товариства хірургів (1998,1999). Апробація дисертаційної роботи була проведена на спільному засіданні кафедр факультетської хірургії та загальної хірургії Запорізького державного медичного університету (2000) та спільному засіданні кафедри хірургії і проктології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України від 17 січня 2001 року.

Публікації. За матеріалами дисертації автором опубліковано 6 наукових статей. З них 4 – у фахових наукових виданнях і 2 – у вигляді тез в матеріалах наукових

конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Робота викладена на 146 сторінках машинописного тексту й ілюстрована 30 таблицями і 5 малюнками. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, 3 розділів результатів власних клініко-експериментальних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків та списку використаної літератури, який містить 252 джерела (163 вітчизняних і 89 закордонних).

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи. Дослідження складалося з експериментальної частини і клінічних спостережень, де як лікувальний засіб використовувалися препарати, що включають живі бактерії, які відносяться до нормальної кишкової аутофлори (еубіотики).

Основу експериментальної частини роботи склали досліди на 200 білих статевозрілих пацюках обох статей.

У першій серії дослідів вивчався вплив вихідного стану мікробіоценозу кишечника на перебіг запального процесу. Експерименти проводилися на трьох групах тварин (по 20 пацюків у кожній). Першій групі на протязі 10 днів вводився розчин колибактерину (E.coli штаму M17, яка мала певні біохімічні властивості й аглютинувалась специфічною для неї сироваткою), другій – впродовж 10 днів вводився антибактеріальний препарат левоміцетин; препарати вводилися безпосередньо в шлунок через твердий зонд.

Дозування препаратів розраховувалося на кг/ваги. Третя група була контрольною.

Робився посів із прямої кишки на різні живильні середовища. Використовувалися середовища Ендо, Чистовича, кров'яний агар, на яких зростають аеробні та умовно-анаеробні мікроорганізми. Стан мікробіоценозу кишечника характеризувався, за даними Р.В.Епштейн-Литвак та Ф.Л.Вильшанської, наявністю або відсутністю нормальної кишкової палички, умовно-патогенної мікрофлори, ентеробактерій з гемолітичними та лактозонегативними властивостями (В.В.Меньшиков, 1987). Потім для всіх груп пацюків моделювалось асептичне запалення, для чого під подошовний апоневроз лапки тварини вводили 0,1 мл 0,25%-го розчину формаліну за методикою, описаною Л.С.Салямоном (1951). Вимірювали величину набряку кінцівки онкометричним методом (Д.А.Харкевич, 1988) в динаміці протягом 10 діб. Через 1,6,24,48 годин проводилося бактеріологічне дослідження ранового виділення, через 1,6,24 години проводилося бактеріологічне дослідження крові тварини з використанням вищеназваних середовищ. Через 1,6,24,48 годин вивчалася цитоморфологічна характеристика рани після зафарбування ранового мазку за Романовським-Гимза (К.Н.Фенчин, 1979). Перед початком та наприкінці експерименту здійснювалось контрольне зважування пацюків.

У другій серії дослідів вивчалася ефективність застосування різних еубіотиків і їхніх комбінацій перед нанесенням ушкодження. Першій групі пацюків на протязі 10 днів вводився препарат колибактерин, другій – препарат “Лінекс”, що включає комплекс лакто-, біфідобактерій та фекальний стрептокок. Третя група одночасно одержувала колибактерин і “Лінекс”, четверта – була контрольною. Усім тваринам моделювали асептичне запалення, після чого проводили онкометричні, мікробіологічні та цитоморфологічні дослідження.

У третій серії дослідів вивчався вплив еубіотиків на перебіг і наслідок вже розвиненого ранового процесу. З метою створення тваринам рівних умов впродовж 10 днів проводилася деконтамінація кишечника левоміцетином (модель дисбактеріозу). Потім моделювалось асептичне запалення. Після цього перша група пацюків одержувала колибактерин, друга – “Лінекс”, третя – колибактерин і “Лінекс”, четверта група не

одержувала будь-якого лікування (контрольна). Визначалася динаміка зміни набряку ушкодженої кінцівки, вивчалася мікробіологічна характеристика ранового виділення і вмісту прямої кишки на 1-у, 2-у і 7-у добу.

У клінічній частині роботи викладені спостереження за 175 хворими, з яких 100 – оперовані в плановому та ургентному порядку, 35 – госпіталізовані з післяопераційним нагноєнням рани, 40 – з гострим гнійно-запальним процесом (післяін'єкційний абсцес, гострий парапроктит, панарицій, нагноєна гематома). 95 пацієнтів отримували комплекс еубіотиків, 80 – загальноприйняте лікування. Контрольну групу склали 20 практично здорових людей.

Виходячи з характеру перебігу ранового процесу, хворі були розділені на три умовні групи. Першу склали 90 хворих без будь-яких післяопераційних ускладнень; другу – 55 хворих із гнійно-запальними змінами, у яких спостерігався сприятливий перебіг ранового процесу і швидке одужання; третю – 30 хворих з несприятливим перебігом гнійно-запального процесу.

Вивчався стан кишкового мікробіоценозу, визначався мікробний склад асептичних та гнійних ран, проводилося порівняння складу і біологічних властивостей мікрофлори у цих групах з аутофлорою прямої кишки. Вивчався вплив еубіотиків на характер і частоту післяопераційних ускладнень, на перебіг і наслідок гнійно-запальних захворювань у порівнянні з загальноприйнятими методами лікування.

Аналізувалися і визначалися найбільш інформативні показники імунного статусу, що дають можливість прогнозування розвитку гнійно-септичних ускладнень у післяопераційному періоді. Імунологічні дослідження включали оцінку абсолютної і відносної кількості Т-лімфоцитів (Е-РУК, ЕА-РУК), В-лімфоцитів (ЕАК-РУК), хелперної (Е-РУК) і супресорної (Е-РУК) субпопуляцій Т-лімфоцитів, рівня IgA, IgM і IgG, загальної фагоцитарної активності (Р.В.Петров і співавт., 1992). Вивчався вплив еубіотиків на імунну систему. Визначалась динаміка цитоморфологічних змін у рані за допомогою мазків-відбитків, приготовлених за методом М.П.Покровської і М.С.Макарова (Б.М.Даценко, 1995), яка відображала характер перебігу репаративного процесу та ефективність впливу на нього досліджуваних препаратів.

З метою оптимізації досліджень та автоматизації процесів обробки і документування інформації усі вихідні дані за кожним хворим вводились в систему управління базами даних, створену за допомогою інтегрованого пакета програм Microsoft Works 4.0 на персональному комп'ютері IBM Pentium-133 під керуванням операційної системи MS-DOS 7.0 в середовищі Windows 95 OSR-2. Статистична обробка результатів досліджень і побудова математичної моделі процесів виконана методами варіаційної статистики, реалізованими стандартними пакетами програм статистичного аналізу STADIA 4.0 та STATISTICA FOR WINDOWS 5.0.

Результати власних досліджень. При моделюванні в експерименті асептичного запалення шляхом введення розчину формаліну під підошовний апоневроз задньої лапки пацюків максимальний набряк в зоні ушкодження у всіх тварин розвивався до кінця першої доби. Величина набряку у пацюків, які одержували попередньо левоміцетин (модель дисбактеріозу), більш ніж у два рази перевищувала величину набряку у тварин, що одержували еубіотики. Ці тварини суб'єктивно були більш м'яві, до кінця експерименту вони втрачали у масі тіла (до 4%). Навпаки, у тварин, які одержували еубіотики, маса тіла збільшувалася на 8-10% ( $p < 0,02$ ), що вказувало на стимуляцію еубіотиками загальної адаптаційної стійкості організму до впливу стресових факторів.

Таблиця 1.

Частота виділення ранової мікрофлори у різних груп тварин в динаміці, %

Групи паціюків	Частота виділення, %			
	через 6 годин	через 24 години	через 48 годин	на 10 добу
1 – одержували колібактерин	85	25	80	90
2 – одержували левоміцетин	90	30	90	25
3 – контрольна	25	75	45	25

При мікробіологічних дослідженнях (табл.1) встановлено: вже в перші години після нанесення травми із ран, що були первинно стерильними, висівалися мікроорганізми, ідентичні висіяним з прямої кишки. У 25% тварин бактерії з такими ж біологічними властивостями виявлялися в крові, зокрема, кишкова паличка та епідермальний стафілокок, що вказує на можливість ендogenous походження ранової мікрофлори. Максимум частоти виділення мікроорганізмів із ран припадав на кінець першої – другої доби і досягав 85-90%. У паціюків, що одержували левоміцетин перед нанесенням ушкодження, тільки у 30% у перші 48 годин із ран були виділені мікроорганізми, які належали до умовно-патогенних, а саме: золотистий стафілокок і кишкова паличка зі зміненими біохімічними та культуральними властивостями, не чутлива до левоміцетину. Відсутність ранової мікрофлори у більшості паціюків цієї групи не мало позитивного впливу на перебіг запального процесу, що визначено онкометричними дослідженнями. На десятю добу мікрофлора із ран паціюків, які одержували еубіотики (кишкова паличка штаму M17), виділялася тільки у 25% тварин. На тлі клінічної оцінки (величина набряку) характеру перебігу запального процесу це свідчить про сприятливе завершення запальної стадії ранового процесу. На десятю добу у тварин з модельованим кишковим дисбактеріозом мікроорганізми (умовно-патогенна мікрофлора) із ран виділялися вже у 75% паціюків, що визначало несприятливий перебіг захворювання (затяжний характер запальної реакції). Це наочно підтверджувалося виміром величини набряку ушкодженої кінцівки.

При порівнянні динаміки цитоморфологічних змін ранового виділення в перші дві доби розвитку запального процесу відзначалося, що у тварин, які одержували еубіотики, кількість клітин у полі зору більш, ніж у два рази перевищувала таку у паціюків, які одержували левоміцетин ( $15,5 \pm 1,5$  та  $7,5 \pm 1,5$ ,  $p < 0,02$ ). У якісному відношенні у паціюків, що одержували еубіотики, на відміну від тих, кому вводився антибактеріальний препарат, відбувалося відносне зменшення кількості нейтрофілів і збільшення кількості моно- і лімфоцитів, що характерно для нормального перебігу імунно-запальної реакції. Тобто застосування еубіотиків стимулювало хемотаксис фагоцитуючих клітин, як одного з неспецифічних факторів загальної реактивності організму, що визначає характер подальшого перебігу ранового процесу.

На відміну від еубіотиків, що включали один вид мікроорганізмів, при використанні комплексу основних представників нормальної кишкової аутомікрофлори ефективність їхнього застосування була ще більш значущою ( $p < 0,01$ ). Позитивні результати отримані при введенні еубіотиків як перед нанесенням ушкодження, що вказує на можливість їхнього профілактичного застосування, так і після розвитку запального процесу, що характеризує їх лікувальну ефективність.

Отримані результати дозволили застосувати еубіотики в клінічній практиці.

Порівняльний аналіз мікрофлори, виділеної із ран та кишечника різних хворих, показав, що жодна рана у процесі загоєння не залишається абсолютно стерильною (табл.2). У ній завжди присутні мікроорганізми, ідентичні виділеним із прямої кишки, які потрапили у рану, можливо, в результаті бактеріальної кишкової транслокації. Якісний склад ранової мікрофлори визначався станом кишкового мікробіоценозу.

Виходячи з результатів клінічних спостережень, мікробіологічних, імунологічних та цитоморфологічних досліджень, що характеризують процес загоєння ран, виділені дві

принципово відмінні між собою категорії пацієнтів, які вимагають різної тактики лікування і профілактики гнійних ускладнень. Це хворі зі сприятливим і несприятливим перебігом ранового процесу.

Із ран хворих зі сприятливим перебігом гнійно-запального процесу виділялися мікроорганізми, які були ідентичні висіяним у хворих з первинним загоєнням післяопераційних ран як у монокультури, так і в асоціаціях: кишкова паличка з нормальними біологічними властивостями (у 68% та 70% хворих відповідно) і епідермальний стафілокок (56% та 50%), які відносяться до представників облигатної аутомікрофлори людини, а також протей – у 32% та 20% хворих. Ці ж види бактерій були основними у виділеннях із прямої кишки, що говорить про здоровий стан кишкового мікробіоценозу.

При дослідженні функціонального стану імунної системи хворих цих двох груп спостерігались ідентичні співвідношення показників імунограми і динаміка їхніх змін у процесі лікування ( $p < 0,02$ ), що характеризувало нормальний стан загальної реактивності організму та адекватну реакцію на травму.

Таблиця 2.

Частота виділення окремих видів мікрофлори із ран, що відрізняються характером перебігу ранового процесу, %

Вид мікрофлори	Рани, що загоювались первинним натягом, n = 90	Гнійні рани зі сприятливим перебігом ранового процесу, n = 55	Гнійні рани з несприятливим перебігом ранового процесу, n = 30
E.coli, %	70	50	20
St.epidermidis, %	12,5	12,5	5
Proteus, %	68	56	32
Pseudomonas, %	16	16	16
Klebsiella, %	28	–	77
St.aureus, %	49	28	21

Примітка: \* - у тому числі в асоціаціях

Результати цитоморфологічного дослідження ран виявили активну клітинну інфільтрацію ушкоджених тканин ( $22,5 \pm 2,5$  та  $24,0 \pm 4,0$  клітини у полі зору відповідно,  $p < 0,02$ ), що було сприятливим прогностичним фактором. Динаміка розвитку клітинних елементів у ранах хворих зі сприятливим перебігом ранового процесу проявлялася відносним зниженням кількості нейтрофілів і збільшенням кількості макрофагів та лімфоцитів, – імунокомпетентних клітин, що відповідають за повноцінний кінцевий результат імуно-запальної реакції. Ретроспективне вивчення причин нагноєння післяопераційних ран у хворих цієї групи виявило, що оперативне втручання виконувалося травматично, без належного гемостазу, із залишенням некротичних тканин, ішемізованих ділянок. Таким чином, наймовірнішою причиною ранових ускладнень у хворих з подальшим сприятливим перебігом гнійно-запального процесу був, скоріш за все, не мікробний фактор, а патологічні морфоструктурні порушення у самій рані. Нагноєння в таких випадках є адекватною реакцією організму, спрямованою на лізіс та видалення ушкоджених тканин.

Характерною ознакою, що мала місце у всіх хворих з несприятливим перебігом гнійно-запального процесу, була наявність вираженого кишкового дисбактеріозу. В посівах з прямої кишки виявлялися умовно-патогенні бактерії, що в нормі відсутні у здоровому організмі (в основному протей, клебсієла, псевдомонада і кишкова паличка зі зміненими біохімічними та ферментативними властивостями). У посівах із ран цих хворих також була умовно патогенна мікрофлора (табл.2): протей – у 77% пацієнтів, синьогнійна паличка – у 49%, клебсієла і кишкова паличка зі зміненими властивостями – у 28% та золотистий стафілокок – у 21% хворих.

На цьому тлі при вивченні імунологічного статусу відзначалося вихідне пригнічення



T-клітинної ланки імунітету, дисбаланс регуляторних субпопуляцій T-лімфоцитів, зниження імунорегуляторного індексу та фагоцитарної активності лейкоцитів (табл.3). У процесі лікування позитивних змін в імунограмі практично не спостерігалось.

Таблиця 3.

Динаміка функціональної активності імунної системи у хворих з несприятливим перебігом гнійно-запального процесу в залежності від методу лікування,  $M \pm m$

Показник	Здорові люди (n = 20)		1 доба		7 доба	
	До початку лікування (n = 15)	Призначення еубіотиків (n = 15)	До початку лікування (n = 30)	Загально- прийняте лікування		
Лімфоцити, %						
T-лімфоцити (E-РУК), %						
Ta-лімфоцити (EA-РУК), %						
T-x / T-c						
Фагоцитарна активність	$28,0 \pm 3,8$	$54,6 \pm 4,0$	$30,0 \pm 2,0$	$2,2 \pm 0,25$	$82,0 \pm 10,0$	
	$17,0 \pm 2,9$	$40,4 \pm 2,9$	$23,3 \pm 2,5$	$1,3 \pm 0,4$	$36,2 \pm 6,2$	$18,8 \pm 2,5$
	$3,9$	$27,3 \pm 2,9$	$1,59 \pm 0,6$	$39,2 \pm 6,8$	$26,4 \pm 2,4$	$53,1 \pm 1,6^*$
						$38,4 \pm 1,8^*$
						$2,2 \pm 0,3^*$
						$61,0 \pm 5,8^*$

Примітка: \* - вірогідність розходжень між групами на 7-у добу,  $p < 0,01$

Цитоморфологічна картина ранового мазка характеризувалася перевагою парапластичних елементів над клітинними ( $7,5 \pm 3,5$  клітини у полі зору,  $p < 0,01$ ).

Динаміка розвитку клітинних елементів у рані також практично була відсутня. Усі ці дані вказують на пригнічення як специфічних, так і неспецифічних факторів імунно-запальної реактивності у хворих з несприятливим перебігом ранового процесу. Ранова інфекція у них є чинником, що ускладнює перебіг захворювання, але, скоріш за все, не основною причиною його розвитку.

Результати дослідження хворих, які одержували еубіотики, показали, що у 86% випадків із ран висівалася кишкова паличка штаму M17, який входив до складу призначених бактерійних біопрепаратів. Максимальна частота виділення бактерій із ран припадала на другу добу після початку прийому еубіотиків, зменшуючись по мірі завершення запальної стадії ранового процесу (на 7-му добу – у 25% хворих з первинним загоєнням рани).

Вплив еубіотиків на імунну систему (табл.3) характеризувався збільшенням відносної кількості T- і T-активних лімфоцитів у периферичній крові, підвищенням імунорегуляторного індексу, значним посиленням фагоцитарної активності лейкоцитів, що найбільш показово спостерігалось у групі хворих з несприятливим перебігом ранового процесу ( $p < 0,01$ ).

Стимуляція еубіотиками неспецифічних ланок імунітету, зокрема хемотаксису, підтверджувалася змінами цитоморфологічної картини ранового мазка, що проявлялось збільшенням загальної кількості клітин у полі зору (від  $7,5 \pm 2,5$  до  $22,0 \pm 3,0$  на 7-му добу прийому еубіотиків,  $p < 0,01$ ) з наступною динамікою розвитку клітинних елементів, характерною для ран, які гояться без ускладнень.

У всіх хворих, що одержували еубіотики в післяопераційному періоді, рани загоїлись первинним натягом. Навіть у тих пацієнтів, де передбачався ускладнений перебіг ранового процесу (за даними мікробіологічного, імунологічного та цитоморфологічного досліджень), при використанні еубіотиків не було ускладнень, що вимагали б додаткового хірургічного втручання. Прийом еубіотиків фактично усував фактори можливого розвитку несприятливого перебігу післяопераційного періоду.

При використанні еубіотиків у лікуванні хворих з різними гнійно-запальними

захворюваннями (табл.4) відзначалися більш швидке зникнення болювого синдрому, нормалізація температури тіла, зменшення набряку країв рани, очищення її від гнійно-некротичних тканин, розвиток грануляцій та епітелізації. Внаслідок цього істотно скоротилась тривалість перебування хворих у стаціонарі ( $16,4 \pm 3,0$  ліжко-днів відносно  $28,0 \pm 4,0$  при загальноприйнятому лікуванні,  $p < 0,01$ ). Таким чином, використання еубіотиків у комплексному лікуванні хворих з різним характером перебігу ранового процесу дає значну перевагу в

Таблиця 4.

Клінічні ознаки перебігу гнійно-запального процесу в залежності від методу лікування,  $M \pm m$

Клінічні ознаки	Рани зі сприятливим перебігом гнійно-запального процесу, n = 55		Рани з несприятливим перебігом гнійно-запального процесу, n = 30		загальноприйняте лікування, n = 25		застосування еубіотиків, n = 30	
	загальноприйняте лікування, n = 15	застосування еубіотиків, n = 15	загальноприйняте лікування, n = 15	застосування еубіотиків, n = 15	загальноприйняте лікування, n = 15	застосування еубіотиків, n = 15	загальноприйняте лікування, n = 15	застосування еубіотиків, n = 15
Зникнення болю (дні)	14,0 ± 2,0	1,8 ± 0,3	14,0 ± 2,0	1,8 ± 0,3	2,6 ± 0,6	3,0 ± 0,7	6,8 ± 0,6	8,6 ± 0,9
Нормалізація температури тіла (дні)	10,2 ± 1,4	16,7 ± 1,6	10,2 ± 1,4	16,7 ± 1,6	5,1 ± 0,2*	6,6 ± 0,2	11,8 ± 1,5*	4,8 ± 0,8
Зменшення набряку (дні)	9,3 ± 1,1**	16,4 ± 3,0**	9,3 ± 1,1**	16,4 ± 3,0**	2,9 ± 0,4**	3,0 ± 0,8**	3,0 ± 0,8**	6,8 ± 0,6**

Примітка: \* -  $p < 0,02$ ; \*\* -  $p < 0,01$

порівнянні з загальноприйнятими методами. Ця перевага полягає в зниженні частоти післяопераційних ускладнень, скороченні тривалості лікування хворих із гнійно-запальними захворюваннями, поліпшенні загального стану пацієнтів.

### ВИСНОВКИ

1. У патогенезі виникнення несприятливого перебігу ранового процесу важливим є оцінка загального стану організму у цілому, яка обумовлює нездатність адекватно реагувати на пошкоджуючий фактор та повноцінно завершити рановий процес.
2. Вихідний стан мікробіоценозу кишечника впливає на перебіг запального процесу в експериментальній рані: при наявності кишкового дисбактеріозу рівень запальної реакції рани більш, ніж у два рази вищий у порівнянні з тваринами, що попередньо одержували еубіотики.
3. Використання еубіотиків у тварин з модельованим дисбактеріозом значно поліпшує заживлення експериментальних ран, наближаючи його за терміном до групи тварин без дисбактеріозу.
4. У хворих із загоєнням ран первинним натягом і сприятливим перебігом гнійного процесу висівається мікрофлора, яка ідентична такій в прямій кишці і відноситься до облігатної кишкової аутомікрофлори (кишкова паличка з "нормальними" властивостями та епідермальний стафілокок). У хворих із затяжним і несприятливим перебігом гнійного процесу виявляється виражений кишковий дисбактеріоз: із ран та прямої кишки висіваються ідентичні за культуральними властивостями умовно-патогенні мікроорганізми, а серед виділених штамів переважають протей, клібсієла, псевдомонада та кишкова паличка зі зміненими біохімічними та ферментативними властивостями.
5. Вихідний стан імунної системи визначає подальший характер перебігу і тяжкості ранового процесу. У хворих із загоєнням ран первинним натягом і сприятливим перебігом гнійного процесу характер змін показників імунного статусу та співвідношень

клітинних субпопуляцій був ідентичний. У хворих з гнійним процесом, який мав несприятливий перебіг, в імунограмах відзначались Т-лімфопенія зі зниженням відносної кількості Т-активних лімфоцитів, дисбаланс у бік відносного зменшення Т-хелперів стосовно Т-супресорів, зниження імунорегуляційного індексу, різке пригнічення загальної фагоцитарної активності.

6. Цитоморфологічна картина виділень із ран у хворих зі сприятливим перебігом ранового процесу, на відміну від несприятливого, характеризувалась активним збільшенням різних клітинних елементів з наступною динамікою у бік відносного зменшення нейтрофілів і збільшення макрофагів (моноцитів) та лімфоцитів. Контроль за цитоморфологічними змінами в рані є достовірним методом оцінки характеру перебігу ранового процесу.

7. Цілеспрямоване призначення еубіотиків нормалізує показники клітинного імунітету, відновлює імунорегуляційний індекс, підсилює фагоцитарну активність лейкоцитів, стимулює хемотаксис клітинних елементів у вогнище ушкодження, оптимізує репаративні процеси в рані та сприяє позитивній динаміці перебігу захворювання.

### **СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

Клименко В.Н., Тугушев А.С., Салам Хасан. Влияние эубиотических

Клименко В.М., Тугушев А.С., Стец В.Р., Линенко В.І. Вплив нормальної мікрофлори кишечника на перебіг ранового процесу в експерименті // Шпитальна хірургія.- 1999.- №1.- С.108-111. препаратив на течение раневого процесса у больных // Науковий вісник Ужгородського державного університету. Серія "Медицина", Вип.8, 1999.-С.64-66.

Клименко В.Н., Тугушев А.С., Стец В.Р., Линенко В.И. Зависимость течения раневого процесса от изменений аутофлоры кишечника в эксперименте // Актуальні питання фармацевтичної науки та практики.- Запоріжжя, 1999.- Випуск 4.- С.84-86.

Клименко В.Н., Тугушев А.С. Критерии применения иммунотерапии и контроля ее эффективности при послеоперационных гнойно-воспалительных осложнениях // Клінічна хірургія.- 2000.- №8.- С.39-40.

Клименко В.Н., Жук Б.М., Михантьев Д.И., Тугушев А.С., Кравченко С.М., Вдовико С.В. Хирургическое лечение абсцессов печени // Анналы хирургической гепатологии.

Материалы VII-ой международной конференции хирургов-гепатологов России и стран СНГ.- 1999.- Т.4, №2.- С.105-106.

Клименко В.Н., Тугушев А.С. Влияние кишечной микрофлоры на заживление послеоперационных ран // Актуальные вопросы гастроэнтерологии и эндокринологии. Сборник научных работ, посвященный 100-летию городской клинической больницы №2 и 75-летию кафедры хирургии и проктологии ХМАПО.- 2000.- С.70-71.

### **АНОТАЦІЯ**

**Тугушев А.С.** Вплив **еубіотиків** на перебіг та наслідок **ранового** процесу.- Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.03 – Хірургія.- Харківський державний медичний університет, Харків, 2001.

Дисертація присвячена ролі **дисбіотичних** порушень кишечника при ускладненому перебігу **ранового** процесу, ефективності впливу **еубіотиків** на нього, вибору об'єктивних критеріїв, що характеризують розвиток гнійних ускладнень.

На підставі експериментальних та клінічних досліджень показано, що кишкові бактерії потрапляють у вогнище ушкодження і впливають на перебіг **ранового** процесу, виходячи з їхніх біологічних властивостей. Встановлений прямий зв'язок між станом мікробіоценозу кишечника та ступенем запальної реакції.

Виходячи з результатів клінічних спостережень, мікробіологічних, імунологічних та цитоморфологічних досліджень, що характеризують процес загоєння ран, виділені дві

принципово відмінні між собою категорії пацієнтів, які вимагають різної тактики лікування і профілактики гнійних ускладнень. Це хворі зі сприятливим і несприятливим перебігом ранового процесу.

Характерною ознакою, що мала місце у всіх хворих з несприятливим перебігом гнійно-запального процесу, була наявність вираженого кишкового дисбактеріозу. На цьому тлі при вивченні імунологічного статусу відзначалося вихідне пригнічення Т-клітинної ланки імунітету, дисбаланс регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів, зниження імунорегуляторного індексу та фагоцитарної активності лейкоцитів. У процесі лікування позитивних змін в імунограмі практично не спостерігалось.

Використання еубіотиків з урахуванням їхнього позитивного впливу на кишкову мікрофлору і їх здатності адекватного залучення імунітету з оптимізацією репаративних процесів у рані має значну перевагу у порівнянні з традиційними методами лікування. Еубіотики повинні призначатися усім хворим, які потребують хірургічного втручання. Ключові слова: рановий процес, гнійна рана, дисбактеріоз, кишкова транслокація, імунітет, еубіотики.

### **АННОТАЦІЯ**

Тугушев А.С. Влияние эубиотиков на течение и исход раневого процесса. - Рукопись. Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – Хирургия.- Харьковский государственный медицинский университет, Харьков, 2001.

Диссертация посвящена роли дисбиотических нарушений кишечника в развитии осложненного течения раневого процесса, эффективности влияния эубиотиков на течение и исход раневого процесса, выбора объективных критериев, характеризующих развитие гнойных осложнений.

В обзоре литературы проведен детальный анализ современных представлений о механизмах раневого процесса, микробиологическом, иммунологическом и цитоморфологическом его аспектах. Рассмотрено клиническое значение кишечной бактериальной транслокации и роль нормальной аутомикрофлоры в заживлении ран. Практическая часть работы состоит из экспериментальных и клинических исследований, в которых как лечебное средство использованы препараты, включающие живые бактерии, являющиеся представителями облигатной кишечной микрофлоры человека (эубиотики).

Основу экспериментальной части составили опыты на 200 белых крысах. Изучалось влияние исходного состояния микробиоценоза кишечника на течение моделированного асептического воспалительного процесса, влияние эубиотиков на заживление раны. Установлена прямая связь между состоянием микробиоценоза кишечника и тяжестью течения воспалительной реакции. Введение эубиотиков как перед нанесением повреждения, так и после положительно влияет на течение и исход раневого процесса. Лучшие результаты получены при использовании комплекса эубиотиков, включавшего коли-, лакто- и бифидобактерии.

В клинической части работы сравнивались группы больных с различным характером течения раневого процесса, получавшие и не получавшие в качестве лечебного средства эубиотики. Исходя из результатов микробиологических, иммунологических и цитоморфологических исследований, характеризующих процесс заживления ран, впервые выделены две принципиально отличные категории пациентов, требующие различной тактики лечения и профилактики при развившихся у них гнойных осложнениях. Это больные с благоприятным и неблагоприятным течением раневого процесса. Причиной раневых осложнений у больных с благоприятным течением гнойно-воспалительного процесса являются патологические морфоструктурные

нарушения в самой ране, а нагноение является адекватной реакцией организма, направленной на лизис и удаление поврежденных тканей.

У больных с неблагоприятным течением раневого процесса наблюдался выраженный кишечный дисбактериоз, на фоне которого отмечались угнетение клеточного звена иммунитета и фагоцитарной активности. Отображением этих нарушений в очаге повреждения является цитоморфологическая характеристика раны, заключающаяся в резком снижении количества клеток в поле зрения раневого мазка и отсутствии динамики клеточных элементов в процессе лечения.

Показано, что использование эубиотиков у больных с различным характером течения раневого процесса определяет значительные преимущества в сравнении с традиционными методами лечения. В обобщенном виде это заключается в снижении частоты послеоперационных осложнений, сокращении продолжительности лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями.

Ключевые слова: раневой процесс, гнойная рана, дисбактериоз, кишечная транслокация, иммунитет, эубиотики.

### **SUMMARY**

Tugushev AS. Influence of eubiotics on flow and close of the wound process.- Manuscript. The thesis for scientific degree of the Candidate of Medical Science on a speciality 14.01.03 – Surgery.- Kharkov State Medical University, Kharkov, 2001.

The dissertation is devoted to the role of intestine's disbiotic impairments of under the complicated course of wound process, effectiveness of eubiotics influence on this process, choice of the objective criteria that characterise the development of purulent complications. On the basis of experimental and clinical researches is shown that intestinal bacteria get to the centre of injury and influence the course of wound process depending on their biological properties. It is also determined the direct link between the state of intestine's microbiocenosis and the stage of inflammatory reaction.

Basing on the results of clinical observations, microbiological, immunologic and cytomorphological researches that characterise the process of wounds' healing, it is determined two fundamentally different categories of patients that demand different tactics of curing and prophylactics of purulent complications. These are patients with favorable and non-favorable courses of wound process.

The distinctive feature, that was present for all patients with non-favorable course of purulent-inflammatory process, was the presence of acute form of intestine dysbacteriosis. On this background while studying of immunologic status it was determined the output suppression of T-cell link of immunity, disbalancement of regulatory subpopulation of T-lymphocytes, decreasing of immunity-regulatory index and phagocytic activity of leucocytes. In the process of curing the positive changes in the immunogram were not practically observed.

The usage of eubiotics, taking into consideration their positive influence on the intestine's microflora and their ability of adequate attraction of immunity with the optimization of reparative processes in wound, has considerable advantage in comparison with traditional methods of curing. Eubiotics should be prescribed to all patients, who require the surgical intervention.

Key words: wound process, purulent wound, dysbacteriosis, intestinal translocation, immunity, eubiotics.

Підписано до друку 04.09.2002 р. Гарнітура School Book.  
Папір офсетний. Формат 60x84 1/16. Друк. - ризограф.  
Умовн. Друк. Арк.. 1,6. Налад 100 прим. Зам. 1567.  
Надруковано з оригінал – макету в типографії  
Запорізького державного медичного університету  
690035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26