

11. Курсков А. Н. Рукокрылые Белоруссии. Мн., 1981.
12. Стрелков П. П., Бунтова Е. Г. // Зоол. журн. 1982. Т.61. №8. С.1227.
13. Стрелков П. П. // Тр. ЗИН АН СССР. 1983. Т.119. С.38.
14. Он же // Зоол. журн. 1988. Т.67. №1. С.90.
15. Громов И. М., Баранова Г. И. Каталог млекопитающих СССР. Л., 1981.
16. Терехович В. Ф., Манохина Н. В. // Млекопитающие: 3-й съезд Всесоюз. териол. о-ва. М., 1982. Т.1. С.82.
17. Башенина Н. В., Рождественская А. С. // Материалы 5-го Всесоюз. совещ. "Вид и его продуктивность в ареале". Вильнюс, 1988. С.11.
18. Терехович В. Ф., Рождественская А. С. // Вестн. АН БССР. Сер. биол. наук. 1988. №2. С.110.
19. Ставровский Д. Д. // Позвоночные Березинского заповедника. М., 1990. С.40.
20. Малыгин В. М. Систематика обыкновенных полевок. М., 1983.
21. Загороднюк И. В. // Вестн. зоологии. 1989. Вып.5. С.3.
22. Он же // Там же. 1988. Вып.4. С.50.
23. Шварц Е. А. // Бюл. Моск. о-ва испыт. природы. Отд. биологии. 1985. Т.90. Вып.3. С.25.
24. Гемтеке Н. // Zeitschr. Säugetierk. 1980. Bd.45. S.438.
25. Межжерин С. В. // Докл. АН СССР. 1987. Т. 296. Вып.5. С.1255.
26. Межжерин С. В., Загороднюк И. В. // Вестн. зоологии. 1989. Вып.4. С.55.
27. Межжерин С. В., Лашкова Е. И. // Там же. 1992. Вып.3. С.33.
28. Межжерин С. В. // Там же. 1991. Вып. 6. С.34.
29. Загороднюк И., Милютин А. // Там же. 1992. Вып.4. С.87.
30. Лялюхина С. И., Котенкова Е. В. // 5-й съезд Всесоюз. териол. о-ва. М., 1990. Т.1. С.79.
31. Vanhomme F. et al. // Zeitschr. Säugetierk. 1983. Т. 42. S. 90.

УДК 614.771.5+615.779.9

В.А.СТЕЛЬМАХ, Л.В.ШЕБЕКО, Т.Л.ЮРКШТОВИЧ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ЛОКАЛЬНОГО ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА У КРЫС С ПОМОЩЬЮ ПЛЕНКИ ЛИНКОМИЦИНОВОЙ

As a result of the lincomicyne film implantation when granulomatia the treatment of suppurative and proliferative inflammation source provoked by hypodermic introduction of pathogenic staphylo-, strepto- and pneumococci to white rat is intensified. It was attained the reduction of healing terms of wounds and the period of their dissemination – in 2,0 times as compared with traditional methods of surgical treatment. The manifestation rate of suppurative and necrotic component of inflammation is reduced and the general state of experimental animals improve.

Полимер-лекарственный комплекс полиангидроглюкуроновой кислоты (ПАГК) и линкомицина предназначен для применения в медицинской практике в качестве гемостатического и антимикробного средства [1]. Препарат представляет собой пластины с фактурой трикотажного волокна и в процессе экспериментально-фармакологического изучения получил рабочее название «пленка с линкомицином» (ПЛ). Полимерная основа комплекса ПАГК способна к биодеструкции [2], чем определяется возможность имплантационного применения ПЛ с пролонгированным и контролируемым поступлением линкомицина в окружающие имплантант ткани. Это и обуславливает необходимость использования ПЛ в качестве средства лечения и профилактики гнойно-воспалительных осложнений, т.е. позволяет решить ключевую проблему современной хирургии [3].

Существующие медико-биологические требования к имплантационным формам лекарственных полимеров [4] предопределили изучение антимикробных свойств ПЛ на модели гнойного воспаления у белых крыс с оценкой процессов биодеградации препарата и реакции окружающих имплантант тканей.

Материал и методика

Образцы ПЛ получены в лаборатории физической химии целлюлозы НИИ ФХП Белгосуниверситета и представляют собой салфетки трикотажного полотна размером 7×8 см с содержанием антибиотика 44,0 масс.%, стерилизованные γ-облучением в дозе 25 кГр.

Эксперименты выполнены на 184 белых рандомбредных крысах обоего пола массой 190–230 г. Выбор модели локального гнойного очага обусловлен современной этиопатогенетической структурой гнойно-воспалительных осложнений и внутрибольничных инфекций с превалированием чувствительных к линкомицину ассоциаций кокковой микрофлоры [5]. Моделирование инфекционно-

го процесса проводили по модифицированному методу Г.Селье [6] путем создания гнойно-воспалительной подкожной гранулемы. Для этого под предварительно лишенную шерстного покрова кожу спины вводили 0,5 мл воздуха и через эту же иглу 0,5 мл смеси суточных культур кокков (*St. Aureus*, штамм Lepin, *Str. haemolyticus*, штамм144b и *Str. pneumoniae*, штамм Т; по 10^3 микробных тел каждого в 1 мл) на стерильном изотоническом растворе NaCl.

На стадии формирования гранулемы (третьи сутки после инфицирования) животных под гексеналовым наркозом (60–80 мг/кг внутривенно) подвергали оперативному лечению: выполняли разрез кожи над гранулемой длиной около двух см, рассекали капсулу гранулемы (гранулемотомия) и наглухо ушивали рану двумя шелковыми швами. В результате создан очаг хронического гнойно-воспалительного процесса (подкожная гранулема) и первично инфицированная рана. Имплантаты ПАГК и ПЛ вводили перед ушиванием раны в полость гранулемы в виде салфеток размером 2–3×12–13 мм и массой 13–16 мг, что соответствовало суточной дозе антибиотика при его парентеральном введении человеку [5]. Помимо визуального наблюдения за состоянием животных и местными проявлениями инфекционного воспаления с регистрацией геометрических размеров гранулемы через каждые 2–3 дня проводили ревизию раны у 5–6 животных каждой группы с бактериологическим изучением содержимого гранулемы [7] и оценкой степени биодеструкции имплантата.

Показателями тяжести процесса на уровне всего организма, а также эффективности терапии служили: масса и температура тела, суммационно-пороговый показатель, качественный и количественный состав клеток периферической крови [8]. Экспериментальные данные обработаны статистически [9].

Результаты и их обсуждение

В течение 21–28 сут на модели подкожной гранулемы у крыс изучали в сравнительном аспекте эффективность оперативного лечения, сопровождаемого имплантационным применением ПАГК и ПЛ. К 3-м сут после инфицирования под кожей животных происходит формирование типичной гранулемы размером 10–15 мм, ограниченной со стороны кожи, мышц и фасций толстой соединительнотканной капсулой, заполненной гнойным содержимым желто-зеленого цвета. В это время на коже наблюдается типичное стрептококковое воспаление диаметром до 50–60 мм с четко ограниченной демаркационной линией. Бактериоскопически в полости гранулемы обнаруживается чистая культура стафило-, стрепто- и диплококков. Этот период характеризуются перестройкой функционального состояния животных: регистрируется снижение способности центральной нервной системы крыс к суммации подпороговых электрических импульсов в среднем на 22,3% ($p < 0,01$), увеличение концентрации гемоглобина в крови (контроль – $124,0 \pm 6,3$; опыт – $142,3 \pm 4,8$ г/л, $p < 0,05$).

В дальнейшем общее состояние животных прогрессивно ухудшается: к 7–8-м сут послеоперационного периода прекращается прирост массы тела, повышается на 1,0–1,8°C ($p < 0,001$) температура тела, практически двукратно ($p < 0,001$) снижается суммационная активность животных, в крови наблюдается выраженный лейкоцитоз (контроль – $16,79 \pm 1,49 \times 10^9$ /л; опыт – $22,85 \pm 1,40 \times 10^9$ /л, $p < 0,001$) с гиперрегенеративным сдвигом (количество сегментоядерных нейтрофилов составляет 166,5% контрольного уровня, $p < 0,01$). К этому времени у 50% животных экссудативная инфильтрация кожи организуется в обширный, диаметром до 60–70 мм, гнойно-некротический струп с мокнущими очагами гнойно-кровянистого отделяемого. Подкожная гранулема увеличивается в размерах до 18–26 мм.

С 10-х сут инфицирования начинается заживление ран через отторжение гнойно-некротического струпа с образованием глубоких (до 3 мм) язв, дно и стенки которых выстланы темно-красными с зеленоватым налетом грануляциями. Процесс вторичного заживления продолжается в течение 21–27 сут, однако полного очищения раневого содержимого от патогенной микрофлоры и нормализации тестов, отражающих общее состояние организма, не достигается.

Следовательно, создана оригинальная модель инфекционно-пролиферативного воспаления, отличная от традиционной подкожной гранулемы [12] наличием мощного очага эпикутанного воспаления и выраженными изменениями в общем состоянии организма, наиболее значимо выражающимися в угнетении

функций центральной нервной системы, в лихорадочной и гиперлейкоцитарной реакции, присутствием в ране ассоциации патогенной микрофлоры. Указанная модель наиболее полно с этиопатогенетических и патофизиологических позиций отражает современное течение гнойно-воспалительных процессов в клинике хирургических болезней [10, 11].

Начатое на 4-е сут оперативное лечение инфицированных животных снижает интенсивность развития гнойно-пролиферативного процесса: на 30–40% уменьшаются геометрические размеры гранулемы и лейкоцитоз. На 7-е сут послеоперационного периода только у 40% крыс зарегистрировано наличие язвенно-некротических процессов в очаге гнойного воспаления с аналогичной неоперированным животным картиной вторичного заживления ран. У 60% крыс с гранулотомией рана заживает без язвенно-некротических проявлений в течение 10–14 сут. Таким образом, оперативное вмешательство позволяет уменьшить тяжесть локальных проявлений гнойно-воспалительного процесса, при этом характеризующие общее состояние животных показатели (масса и температура тела, СПП, гематологические тесты) на 16–17-е сут достигают пределов статистически колебаний интактного контроля.

В течение 14 сут послеоперационного периода функциональные показатели животных с имплантатами ПАГК принципиально не отличаются от таковых у оперированных крыс. В то же время имплантация ПАГК положительно влияет на течение местного инфекционного процесса: уже в течение первых 3 сут диаметр эпикутанного воспаления уменьшается в 1,5–2,0 раза, значительно снижается интенсивность инфильтрационных явлений. В полости гранулемы ПАГК обнаруживается в виде разволокненной гелеобразной массы темно-коричневого цвета. К концу первой недели у более чем половины крыс наблюдается полное заживление ран, у остальных – на месте эпикутанного экссудативного воспаления формируется гнойно-некротический струп, отторжение которого приводит к образованию язв диаметром 18–21 мм (в 3–4 раза меньше, чем у неоперированных животных и крыс с гранулемотомией) с сочными ало-красными грануляциями. В полости гранулемы гнойное содержимое замещено светло-коричневой жидкой массой ПАГК.

В течение второй недели наблюдается полное заживление ран и исчезновение гранулемы. К этому времени завершается процесс биодеструкции ПАГК, однако у 10–12% животных в образовавшемся соединительнотканном рубце микроскопически выявляются единичные остатки волокон полимера. Очищение раневого содержимого от патогенной микрофлоры происходит за два-три дня до окончательного заживления ран.

Обобщая полученные экспериментальные данные, следует отметить целесообразность ранней хирургической обработки очага гнойно-пролиферативного воспаления, что вполне согласуется с современной тактикой лечения гнойных ран [4, 10], а имплантация ПАГК в очаг воспаления позволяет добиться существенного снижения общих и местных проявлений инфекционно-воспалительного процесса. При этом более чем на 10% снижается частота образования эпикутанных язв и почти в полтора раза уменьшается их диаметр (рис.1); на четверо суток сокращается длительность процесса заживления ран. Такого рода позитивные проявления действия некоторых оксигеллюлозных (ПАГК-содержащих) препаратов наблюдали и на других моделях инфекционного процесса [2]. Выявленная тенденция к уменьшению сроков обсемененности ран патогенной микрофлорой при имплантации ПАГК (см.рис.1), возникает, по-видимому, в результате реализации ее слабых антибактериальных свойств [12], которые не позволяют в полной мере интенсифицировать процесс выздоровления. Существенным этиопатогенетическим фактором лечения может в этом случае стать только внутриочаговое или системное применение антибиотиков [3,5,10,11 и др.].

Имплантация ПЛ в полость гранулемы приводит в 1-е сут послеоперационного периода к резкому снижению интенсивности локального воспалительного процесса: очаг эпикутанного экссудативного воспаления уменьшается в 1,75–2,0 раза по сравнению с лечением ПАГК. В полости гранулемы уже на 3-и сут появляются темно-красные грануляции. На 4–5-е сут послеоперационного периода у 78% крыс отсутствуют клинические проявления локального компонента воспаления, полость гранулемы вместо гнойного содержимого заполнена светло-коричневой кашицеобразной массой ПЛ, обильно проросшей ало-красными

грануляциями. К концу первой недели более чем у 2/3 животных видимые и лабораторно-клинические признаки местного гнойно-воспалительного процесса не регистрируются и только у 23% крыс эпикутанный компонент воспаления организуется в виде гнойно-некротического струпа, при отторжении которого образуются язвы диаметром 10–12 мм, заполненные алыми грануляциями. К 12-м сут послеоперационного периода наступает полное заживление ран у всех животных, исчезновение подкожной гранулемы и практически полная деструкция ПЛ. В этот период у животных резко увеличивается темп прироста массы тела, нормализуется СПП и температура тела, гематологические показатели.

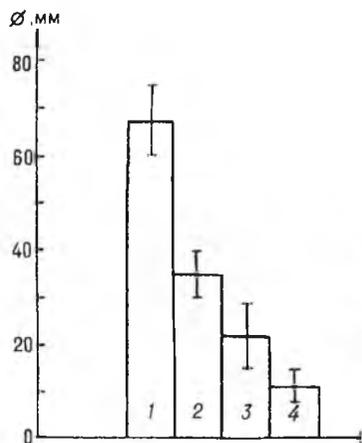


Рис.1. Геометрические размеры (диаметр) гнойно-некротических эпикутанных язв при различных способах экспериментального лечения гнойно-пролиферативного воспаления: по оси ординат – диаметр язв, мм; (1) – неоперированные; (2) – оперированные; оперированные с имплантацией ПАГК (3) и ПЛ (4) крысы

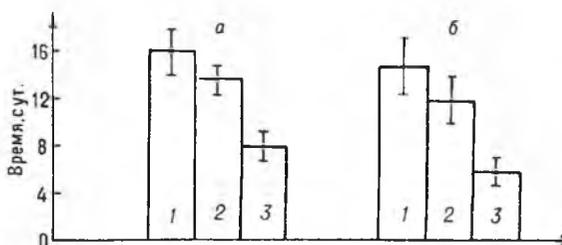


Рис.2. Сроки заживления (а) и очищения ран от патогенной микрофлоры (б) у оперированных (1), и оперированных с имплантацией ПАГК (2) и ПЛ (3) крыс с подкожным гнойно-пролиферативным очагом воспаления: по оси ординат – время заживления или очищения ран от микрофлоры, сут

Следовательно, роль антибиотика в линкоминосодержащей пленке проявляется не только в высоких микробицидных свойствах композиции – наблюдается более чем двухкратное сокращение продолжительности периода обсемененности ран патогенной микрофлорой (рис.2), но и тенденцией к усилению регенеративных процессов. Так, уже на 2–3-и сут после имплантации ПЛ в ранах регистрируется обильный рост грануляционной ткани и к 8–10-м сут – их полное заживление (см. рис.2). При этом на 10–15% снижается количество животных с язвенно-некротическим компонентом воспаления, что сопровождается, практически, двухкратным по сравнению с имплантацией ПАГК уменьшением геометрических размеров язв (см. рис.1). В данных модельных условиях биодеструкция ПЛ осуществляется в сроки, близкие ко времени завершения процесса заживления, т.е. в течение 8–12 сут.

1. Талапин В. И., Капуцкий Ф. Н., Юркштович Т. Л. и др. // Тез. докл. VI Всесоюз. съезда фармакологов. Ташкент, 1988. С. 366.
2. Капуцкий Ф. Н., Юркштович Т. Л. Лекарственные препараты на основе производных целлюлозы. Мн., 1989.
3. Савельев В. С., Гельфанд Б. Р. // Вестн. хирургии. 1990. № 6. С. 3.
4. Сборник руководящих методических материалов по токсиколого-гигиеническим исследованиям полимерных материалов и изделий на их основе медицинского назначения. М., 1987.
5. Звягин Л. М., Березкина С. С. // Вестн. хирургии. 1988. № 7. С. 112.
6. Чернух А. М. Инфекционный очаг воспаления. М., 1965.
7. Методы бактериологического исследования в клинической микробиологии: Метод. рек. М., 1983.
8. Лабораторные методы исследований в клинике: Справ. / Под ред. В. В. Миньшикова. М., 1987.
9. Дьяконов В. П. Справочник по расчетам на микрокалькуляторах. М., 1985.
10. Даценко Б. М., Белов С. Г., Тамм Т. И. Гнойная рана. Киев, 1985.
11. Конишев А. В., Бегишев О. Б., Лебедева Т. П. и др. // Вестн. хирургии. 1991. № 4. С. 28.
12. Абаев Ю. К., Капуцкий В. Е., Адарченко А. А. и др. // Антибиотики и мед. биотехн. 1986. № 8. С. 624.