

ЛІКУВАННЯ РАНОВОЇ СТАФІЛОКОКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ СПОЛУЧЕННЯМ ДЕКАМЕТОКСИНУ ТА СЕМАРЦИНУ

*В.А.Волков, О.І.Доброскок**

Національна фармацевтична академія України

Харківський науково-дослідний інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова*

Ключові слова: бактерійні препарати; імуноterapia; клінічна імунологія; антибіотики; полісахариди

*Метою роботи було дослідження можливостей потенціювання антимікробної дії 0,25% мазі декаметоксину профілактичним внутрішньом'язовим введенням ліпополісахаридного препарату "Семарцину", отриманого з *Serratia marcescens*. Досліди були проведені на морських свинках на моделі стафілокової інфекції різаних ран за умов відстроченої хірургічної обробки. Результати бактеріологічного дослідження, клінічного спостереження за тваринами, а також вивчення показників неспецифічного імунітету в різні періоди захворювання дозволяють зробити висновок, що у порівнянні з контрольною групою та групами тварин, які отримували тільки семарцин або тільки декаметоксин, комбінація цих препаратів дозволяє досягти загоювання первинним натягом і викликає виражене та довготривале підвищення показників неспецифічного імунітету.*

Сучасна медицина має широкий арсенал ефективних антимікробних засобів. Але проблема полягає в тому, що успішне лікування інфекційних захворювань можливе лише за умов збалансованого імунітету макроорганізму [4]. Тому нерідко для посилення антибактеріального ефекту хіміопрепаратів застосовують імунокоригенти [2].

Метою даної роботи було дослідження можливостей потенціювання антимікробної дії синтетичного препарату "Декаметоксину" імунокоригентом семарцином, отриманим з *Serratia marcescens*. Цей препарат містить ліпополісахариди, які за даними літератури [1, 3, 5, 6] здатні стимулювати неспецифічну резистентність організму і підвищувати ефективність антибіотикотерапії.

Матеріали та методи

Досліди були поставлені на 40 морських свинках (чотири групи по 10 тварин у кожній). Перша

група була контрольною, тварини другої групи одержували семарцин, третьої — декаметоксин, четвертої — комбінацію декаметоксину та семарцину.

Дію препаратів вивчали на моделі стафілокової інфекції різаних ран. Для цього усім тваринам на депільовані ділянки шкіри зовнішньої поверхні стегна в асептичних умовах наносили різані шкірно-м'язові рани розміром 2x1 см. У цей же час у рану вносили суспензію чистої культури золотистого стафілокока (штам №8) і дном стерильної пробірки втирали її у краї рани. Інфікуюча доза (4 млрд. мікробних клітин) вносилась в об'ємі 0,25 мл. Через 6 год. після інфікування на рани тварин перших двох груп накладали пов'язки з ланоліном, 3 та 4 груп — пов'язки з 0,25% маззю декаметоксину. Тваринам другої та четвертої груп через 6 год. після нанесення ран вводили семарцин внутрішньом'язово з розрахунку 100 мкг/кг ваги в об'ємі 0,5 мл.

Через 24 год. після накладання пов'язок проводилась первинна хірургічна обробка ран, яка включала туалет кола рани, стирання країв і дна, промивання 0,025% розчином декаметоксину (для 3 та 4 груп) і накладання первинно відстроченого шва. Далі за тваринами проводилось клінічне спостереження: вивчались загальна реакція (поведінка, апетит, спрага, вага, температура тіла, стан периферичної крові), а також площа гіперемії, запальний інфільтрат, висота та консистенція набряку, температура шкіри навколо рани, кількість гнійних ускладнень у групах.

Для бактеріологічного контролю проводили висівання з ран до інфікування, перед накладанням пов'язок, перед початком проведення хірургічної обробки та перед накладанням шва. Крім цього вивчались показники неспецифічного імунітету, такі як фагоцитарна активність лейкоцитів (процент фагоцитованих лейкоцитів), фагоцитарний індекс (середня кількість мікробів, захоплених одним лейкоцитом) та вміст комплекменту в сироватці крові. Ці показники представлені в табличках 1-3.

В.А.Волков — аспірант кафедри фармакології Національної фармацевтичної академії України (м. Харків)

О.І.Доброскок — науковий співробітник лабораторії антимікробних засобів Харківського НДІ мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова

Таблиця 1

Середні статистичні показники фагоцитарної активності лейкоцитів у морських свинок контрольної (1) та дослідних (2, 3, 4) груп у динаміці перебігу ранового процесу.

| Група тварин | Процент фагоцитованих лейкоцитів, (M±m) | | |
|------------------------------------|---|------------------|------------------|
| | до нанесення ран | через 5 днів | через 10 днів |
| 1 (контроль) | 19,1±0,4 | 29,4±0,9 | 22,9±1,3 |
| 2 (Р у порівнянні з контролем у %) | 20,2±0,5 | 32,1±2,0 (P<0,1) | 31,9±1,3 (P<0,1) |
| 3 (Р у порівнянні з контролем у %) | 21,9±1,2 | 33,6±1,2 (P<0,1) | 30,6±1,3 (P<0,1) |
| 4 (Р у порівнянні з контролем у %) | 20,0±0,3 | 46,1±2,0 (P<0,6) | 40,0±1,0 (P<0,1) |

Таблиця 2

Середні статистичні показники фагоцитарного індексу лейкоцитів у морських свинок контрольної (1) та дослідних (2, 3, 4) груп у динаміці перебігу ранового процесу

| Група тварин | Середня кількість мікробів, захоплених одним лейкоцитом, (M±m) | | |
|------------------------------------|--|-------------------|------------------|
| | до нанесення ран | через 5 днів | через 10 днів |
| 1 (контроль) | 3,5±0,25 | 3,25±0,3 | 4,16±0,25 |
| 2 (Р у порівнянні з контролем у %) | 3,44±0,2 | 4,51±0,37 (P<29) | 4,85±0,25 (P<5) |
| 3 (Р у порівнянні з контролем у %) | 3,81±0,2 | 5,73±0,4 (P<0,2) | 5,39±0,2 (P<0,1) |
| 4 (Р у порівнянні з контролем у %) | 3,27±0,1 | 7,02±0,37 (P<0,1) | 6,68±0,4 (P<0,1) |

Таблиця 3

Середні статистичні показники титру комплементу в крові морських свинок контрольної (1) та дослідних (2, 3, 4) груп у динаміці перебігу ранового процесу

| Група тварин | Титр компоненту, (M±m) | | |
|------------------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|
| | до нанесення ран | через 5 днів | через 10 днів |
| 1 (контроль) | 0,045±0,006 | 0,141±0,027 | 0,114±0,025 |
| 2 (Р у порівнянні з контролем у %) | 0,048±0,006 | 0,045±0,006 (P<0,2) | 0,048±0,006 (P<2) |
| 3 (Р у порівнянні з контролем у %) | 0,04±0,008 | 0,06±0,01 (P<0,7) | 0,051±0,005 (P<2) |
| 4 (Р у порівнянні з контролем у %) | 0,057±0,007 | 0,03±0,005 (P<0,1) | 0,028±0,003 (P<0,3) |

Результати та їх обговорення

Інфіковані рани у контрольних морських свинок в усіх випадках загоювались з нагноєнням, була відмічена гостра запальна та місцева реакція, в'ялість, спрага та зниження ваги. Перед початком проведення хірургічної обробки з ран усіх тварин був виділений золотистий стафілокок. З боку периферичної крові спостерігалась значна лейкоцитарна реакція (до $1,9-2,1 \cdot 10^{10}/л$) та збільшення ШОЕ. У семи тварин у сироватці крові відмічалась наявність С-реактивного білка (СРБ). Було виявлене зниження вмісту комплементу на 5-й та 10-й день захворювання (див. табл. 3), а також низька

фагоцитарна активність лейкоцитів (див. табл. 1), що свідчить про деяке пригнічення імунобіологічних реакцій.

У більшості тварин другої групи одноразове введення сепарину не запобігало появі гнійних ускладнень. З ран усіх тварин був виділений стафілокок, рани трьох тварин загоїлися первинним натягом. У динаміці клінічного перебігу інфікованого ранового процесу було встановлене деяке зниження ваги, в'ялість, лейкоцитоз (до $1,8-2,0 \cdot 10^{10}/л$), пригнічення ШОЕ, а у чотирьох тварин — наявність СРБ у сироватці крові. Вміст комплементу в крові змінився незначно (див. табл. 3), а фагоцитарна активність лейкоцитів на 5-й та 10-й дні захворюван-

ня була достовірно вищою в порівнянні з контрольною групою тварин, що свідчить про стимуляцію неспецифічного імунітету.

У третій групі тварин, де застосовувалась 0,25% мазь декаметоксину, рани дев'яти морських свинок загоїлися первинним натягом. Клінічне спостереження виявило незначну місцеву та загальну реакції. Вага тварин залишалась стабільною, більшість тварин була активною. При дослідженні периферичної крові на п'ятий день захворювання відзначалась помірна лейкоцитарна реакція (до $1,4-1,6 \cdot 10^{10}/л$), у сироватці трьох тварин був виявлений С-реактивний білок. Як свідчать дані таблиць 1 та 2, фагоцитарна активність лейкоцитів та

фагоцитарний індекс через 5 та 10 діб після нанесення ран перевищують початкові показники. Титр комплементу в різні періоди перебігу ранового процесу змінився незначно (табл. 3). Отже, використання пов'язок з декаметоксином запобігало розвитку експериментальної стафілококової інфекції ран при їх відстроченій хірургічній обробці у більшості тварин.

У четвертій групі, де застосовували 0,25% мазь декаметоксину на фоні одноразового введення сепарину, рани всіх десяти тварин загоїлися первинним натягом, шви були зняті на сьомий день з моменту їх накладання, утворилися еластичні та гладенькі рубці. Бактеріологічним дослідженням ран перед початком проведення хірургічної обробки ріст стафілокока був зафіксований у двох випадках. У процесі клінічного перебігу захворювання в перші дні була відмічена короткочасна місцева запальна реакція (набряк, гіперемія, підвищення шкірної температури). З боку периферичної крові на 5-й день спостерігалось підвищення кількості лейкоцитів до $1,9-2,1 \cdot 10^{10}$ /л, при-

скорення ШОЕ, а у однієї тварини у сироватці з'явився СРБ. Починаючи з третього дня після накладання швів, явища запалення в області ран почали стихати і через 4-5 діб зникли зовсім.

Значні зміни в порівнянні з початковими показниками і даними контрольної групи були помічені при дослідженні захисної реакції фагоцитозу та вмісту комплементу в крові. Як свідчать дані табл. 1, у порівнянні з контрольною групою тварин фагоцитарна активність лейкоцитів у різні періоди до загоєння ран четвертої групи тварин була вищою більше ніж у два рази. Середня кількість мікробів, фагоцитована одним лейкоцитом, до нанесення ран на 5-й та 10-й дні захворювання також значно перевищувала контрольні показники (табл. 2). Титр комплементу на 5-й та 10-й дні захворювання (табл. 3) був значно більшим від середнього показника цієї групи до початку досліду, а в порівнянні з аналогічними показниками контрольної та 2-ї і 3-ї дослідних груп вміст комплементу також був більшим.

Таким чином, застосування 0,25% мазі декаметоксину в

комбінації з профілактичним внутрішньом'язовим введенням сепарину при експериментальній стафілококової інфекції ран за умов відстроченої хірургічної обробки дозволило в усіх випадках добитися загоювання первинним натягом. У процесі клінічного перебігу захворювання була відмічена короткочасна місцева запальна реакція, а також виражене і довготривале підвищення показників неспецифічного імунітету.

З літературних даних [2] відомо про синергізм антибактеріальної та імуномодуючої терапії. Але ми не знайшли у вітчизняних чи зарубіжних авторів відомостей про сполучення будь-яких ліпополісахаридних препаратів з декаметоксином на моделі ранової інфекції. Отримані нами результати дозволяють зробити висновок, що стимуляція імунологічних реакцій організму за допомогою сепарину, по-перше, вже сама по собі позитивно впливає на ліквідацію гнійної інфекції ран, а, по-друге, підвищує ефективність хіміотерапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Векслер И.Г. //Химия и биология иммуномодуляторов. — Рига. — 1985. — С. 167-187.
2. Кудрявцева Н.Г., Панина Г.А. //Иммунол. — 1985. — №3. — С. 90-91.
3. Мальцев В.И. //Врачеб. дело. — 1980. — №10. — С. 91-92.
4. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. 4-е изд. — М., 1982. — 123 с.
5. Galanos C., Luderitz O., Westphal O. //Europ. J. Biochem. — 1991. — №9. — P. 245-249.
6. Johns M.A., Sipe J.D. //Infect. Immun. — 1988. — Vol. 56, №6. — P. 1593-1602.

Адреса для листування: 310002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (0572) 47-42-48.
Національна фармацевтична академія України

Надійшла до редакції 16.10.1997 р.