

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СПОРОБАКТЕРИНА В ЛЕЧЕБНОЙ КОРРЕКЦИИ ОСТРОЙ ЭМПИЕМЫ ПЛЕВРЫ

Разработана оригинальная модель острой эмпиемы плевры. Изучена структурно-функциональная реорганизация тканей, образующих остаточную полость, при различных видах общего и местного лечения. Установлено, что споробактерин создает лучшие условия для реализации паренхиматозными и стромальными элементами легких и грудной стенки своих адаптивных и компенсаторных возможностей.

Актуальность проблемы

В последние годы отмечается тенденция к росту числа больных с гнойными деструктивными процессами в легких, течение которых часто осложняется эмпиемой плевры. При закрытой травме груди, которая также имеет тенденцию к нарастанию в связи с интенсификацией транспортного движения и ухудшением криминогенной ситуации, в 6,9-27% развиваются гнойно-воспалительные осложнения: посттравматические пневмонии, серозно-геморрагические плевриты, эмпиема плевры и др. [7, 15]. Клиническая картина таких осложнений характеризуется бурным прогрессированием интоксикации, развитием полиорганной недостаточности и высокой летальностью [2, 6]. Традиционными методами местного хирургического лечения острых эмпием плевры остаются пункции, дренирование плевральной полости дренажами с интенсивным лаважем, локальным введением ферментов, антибиотиков и антисептиков, ингибиторов протеолиза и фибринолиза. В практику внедряются новые антисептики, дезинфектанты, антибактериальные и иммунотропные лекарственные средства, протеолитические ферменты, методы физического и электрохимического воздействия на инфицированную плевральную полость [10, 11]. Разработаны методики чрескожной магнито-лазерной терапии, эндоплеврального облучения ультрафиолетовыми лазерами и аргоновой плазмой [5, 10]. Однако результаты лечения гнойных осложнений со стороны плевральной полости в широкой практике заметно не улучшаются, даже в специализированных центрах летальность остается высокой и составляет 12,1-29,1% [3, 14]. Одной из причин отсутствия заметного улучшения результатов лечения

гнойно-воспалительных плевральных осложнений является увеличение доли их затяжных и хронических форм, не поддающихся стандартной антибиотикотерапии из-за поливалентной устойчивости микроорганизмов к применяемым противомикробным препаратам, с одной стороны и увеличение числа лиц с иммунодефицитным состоянием – с другой. При неэффективности лечения эмпиема плевры приобретает хроническое течение: грануляции рубцуются, легкое фиксируется, фибриновые наложения на его поверхности, а также на париетальной плевре подвергаются организации. Создается ригидная остаточная полость, в которой сохраняется гнойный процесс, приобретающий хроническую форму. При переходе эмпиемы плевры в хроническую форму происходит стабилизация коллапса легкого, и поэтому лечение эмпиемы плевры может быть только оперативным [1, 8]. Относительно частые общеизвестные побочные реакции на антибиотики побудили нас к поиску новых более эффективных методов лечения гнойно-воспалительных плевральных осложнений. В последние годы в схемы антибактериальной терапии и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний стали вводить живые бактериальные препараты рода *Bacillus* [4, 9, 12, 13]. Вместе с тем до настоящего времени нет сведений о механизме действия и клиническом применении пробиотиков в комплексном лечении острых гнойно-воспалительных заболеваний плевры. Изложенные факты явились побудительным мотивом для настоящего исследования.

Цель и задачи исследования

Целью настоящего исследования являлось морфофункциональное обоснование оп-

тимизации лечения острой эмпиемы плевры на основе сочетанного применения живого бактериального препарата споробактерина.

Для достижения этой цели были решены следующие задачи:

1. Изучена эффективность сочетанного общего и местного применения живого бактериального препарата (споробактерина) в лечении острой эмпиемы плевры по клиническим, бактериологическим и патогистологическим показателям при сравнении его с другими методами лечения:

а) традиционное лечение с использованием антибиотика для сочетанного местного и общего применения;

б) пероральное применение споробактерина вместо антибиотика и использование традиционных средств местного лечения без антибиотика;

в) сочетанное пероральное и местное применение споробактерина вместо антибиотика и традиционного использования средств местного лечения.

2. При помощи гистологических и цитологических методик изучены особенности течения некробиотических и регенераторных процессов в инфицированной остаточной полости грудной клетки и окружающих ее тканях при тех же методах лечения;

3. Сопоставлена эффективность каждого метода лечения с исходными клиническими, бактериологическими и гистологическими показателями и уточнены дифференцированные показания к использованию споробактерина перорально и в сочетании с местным его применением.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на 85 лабораторных беспородных крысах-самцах. Выполнялось 5 серий опытов. Проводилась сравнительная оценка результатов лечения антибиотиком, споробактерином энтерально и споробактерином местно и энтерально. Все серии опытов проводились на модели ограниченной острой эмпиемы плевры, которая создавалась путем инфицирования предварительно образованной остаточной полости 2мл взвеси суточной культуры золотистого стафилококка 10^9 КОЕ (штамм Р-209).

Животные выводились из опыта в сроки от 1 до 32 суток.

Оценка эффективности лечения острой эмпиемы осуществлялась по динамике клинико-лабораторных показателей, тяжесть эндотоксикоза – по общему состоянию животных (слабость, отсутствие аппетита, гибель). Выделение и идентификация микрофлоры инфицированной остаточной полости проведены по общепринятой методике (Приказ МЗ СССР №535 от 22.04.85) у всех животных 2, 3, 4, 5 серий на 1, 3, 7, 10 и 30 день. Заключение о чувствительности штамма делали согласно критериям, изложенным в «Методических указаниях по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков».

Гистологическому исследованию подвергнут органокомплекс, включающий органы, образующие стенки остаточной полости (легкие, грудная стенка, диафрагма). Весь материал гистологически обработан с использованием методов световой и электронной микроскопии, гистоавторадиографии ЗН-тимидином, гистохимии и морфометрии. Светооптические методики включают в себя окраску гистосрезов гематоксилином Майера и эозином, нитрофуксином по Ван-Гизон, метиленовым зеленым и пироксином по Броше.

Результаты исследования

При введении в сформированную остаточную полость взвеси суточной культуры *St. aureus* 10^9 КОЕ (штамм Р-209) в легких и прилежащих тканях развиваются структурные изменения, которые приводят к значительному разрушению гистоструктур легкого и образованию полостей, заполненных гнойно-некротическими массами.

При микробиологическом изучении экссудата, полученного у данных животных, обсемененность материала колебалась от $\lg 5.9$ до $\lg 8.7$ в зависимости от возбудителя и достигала своего максимума к 7 суткам, когда была зафиксирована 100% летальность. Основными микроорганизмами, выделенными в этой группе, являлись: *St. aureus*, *Proteus vulgaris*, *Listeria monocytogenes*.

При гистологическом исследовании определяется резкое нарушение кровотока микроциркуляторного русла плевры, повышение проницаемости капилляров, артериол и венул, появление выраженной плазматической экссудации и иммиграции форменных элементов крови. Повышается функциональная деятельность эндотелиоцитов. В их цитоплазме происходит выраженный отек, ультраструктурная дезорганизация цитоскелета, что существенно ограничивает их потенции к самосохранению.

Повышенная проницаемость сосудов и нарушение десмосомальных контактов между альвеолоцитами способствует экссудации и набуханию интерстициальных структур ацинусов, трансэндотелиальной эмиграции лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов и в итоге приводит к переходу воспаления в пограничной зоне в экссудативную геморрагическую пневмонию.

Утолщение стенки альвеол за счет образования гигантских клеток Пирогова-Лангханса (в результате эндоцитобиотических изменений альвеолярных и плевральных макрофагов), резорбция сурфактанта макрофагическими клетками, а также спазм бронхол – приводят к образованию зон ателектаза, которые чередуются с очагами эмфиземы. Обнаруживаются и очаги некроза легкого, которые окружены гнойно-фибринозным экссудатом. В таких зонах гнойно-некротического воспаления и ателектаза развиваются очаги прогрессирующего легочного фиброза, а иногда и пневмоцироза.

В большинстве случаев наблюдается ослабление фагоцитарной деятельности клеток на «поле воспаления». У макрофагов наблюдаются ультраструктурные признаки повреждений мембранных органелл. Уменьшено количество макрофаго-фибробластических контактов. Замедлены деление и цитодифференцировка фибробластов, слабо выражены ультраструктурные признаки коллагеногенеза. Как следствие дезорганизации стромально-паренхиматозных взаимоотношений лимитируется репаративная регенерация мезотелия, эпителиоцитов и других клеточных элементов воздухоносных и респираторных отделов легкого.

При изучении кровеносных сосудов зоны воспаления обнаруживаются продуктивный эндо-, пери- и панваскулит, агрегация и агглютинация эритроцитов (сладж-феномен) с образованием фибриновых, тромбоцитарных и лейкоцитарных микротромбов, что приводит к усилению гипоксии и глубоким метаболическим расстройствам ткани легкого. Результатом данных процессов является формирование неполноценной грануляционной ткани в зоне дефекта.

Торможение пролиферации и цитодифференциации клеток фибробластического дифферона, чередования очагового неполноценного коллагеногенеза, повторного некроза и обострения воспаления приводят к нарушению адекватных репаративных корреляций между соединительной тканью и эпителием и хронизации гнойно-некротического процесса.

В моделируемых условиях механизмы репарации тканей легкого протекают в режиме уклонения от генетически детерминированного. Нарушаются взаимосвязи между альтерацией, воспалением, регенерацией и фиброзом, что приводит к персистирующему воспалению.

Применение в данных условиях традиционной схемы лечения, включающей в себя парентеральную антибиотикотерапию и пункционное удаление экссудата с введением антибиотика в остаточную полость, хотя и улучшало результаты, но не гарантировало выздоровления. В данной группе животных не было зафиксировано летальных исходов, как, впрочем, и во всех группах, получавших лечение, но уровень осложнений (прорыв в свободную грудную и брюшную полость, флегмона грудной стенки) был выше, чем в группах, получавших споробактерин. Особое наше внимание привлек факт частого (до 58,7%) формирования ригидной остаточной полости, а следовательно, перехода процесса в хроническую стадию.

Такой результат лечения находит объяснение при микробиологическом исследовании экссудата и гистологическом изучении процессов, протекающих в стенке остаточной полости и прилегающих тканях.

Так обнаружено, что, несмотря на быструю элиминацию первичного возбудителя

(*St. Aureus* к 7 суткам в этиологически значимом количестве не определялся), стерильность эксудата не достигалась. Происходило активное развитие других возбудителей (*Proteus vulgaris*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas ceracia*, *Enterobacter agglomerans*), которые определялись до 30 суток в 75,9% случаев. Результаты лечения во многом зависели от вида микроорганизма. В частности, протей, который к 3 суткам выделялся в 61,3% исследований, под воздействием антибиотика уменьшил свое присутствие к 10 суткам до 37,4% (на 39%), а после смены препарата с учетом антибиотикограммы до 28,4% (на 53,7%). Листерия, наоборот, встречалась с течением времени чаще, сменяя протей в ряде посевов. И даже смена антибактериального препарата привела лишь к незначительному уменьшению обсемененности. Подобная картина наблюдалась и в случаях обнаружения в посевах псевдомонады и энтеробактера, но при этом смена антибиотика пагубно действовала на данные виды возбудителей. Синегнойная и кишечная палочки выделялись из гноя и фибрина к 7 суткам в небольшом проценте случаев, приходя на смену протее и энтеробактеру. К 10 суткам частота их встречаемости уменьшалась практически вдвое. К 30 суткам микрофлора у этих животных не определялась.

При применении антибиотика был выше уровень и длительность определения микробных ассоциаций. Отмечено увеличение антибиотикорезистентных штаммов в процессе лечения. Уже к 7 суткам вдвое уменьшилось число штаммов, чувствительных к ампициллину, оксациллину и к антибиотикам группы цефалоспоринов (которыми проводилось лечение). При смене антибиотика нередко формируется устойчивость к препаратам, которыми продолжалось лечение (офлоксацин, азитромицин).

Анализ цитогистологических результатов, полученных у животных данной группы, показывает, что проводимое лечение не обеспечивает адекватных условий для регресса альтеративных процессов в тканях стенки полости и оптимизации пролиферативной стадии воспаления.

Отмечалось большое количество лейкоцитов с признаками деструкции на протяжении всего периода лечения, высокая частота кариопикноза эндотелиоцитов и мезотелиоцитов, а также низкий уровень числа макрофагов и функционально активных фибробластов. Невысокой оказалась и ДНК-синтетическая способность мезотелия, эндотелия и фибробластов.

Подобные клеточные изменения приводили к формированию на ранних стадиях (в первые 3 суток) грануляционной ткани в зоне дефекта с выраженными участками некротического детрита, что в последующем приводило к повторному воспалению и активизации процессов альтерации. Сохранялись и нарушения микроциркуляторного кровоснабжения, связанные с повреждением артериол, венул и капилляров, образованием в них микротромбов. Последнее приводило к длительной тканевой гипоксии, снижению окислительных процессов внутриклеточного дыхания, изменению проницаемости клеточных мембран и накоплению воды внутри клеток. Совокупность этих процессов приводила к замедлению перехода воспаления в пролиферативную стадию, волнообразному склерозированию и лизису грануляционной и рубцовой соединительной ткани, нарушению адекватных репаративных процессов в соединительной ткани и эпителии. В конечном итоге в большом количестве наблюдаемый процесс переходил в хроническую стадию, с образованием толстой, ригидной стенки остаточной полости, формированием в самой полости множественных рубцовых перегородок, выраженным пневмосклерозом и пневмоциррозом прилежащей части легкого.

В жестких условиях эксперимента удалось получить положительные результаты, применяя в лечении живой бактериальный препарат – споробактерин. Было выполнено 2 серии опытов с использованием пробиотика. В первой споробактерин вводился интрагастрально, а местно применялся антисептик, во второй споробактерин использовался и энтерально и местно.

Частота осложнений в данных группах животных была значительно ниже по таким показателям, как прорыв эмпиемы в свобод-

ную грудную и брюшную полость, образование ригидной остаточной полости. Причем сочетанное применение споробактерина позволило добиться облитерации полости во всех случаях лечения.

Микробиологическое исследование экссудата показало, что лечение споробактерином энтерально и антисептиком местно улучшило результаты лечения по сравнению с традиционной методикой. Видовой состав мало отличался от предыдущей группы, но применение пробиотика с антисептиком ускорило элиминацию всех групп возбудителей. Если к 3 суткам эксперимента встречаемость возбудителей выглядела так: листерия – 64,4%, протей – 44,2%, стафилококк – 10,2%, энтеробактер – 6,9%, псевдомонада – 2,3%. то на 7 сутки уменьшилось число посевов листерии на 40,2% и энтеробактера на 52,1%. К 10 суткам лечения все ведущие возбудители снизили свое присутствие. Протей на 24,6%, листерия на 24,1%, псевдомонада на 75%. Уже к этому сроку 15,7% посевов оказались стерильными. После 30 суток лечения споробактерином энтерально и антисептиком местно протей определялся на 46,9% реже. Использование споробактерина вместе с антисептиком позволило уменьшить число микробных ассоциаций к 7 суткам до 3,9% (с 17,8% на 3 сутки), а к 10 суткам – до 1,1% от общего числа исследований.

Лечение острой эмпиемы плевры споробактерином энтерально и местно оказало наилучшее антибактериальное воздействие. У животных этой серии в процессе лечения имела стойкая тенденция к снижению частоты встречаемости основных возбудителей (протей, листерии) с течением времени. Обнаружение протей уменьшилось за первые 10 суток лечения на 66,7%, а листерии за тот же период времени – на 42,2%. На их смену к 10 суткам пришли синегнойная палочка и гемолитический стрептококк, а также в ряде случаев флора к этому сроку переставала высеваться. На раннем сроке лечения (10 суток) наблюдался рост удельного количества посевов с псевдомонадами. Однако картина меняется при продолжении лечения до 30 суток. В этом случае микрофлора не обнаруживается в 100%. При этом в группе, получавшей

лечение споробактерином энтерально и местно, отмечено раннее появление полостей, в которых не обнаруживались микроорганизмы. Так к 7 суткам их количество составляло 4,4%, а к 10 суткам – 39,3%. При пункции таких остаточных полостей в последующем эвакуировался серозный экссудат. Реинфекция (на 10 сутки) возникла в 12,9% случаев. Эпизодов реинфицирования к 30 суткам не было. Сочетанное применение споробактерина давало рост монокультуры во всех посевах к 10 суткам, тогда как на 3 сутки ассоциации бактерий определялись в 16,3%, а на 7 сутки в 2,1%. Также, именно в этой группе наблюдалась в целом менее высокая обсемененность уже к 7 суткам и снижение ее до границы этиологической значимости уже к 10 суткам лечения.

В наших исследованиях мы изучали изменения ткани легкого, плевры, окологлевоплевральных мышечных и костных структур в различных вариантах эксперимента (лечебная коррекция антибиотиком цефатоксимом; применение споробактерина интрагастрально либо местно).

Характер морфологических изменений в зоне эмпиемы плевры соответствовал общепатологическим стадиям процесса воспаления. Включение споробактерина в комплекс лечебных мероприятий оптимизировало репаративные процессы в моделируемой области. Прежде всего это касалось характера и течения альтеративной и экссудативной фаз воспаления.

Так уменьшалось количество лейкоцитов с признаками деструкции. У животных, получавших традиционное лечение, их количество составило к 3 суткам $89,8 \pm 3,3\%$, а у животных, получавших споробактерин $74,1 \pm 1,9\%$. К 15 суткам лечения это соотношение было $78,8 \pm 4,2\%$ и $62,4 \pm 3,8\%$ соответственно.

Значительно снизилась, в сравнении с группой, получавшей антибиотик, частота карнопикноза эндотелиоцитов (на 55,1%) и мезотелиоцитов (на 54,7%).

Это позволило добиться уже в первые трое суток развития в области дефекта грануляционной ткани, в которой отсутствовали выраженные зоны некротического детри-

та и существенные повреждения сосудов микроциркуляции. Это приводило к заполнению смоделированной плевральной полости отчетливыми пролифератами соединительно-тканых и сосудистых элементов, содержащих функционально активные плазматические клетки.

Применение споробактерина повышало и репродуктивную способность мезотелиоцитов, эндотелиоцитов и фибробластов, что было показано при анализе митотического индекса и ДНК-синтетической способности данных клеточных элементов.

Особенно важным оказалось действие споробактерина на фибробласты и макрофаги. В популяции клеток фибробластического дифферона четко различались малодифференцированные фибробласты, юные фибробласты, зрелые коллагенообразующие фибробласты, миофибробласты, фиброциты. Использование споробактерина создавало условия для лучшей сохранности первых двух морфологических типов фибробластических клеток. Данные клетки имели крупные ядра с дисперсным хроматином, 1-3 ядрышка нуклеолонемного характера, что свидетельствовало об интенсификации синтеза протеинов и гликозаминогликанов.

Значительно активизировались и макрофаги, о чем свидетельствовало повышение их ДНК-синтетической способности. Обнаруживались как макрофаги соединительной ткани (гистиоциты), так и клеточные макрофаги (интерстициальные клетки альвеолярных септ). К настоящему времени известно, что стимулированные макрофаги секретируют ряд гуморальных факторов, контролирующих реализацию тканями своих регенеративных потенций. Это объясняет тот факт, что возрастание репродуктивной способности фибробластов, мезотелиоцитов происходило на фоне активизированного васкулогенеза.

Использование в качестве лечебного средства споробактерина в отдаленные сроки (15-30 суток эксперимента) оптимизирует пролиферативную фазу воспаления. При этом действие пробиотика затрагивает не только эпителий и соединительную ткань стенки полости, но и создает адекватные ус-

ловия для репаративных процессов межреберных мышц и костной ткани. Правомочность подобного заключения подтвердилась особенно в инфицированных условиях.

Обнаружена активация жизнеспособных миостателлитоцитов с образованием миобластов, их пролиферацией. В зоне контакта межреберных мышц и плевральной полости наблюдались явления сегрегации ядерно-саркоплазматических территорий из состава симпластов. И хотя часть новообразованных миотуб и молодых мышечных волокон гибнет и репаративный миогенез является незавершенным, можно предположить, что споробактерин может явиться одним из возможных факторов, стимулирующих пролиферацию миосателлитоцитов и их последующую цито-дифференцировку. Данное явление требует дальнейшего изучения, так как открывает возможности не только оптимизации репаративных процессов мышечной ткани при ее повреждении, но и при различных миодистрофиях.

Неожиданным результатом исследования явилась активизация репаративного остеогенеза в гистоструктурах, прилежащих к экспериментально моделируемой остаточной плевральной полости, в условиях инфицирования и применения споробактерина. Обнаружено, что периваскулоциты, в моделируемых условиях, получали возможность дифференцироваться в элементы фибробластического, хондробластического и остеобластического дифферонов. Это объясняет наличие в регенерате остаточной полости волокнистой соединительной, гиалиновой хрящевой тканей и грубоволокнистой костной ткани. Проллиферация детерминированных остеогенных клеток, дальнейшая их цитодифференцировка и специализация, приводящие к синтезу органического матрикса межклеточного вещества остеобластами, наблюдались параллельно с процессами резорбции и ремоделирования костной ткани ребер.

Клетки хондробластического дифферона всегда подвергаются предостеогенной дифференцировке и замещению их грубоволокнистой костной тканью по энхондральному типу остеогенеза.

Выводы

1. Применение споробактерина в комплексном лечении острой ограниченной эмпиемы плевры является этиологически и патогенетически обоснованным. Воспалительный процесс в инфицированной остаточной полости протекает благоприятнее при использовании споробактерина, чем при лечении антибиотиками и антисептиками: снижается в 2,1 раза количество послеоперационных осложнений, уменьшается вероятность образования ригидной остаточной полости и хронизации процесса воспаления, сокращаются сроки лечения.

2. Энтеральное и сочетанное (энтеральное и местное) применение споробактерина при лечении острой ограниченной эмпиемы плевры, оказывает выраженный антимикробный эффект, способствует снижению или ликвидации бактериальной обсемененности остаточной полости грудной клетки, обеспечивает оптимальные условия для купирования воспалительного

процесса, полной облитерации остаточной полости, восстановления морфологической структуры и функциональных возможностей легкого.

3. Сравнительные гистологические и гистохимические исследования тканей инфицированной зоны в ходе их заживления позволяют выделить отличительные особенности действия споробактерина по сравнению с применением антибиотиков и антисептиков. Споробактерин в 4 раза повышает репродуктивную способность клеток фибробластического дифферона, васкулогенез, оптимизирует регенераторный процесс скелетных гистоструктур грудной клетки.

4. В экспериментально-моделируемой остаточной полости грудной клетки в условиях инфицирования и применения споробактерина обнаружено положительное влияние пробиотика на формирование регенерата, заполняющего эмпиематозную полость и включающего гистоструктуры хондро-, остео- и скелетного миогенезов.

Список использованной литературы:

1. Власова Н.В., Гиричир В.К., Семендяев С.С., Шинкарь М.Б. Роль инвазивных методов в диагностике и лечении плевритов // *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия*. – 2003. – Т. 5. – Приложение. – С. 14.
2. Гостищев В.К., Полиров А.А., Афанасьев А.Н. Принципы проведения интенсивной терапии у больных с острыми деструктивными заболеваниями легких // *Новые хир. технологии и избранные вопросы клинической хирургии / Материалы международного конгресса хирургов*. – Петрозаводск, 2002. – С. 213-215.
3. Данцик И.И., Скибский И.М., Левин Н.Ф. Современная клиничко-морфологическая характеристика острых гнойно-деструктивных заболеваний легких // *Пульмонология*. – 2000. – №2. – С. 19-22.
4. Есипов В.К. Патогенетические аспекты острого распространенного перитонита и обоснование рационального метода его лечения / *Дисс. д-ра мед. наук*. Оренбург, 1999, 325 с.
5. Кабанов А.Н., Козлов К.К., Котов И.И. Хирургическая тактика при эмпиеме плевры с учетом использования углекислотного лазера и аргоновой плазмы // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. – 1992. – №11-12. – С. 40-44.
6. Карташов А.Н. Абсцессы и гангрены легких. – Челябинск, 2001. 50 с.
7. Косолобов Н.Н., Назарова Н.Д., Панов И.В. Лечение эмпиемы плевры // *Актуальные вопросы хирургии / Оренбург*. – 2000. – С. 60-61.
8. Лукомский Д.И., Герасимова В.Д. Выбор раствора для промывания полости неспецифической эмпиемы плевры // *Грудная хирургия*. – 1984. – №4. – С. 69-71.
9. Никитенко В.И. Диагностика, лечение и профилактика гнойно-воспалительных осложнений у травматолого-ортопедических больных. // *Дисс. д-ра мед. наук*. Оренбург, 1985, 327 с.
10. Павлов Ю.В., Облицов Ю.А., Успенский Л.В. Сочетанное применение низкочастотного ультразвука и фотодинамической терапии для профилактики острых послеоперационных эмпием плевры // *Хирургия*. – 2001. – №4. – С. 14-16.
11. Порханов В.А., Бодая В.Н., Кононенко В.Б. Видеоторакоскопия в лечении эмпием плевры // *Хирургия*. – 1999. – №11. – С. 40-43.
12. Тарасенко В.С. Острый деструктивный панкреатит. Некоторые аспекты патогенеза и лечения / *Дисс. д-ра мед. наук*. Оренбург, 2000. 380 с.
13. Третьяков А.А. Клиничко-экспериментальное обоснование комплексного лечения холангита при механической желтухе / *Дисс. д-ра мед. наук*. Оренбург, 1998. 340 с.
14. Цеймах Е.А. Лечение острых эмпием плевры и пиопневмоторакса // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. – 1999. – №1. – С. 51-54.
15. Шойхет Я.Н., Мальченко Т.Д. Локальное лечение острой эмпиемы плевры и пиопневмоторакса // *Пульмонология*. – 2002. – №3. – С. 47-51.