



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **94204** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61N 5/00
A61P 31/06 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

| | | | |
|--|----------------------|---------------------|--|
| (21) Номер заявки: | u 2014 02012 | (72) Винахідник(и): | Ткач Олена Андріївна (UA), Тарасюк Олександра Олександрівна (UA), Мажак Квітослава Деонізівна (UA), Платонова Ірина Львівна (UA), Павленко Олександра Василівна (UA), Писаренко Євген Іванович (UA), Пурська Марія Богданівна (UA) |
| (22) Дата подання заявки: | 27.02.2014 | (73) Власник(и): | ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ЛЬВІВСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ГІГІЄНИ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ", вул. Зелена, 12, м. Львів, 79005 (UA) |
| (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: | 10.11.2014 | (74) Представник: | Буцяк Ганна Андріївна |
| (46) Публікація відомостей про видачу патенту: | 10.11.2014, Бюл.№ 21 | | |

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО ПЛЕВРИТУ

(57) Реферат:

Спосіб лікування туберкульозного плевриту відрізняється тим, що до стандартизованої хіміотерапії протитуберкульозними препаратами основного ряду (ізоніазид+рифампіцин+піразинамід+етамбутол) в інтенсивній фазі лікування після припинення ексудації в плевральну порожнину долучається внутрішньовенне введення 0,9 % фізіологічного розчину натрію хлориду в об'ємі 200 мл, насиченого озono-кисневою сумішшю, з початковою концентрацією озону у фізіологічному розчині від 10 мг/л при першій процедурі (кроком в 2 мг/л) до 24 мг/л курсом 15 процедур (перші 5 процедур проводяться щоденно, наступні – через день.

UA 94204 U

Корисна модель належить до медицини і може бути використана в галузі фтизіатрії. Задачею даної корисної моделі є розробка ефективного способу лікування хворих на вперше діагностований туберкульозний плеврит при поєднанні хіміотерапії з еферентними методами, що дає можливість суттєво підвищити результативність стандартизованої хіміотерапії, запобігти розвитку метатуберкульозних фіброзних змін в плевральній порожнині.

Відомий спосіб лікування хворих на вперше діагностований туберкульозний плеврит базується на обов'язковому застосуванні стандартизованих режимів хіміотерапії, згідно з Протоколом, затвердженим діючим наказом МОЗ України № 1091 від 21.12.2012 р. "Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Туберкульоз" з призначенням режиму хіміотерапії із протитуберкульозних препаратів основного ряду на стаціонарному та амбулаторному етапах лікування.

Недоліком загальноприйнятого методу лікування хворих на туберкульозний плеврит із застосуванням стандартизованої хіміотерапії є висока частота розвитку метатуберкульозних (пневмофіброзних та плевроциротичних) змін в плевральній порожнині на час завершення стаціонарного етапу лікування, що збільшує ризик розвитку рецидиву туберкульозу легень у даної категорії хворих.

Технічне завдання полягає у розробці нового способу лікування хворих на вперше діагностований туберкульозний плеврит шляхом поєднання в інтенсивній фазі стандартизованої хіміотерапії озono- та лазеротерапії.

Поєднання методів озono- та лазеротерапії дає унікальну можливість використання ефекту взаємного підсилення і взаємного доповнення їх лікувальної дії. Використання властивостей озону, а саме: бактерицидної, протизапальної, антиоксидантної, детоксикаційної, знеболюючої та імунomodуючої дії в поєднанні з черезшкірним лазерним опроміненням червоного та інфрачервоного спектрів, яке найбільш універсально впливає на всі системи організму: відновлення анатомічної структури ураженого органа, покращення мікроциркуляції, зниження ішемії тканин, нормалізація енергетичного метаболізму клітин та ліпідного обміну, протизапальна, десенсибілізуюча та біостимулююча дії, корекція імунітету, позитивний вплив на процеси перекисного окислення ліпідів та системи протеолізу. Відновлення імунологічних та метаболічних процесів в організмі хворого та туберкульозний плеврит сприяє ліквідації запалення та запобігає розвитку метатуберкульозних пневмофіброзних змін в плевральній порожнині.

Основні завдання наукових досліджень полягають у розробці нового способу лікування хворих на туберкульозний плеврит. Суть заявки на корисну модель полягає у розробці нового комбінованого способу лікування хворих на вперше діагностований туберкульозний плеврит, який відрізняється від існуючого тим, що після припинення ексудації в плевральну порожнину стандартизована хіміотерапія чотирма: ізоніазид+рифампіцин+стамбутол+піразинамід протитуберкульозними препаратами основного ряду в інтенсивній фазі лікування поєднується з внутрішньовенним введенням 0,9 % фізіологічного розчину натрію хлориду, насиченого озono-кисневою сумішшю та зовнішнім черезшкірним лазерним комбінованим (червоним та інфрачервоним) опроміненням поверхні грудної клітки в проекції плевального випоту.

Для отримання озонованого 0,9 % фізіологічного розчину натрію хлориду використовували апарат "Озон УМ-80", тиск кисню в системі становить 0,2 Атм., швидкість потоку 1 л/хв., час барбатажу - 10 хв., насичуюча концентрація озону у фізіологічному розчині від 10 мг/л при першій процедурі (кроком в 2 мг/л) до 24 мг/л в об'ємі 200,0 мл фізіологічного розчину натрію хлориду з подальшим введенням озонованого фізіологічного розчину з концентрацією 24 мг/л. Швидкість внутрішньовенного введення озонованого фізіологічного розчину складає 100-120 крапель на хвилину. Перші 5 інфузій проводяться щоденно, наступні - через день. Курс озонотерапії становив 15 процедур.

Комбіноване зовнішнє черезшкірне лазерне опромінення грудної клітки в проекції плевального випоту проводилося двоканалним лазерним скануючим апаратом "Медик-2к" із застосуванням червоного та інфрачервоного променів. Лазерне опромінення грудної клітки в зоні плевриту проводиться щоденно червоним (довжина хвилі $\lambda=0,659$ мкм, потужність Р-50 мВт) та інфрачервоним (довжина хвилі $\lambda=0,808$ мкм, потужність на кінці світловоду Р-100 мВт) променями у трьох проекціях (задня, бокова, передня) по 5 хвилин експозиції, тривалість процедури становить 15 хвилин. Перші 5 процедур проводяться щоденно, наступні - через день. Курс лазеротерапії включає 15 процедур.

Поєднання методів озонотерапії та лазеротерапії дає унікальну можливість використання ефекту взаємного підсилення їх лікувальної дії, а також відновлення імунологічних та метаболічних процесів в організмі хворого, сприяє ліквідації запалення та запобігає розвитку

великих метатуберкульозних фіброзних змін в плевральній порожнині. Синергізм поєднання цих методів забезпечує високий рівень ефективності хіміотерапії хворих на вперше діагностований туберкульозний плеврит.

Для розробки нових технологій лікування відібрано 39 хворих на вперше діагностований туберкульозний плеврит, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у КУ ЛОР "Львівському регіональному фтизіопульмонологічному клінічному лікувально-діагностичному центрі". Хворі розподілені на дві групи за принципом лікування: I група експериментальна, лікування хворих проводилося за новим способом: стандартизована хіміотерапія+озонотерапія та поверхневе лазерне опроміненням грудної клітки на проекцію плеврального випоту; II група хворих референтна - лікування яких проводилося лише за стандартизованими режимами хіміотерапії.

При поступленні на стаціонарне лікування хворі скаржилися на наростання задишки в міру накопичення ексудату, біль в грудній клітці зі сторони ураження, виражену слабкість, тахікардію, пітливість, головокружіння, зростання температури тіла до 38-39 °С. При огляді хворого встановлено розширення міжреберних проміжків та візуально відставання в диханні ураженої половини грудної клітки, при перкусії констатовано притуплення звуку, аускультативно значне ослаблення дихання на рівні тупості звука виявлялося, при розсмоктуванні ексудату прослуховується шум тертя ексудату.

За рентгенологічною картиною накопичення ексудату в плевральній порожнині у 58,0 % хворих діагностовано у наддіафрагмальній задньо-латеральній зоні, у 35,2 % - костальній, і з одноковою частотою по 3,4 % діагностували осумкований та міжчастковий туберкульозний плеврит. Всім хворим проводилися трансторакальні пункції для евакуації плеврального ексудату та цитологічного дослідження. У більшості хворих 61,2 % об'єм евакуйованого плеврального ексудату становив від 500 до 1500 мл, у 30,6 % - ексудату отримано від 10 до 300 мл і лише у 8,1 % хворих отримано більше 2000 мл ексудату. В переважній більшості хворих - 78,3 % проводилася одноразова евакуація плевральної рідини, а 21,7 % хворих вимагали дві чи триразове повторення процедури до припинення ексудації. При серозному характері випоту рідина прозора, злегка опалесцирує, жовтуватого кольору. Питома вага серозного випоту коливалася від 1015 до 1020, вміст білка до 10 %. За цитологічною картиною плевральний ексудат носив лімфоцитарний характер у 76,1 %, нейтрофільний - у 23,9 %, реакція Рівальда (+) була позитивною у всіх хворих, вміст білка від 10 до 30 г/л констатовано у 71,6 %. Мікобактерії туберкульозу при мікроскопічному дослідженні ексудату не виявлені. У крові хворих виявляли нейтрофільний лейкоцитоз зі зрушенням вліво, лімфопенія, еозинопенія, моноцитоз.

Критеріями оцінки клінічної ефективності стандартизованої хіміотерапії хворих на туберкульозний плеврит були результати рентгенологічної динаміки специфічного процесу під час стаціонарного лікування, ступінь інтоксикації, зміна больового синдрому на стороні ураження, частота та об'єм залишкових мета туберкульозних змін (фіброзних зрощень в плевральній порожнині, обмеження екскурсії діафрагми, ступінь больового синдрому в грудній клітці) після завершення стаціонарного етапу лікування.

На ефективність лікування мали вплив терміни виявлення захворювання, своєчасна діагностика ексудату, його об'єм в плевральній порожнині, ступінь інтоксикації та стан імунологічної реактивності організму.

Результати ефективності лікування хворих на туберкульозний плеврит за рентгенологічною динамікою при застосуванні стандартизованої хіміотерапії та розробленого нового способу лікування на стаціонарному етапі подано на рисунку.

Після завершення інтенсивної фази лікування хворих на туберкульозний плеврит встановлено, що ефективність лікування за клініко-рентгенологічною динамікою була вищою у хворих експериментальної групи, які лікувалися за новим способом із застосуванням хіміо-озоно-лазеротерапії. Так у 56,4 % даної групи при виписці із стаціонару встановлено повне розсмоктування ексудату при відсутності плеврально-фіброзних змін, больового синдрому та відновлення функції дихання в належному об'ємі, в той час, як при лікуванні хворих стандартизованими режимами хіміотерапії такої клініко-рентгенологічної динаміки було досягнуто лише у 7,5 % хворих. Слід зазначити, що у 45,0 % хворих референтної групи, на час виписки із стаціонару утримується потовщена плевра, у 37,5 % констатовано відкладення фібрину на плевральних листках та облітерацію синусу на стороні ураження у 10,0 % хворих. Середній термін лікування хворих на вперше діагностований туберкульозний плеврит на стаціонарному етапі становить $60,7 \pm 4,2$ дня, що вкладається в інтенсивну фазу лікування.

Основним завданням наукового дослідження було створення нових технологій лікування хворих на туберкульозний плеврит, як клінічну форму позалегенового туберкульозу, яка зачислена до групи високого ризику розвитку рецидиву туберкульозу легень.

Ефективні методи лікування (озоно- та лазеротерапія) поєднувалися із стандартизованою

хіміотерапією в інтенсивній фазі лікування після припинення ексудації в плевральну порожнину. Застосування комбінації зовнішнього лазерного опромінення, озонотерапії в поєднанні із стандартизованими режимами хіміотерапії дало можливість достовірно збільшити частоту клінічного виліковування хворих на стаціонарному етапі (56,4 %), майже втричі зменшити частоту розвитку метатуберкульозних змін в плевральній порожнині: потовщення плеври встановлено лише у 15,4 % проти 45,0 %, діафрагмально-фіброзні зрощення констатовано у 20,5 % проти 37,5 %, облітерації синусів утримувалася у 7,7 %. При застосуванні озонотерапії у більшій половині хворих експериментальної групи (59,3 %) удалося уже на п'ятій процедурі ліквідувати больовий синдром, у решти хворих зменшилися болі в грудній клітці при диханні та фізичному навантаженні.

Таким чином, новий спосіб лікування, який включає комбіноване застосування хіміо-озонотерапії сприяє зростанню частоти клініко-рентгенологічного виліковування хворих на стаціонарному етапі, відновлює функція зовнішнього дихання, попереджує розвиток метатуберкульозних змін, знімає больовий синдром, прояви туберкульозної інтоксикації.

При розробці комбінованих методів лікування хворих на вперше діагностований туберкульозний плеврит проводили не лише загальноприйняті клінічні, рентгенологічні, лабораторні методи обстеження, а й розширений комплекс імунологічних та спеціальних біохімічних досліджень за допомогою яких проводилося тестування доцільності застосування нового способу лікування та ефективність даного способу на рівні імуно-матеріальних зрушень в організмі хворих на туберкульозний плеврит.

Для встановлення причин, що впливають на перебіг туберкульозного плевриту, ефективність стандартизованої хіміотерапії та розробленої комбінації еферентних методів вивчено особливості імунологічної реактивності організму у даній категорії хворих та перебігу метаболічних процесів до та під час стандартизованої хіміотерапії. Встановлено, що стандартизована хіміотерапія у 69,1 % хворих на туберкульозний плеврит сприяє позитивним зрушенням в системі імунного захисту: знижується надмірна гіперактивність фагоцитарної ланки, напруженість специфічного та гуморального імунітету, однак, у 18,3 % - утримується, а у 12,6 % посилюється стан стійкої Т-клітинної імунодепресії, напруженості в системі специфічного і гуморального імунітету та надмірного активування фагоцитарної ланки захисту, що обумовлює доцільність розробки інноваційних технологій лікування.

Імунологічні дослідження проведені у двох груп хворих на вперше діагностований туберкульозний плеврит, які лікувалися за стандартизованими режимами хіміотерапії в поєднанні із озонотерапією (I група експериментальна) та II референтної групи, лікування яких проведено лише за стандартизованими режимами хіміотерапії. Результати досліджень показали, що відновлення імунологічної реактивності організму в процесі лікування проходить значно швидше у хворих експериментальної групи (табл. 1). Застосування еферентних методів у лікуванні хворих на туберкульозний плеврит в еферентній групі сприяло зниженню активності туберкульозного процесу, на що вказувало достовірне зменшення в кінці інтенсивної фази хіміотерапії загальної кількості лейкоцитів - $(8,10 \pm 0,37)$ Г/л до та $(6,87 \pm 0,24)$ Г/л після, $p < 0,05$ у експериментальній та $(7,92 \pm 0,34)$ Г/л до і $(7,43 \pm 0,20)$ Г/л після, у осіб референтної групи, $p > 0,05$; фагоцитарного числа - $(8,5 \pm 0,6)$ % у експериментальній та $(10,0 \pm 0,3)$ %, $p < 0,05$ у референтній групі; нормалізація показника фагоцитарного індексу - $(68,2 \pm 1,3)$ % і $(55,1 \pm 1,9)$ %, $p < 0,05$, відповідно; зниження окисно-відновної активності нейтрофілів - $(14,4 \pm 0,5)$ % у осіб експериментальної групи відносно $(18,1 \pm 0,3)$ % у пацієнтів референтної групи, $p < 0,05$.

Застосування озонотерапії в комплексному лікуванні хворих на туберкульозний плеврит посилювало функціональну активність Т-лімфоцитів - реакцію бласттрансформації лімфоцитів з фітогемаглютиніном (РБТЛ з ФГА), показники якої зростали після завершення лікування у хворих експериментальної групи і дорівнювали $(37,6 \pm 1,1)$ % відносно $(33,6 \pm 1,5)$ % у осіб референтної, $p < 0,05$. У хворих, які отримували хіміо-, озонотерапію, лазеротерапію на етапі завершення інтенсивної фази лікування, у порівнянні з стандартизованою хіміотерапією, значно активніше зникала туберкулінова настороженість в системі специфічного імунітету, яку констатували на основі достовірного зменшення кількості сенсibilізованих до туберкуліну Т-лімфоцитів - І - РУК, які відповідали показникам $(7,3 \pm 0,3)$ % до і $(6,1 \pm 0,2)$ % після, $p < 0,05$ у осіб експериментальної групи та $(7,1 \pm 0,3)$ % до і $(6,6 \pm 0,02)$ % після, у хворих референтної групи, $p > 0,05$ та зменшення числа проліферованих під дією ППД-Л лімфоцитів, РБТЛ з ППД-Л - $(4,1 \pm 0,2)$ % і $(3,3 \pm 0,2)$ %, $p < 0,05$ та $(4,5 \pm 0,3)$ % і $(3,8 \pm 0,1)$, відповідно, $p > 0,05$.

Таблиця 1

Показники імунітету у хворих на вперше діагностований
туберкульозний плеврит при застосуванні різних режимів лікування

| Показники | Донори | Групи хворих | | | |
|---|------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|
| | | Референтна (n=21) | | Експериментальна (n=19) | |
| | | до лікування | після | до лікування | після |
| | M±m | M±m | M±m | M±m | M±m |
| загальні лейкоцити ($\times 10^3/\mu\text{l}$) | 6,70±0,53 | 7,92±0,34 | 7,43±0,20 | 8,10±0,37 | 6,87±0,24 [■] |
| ФЧ (фагоцитарне число) | 6,8±0,5 | 11,1±0,4 | 10,0±0,3 ^{*■} | 12,1±0,4 | 8,5±0,6 ^{*■◆} |
| ФІ (фагоцит. індек)(%) | 67,1±0,5 | 71,5±1,2 | 55,1±1,9 ^{*■} | 73,8±1,7 | 68,2±1,3 ^{■◆} |
| НСТ (%) | 9,3±0,8 | 20,2±0,5 | 18,1±0,3 ^{*■} | 19,1±0,6 | 14,4±0,5 ^{*■◆} |
| КЛБ (%) | 88,0±0,4 | 85,9±1,1 | 87,4±0,8 | 86,7±1,3 | 87,1±1,2 |
| Е-РУК (%) | 46,1±2,8 | 29,2±1,3 | 34,7±1,6 ^{*■} | 31,4±1,5 | 36,3±1,7 ^{*■} |
| РБТЛ з ФГА (%) | 45,6±2,1 | 34,4±1,8 | 33,6±1,5 [*] | 33,9±1,4 | 37,6±1,1 ^{*■◆} |
| І-РУК (%) | 4,2±0,3 | 7,1±0,3 | 6,6±0,2 [*] | 7,3±0,3 | 6,1±0,2 ^{*■} |
| РБТЛ з ППД-Л (%) | 1,3±0,2 | 4,5±0,3 | 3,8±0,1 [*] | 4,1±0,2 | 3,3±0,2 ^{*■◆} |
| Ig A (г/л) | 1,88±0,11 | 3,41±0,09 | 2,91±0,13 ^{*■} | 3,26±0,11 | 2,53±0,07 ^{*■◆} |
| Ig M (г/л) | 1,15±0,09 | 1,65±0,07 | 1,34±0,10 [■] | 1,71±0,09 | 1,25±0,11 [■] |
| Ig G (г/л) | 12,80±1,50 | 32,31±2,35 | 30,69±2,18 [*] | 28,73±1,52 | 24,47±1,83 ^{*■◆} |
| Ig E (г/л) | 62,5±9,4 | 120,7±9,5 | 108,3±6,7 [*] | 115,2±7,3 | 92,3±8,1 ^{*■} |
| ЦІК | 78,1±5,6 | 173,6±9,1 | 149,6±5,5 ^{*■} | 181,5±8,3 | 131,7±6,2 ^{*■◆} |

Примітки

- * різниця достовірна відносно показників у групі донорів ($p<0,05-0,001$)
- різниця достовірна до показників отриманих до початку лікування ($p<0,05-0,001$)
- ◆ різниця достовірна до показників референтної групи, отриманих після завершення лікування ($p<0,05-0,001$)

Встановлено, що у хворих, які отримували комплексну хіміо-, озono-, лазеротерапію, у порівнянні з референтною групою, значно знижувалися процеси антитілотворення, що вказувало на зменшення антигенного навантаження на імунокомпетентні клітини відповідальні за продукцію антитіл. Достовірну різницю виявлено між величинами показників Ig A, Ig G, ЦІК, які в процесі лікування знижувались до величин - Ig A ($2,91\pm0,13$) г/л у референтній та ($2,53\pm0,11$) г/л у експериментальній групі, $p<0,05$; Ig G ($30,69\pm2,18$) г/л і ($24,47\pm1,83$) г/л, $p<0,05$; ЦІК ($149,6\pm6,8$) од. оптичної щільності та ($131,7\pm6,2$) од. оптичної щільності, $p<0,05$, відповідно.

Таким чином, застосування озono-, лазеротерапії у комплексному лікуванні хворих на туберкульозний плеврит проявляє імуностимулюючу дію, знижує активність специфічного процесу, зменшує напруженість в системі протитуберкульозного та гуморальної ланок імунітету, тим самим підвищуючи результативність АМБТ.

З метою оцінки ефективності впливу розробленого способу лікування туберкульозного плевриту з використанням озono-лазеротерапії на ключові ланки метаболічних процесів у 18 хворих (експериментальна група), яким проводили разом з хіміотерапією поліфакторну квантову терапію та озонотерапію та у 21 хворого (контрольна група), яким застосовували тільки протитуберкульозну терапію провели дослідження глікопротеїдів гострої фази запалення (табл. 2), рівня ендогенної інтоксикації, аденозиндезамінази (табл. 3) та показників прооксидантно-антиоксидантної системи - на підставі вивчення загальної оксидантної активності плазми, перекисного гемолізу еритроцитів (табл. 4). Стан антиокисних механізмів оцінювали за рівнем у крові церулоплазміну. Біохімічні дослідження проводились до і після проведення хіміо- і фізіотерапії (в аналогічні терміни в експериментальній та контрольній групах).

У хворих ексудативним плевритом туберкульозної етіології рівень глікопротеїдів у крові до початку застосування хіміотерапії та еферентних методів лікування був вищим за норму і становив: гаптоглобіну - $1,4\pm0,02$ г/л ($P<0,05$), трансферину - $6,2\pm0,19$ ум. од. ($P<0,05$), α_1 -антитрипсину - $35,3\pm3,01$ мкмоль/л, загальної активності протеїназ - $1,6\pm0,03$ мкмоль/л с

($P<0,05$), церулоплазміну - $1,8\pm0,12$ мкмоль/л у хворих експериментальної групи. У хворих контрольної групи показники досліджуваних глікопротеїдних комплексів не відрізнялись від значень в експериментальній групі хворих. Вираженість дисбалансу в системі протеїнази-інгібітори була адекватна стану хворих.

Після проведеного лікування рівень глікопротеїдів зазнав нерівнозначних змін. Так, вміст гаптоглобіну у хворих основної групи мав тенденцію до зниження і вірогідно не відрізнявся від показників норми ($1,3\pm0,03$ г/л проти $1,12\pm0,03$ у нормі, $P>0,05$). Загальна протеїназна активність в сироватці крові після проведеного лікування вірогідно знизилась і в експериментальній і в контрольній групах в порівнянні з вихідними даними ($1,3\pm0,03$ мкмоль/л с проти $1,6\pm0,03$ мкмоль/л с ($P<0,05$) та $1,4\pm0,03$ мкмоль/л с проти $1,6\pm0,02$ мкмоль/л с ($P<0,05$ відповідно) і у групи хворих, яким застосували озono-лазеротерапію вірогідно не відрізнялась від величин норми - $1,18\pm0,14$ мкмоль/л с ($P>0,05$). Активність церулоплазміну мала тенденцію до підвищення як в експериментальній ($P<0,05$), так і в контрольній групі хворих в порівнянні з вихідними даними.

Встановлено, що при ексудативному плевриті туберкульозної етіології порушення функціонування протеазної і антипротеазної систем, з перевагою активації систем протеолізу (табл. 2) відбувається накопичення великої кількості молекул середньої маси (МСМ), які визначають особливості клінічного перебігу процесу та ефективність лікування хворих. Оцінка ступеня ендогенної інтоксикації за показниками вмісту МСМ є однією з ключових в діагностиці важкості перебігу ексудативного плевриту і активності специфічного запалення.

Таблиця 2

Показники білків гострої фази запалення в крові хворих на ексудативний плеврит при застосуванні різних режимів лікування

| Досліджувані показники і їх величина в нормі | Групи хворих | | | |
|--|-------------------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|
| | основна | | контрольна | |
| | Хіміотерапія+еферентні методи (M±m) | | Хіміотерапія (M±m) | |
| | до лікування n=18 | після лікування n=18 | до лікування n=21 | після лікування n=21 |
| Гаптоглобін г/л $1,12\pm0,03$ | $1,4\pm0,02^*$ | $1,3\pm0,03$ | $1,4\pm0,02^*$ | $1,4\pm0,32^*$ |
| Трансферин ум.од $5,9\pm0,5$ | $6,2\pm0,19^*$ | $6,1\pm0,11$ | $6,3\pm0,16^*$ | $6,1\pm0,13$ |
| α_1 -антитрипсин мкмоль/л $30,4\pm3,5$ | $35,3\pm3,01$ | $40,7\pm1,89^*$ | $35,0\pm2,75$ | $41,9\pm1,81^*,**$ |
| Заг. протеїназна активн., мкмоль/л с $1,18\pm0,14$ | $1,6\pm0,03^*$ | $1,3\pm0,03^{**}$ | $1,6\pm0,02^*$ | $1,4\pm0,03^*,**$ |
| Церулоплазмін мкмоль/л $1,82\pm0,16$ | $1,8\pm0,12$ | $2,1\pm0,04^*,**$ | $1,9\pm0,12$ | $2,1\pm0,04^*$ |

Примітки:

1. * різниця вірогідна з нормою ($P<0,05$ і менше)

2. ** різниця вірогідна з даними до лікування ($P<0,05$ і менше)

3. *** різниця вірогідна з даними після лікування одними хіміопрепаратами ($P<0,05$ і менше).

В таблиці 3 наведено результати дослідження в сироватці крові хворих на ексудативний плеврит показників молекул малої і середньої маси, активності аденозин дезамінази (АДА) при застосуванні різних режимів лікування.

Таблиця 3

Показники вмісту молекул малої і середньої маси, активності аденозиндезамінази в сироватці крові хворих на ексудативний плеврит при застосуванні різних режимів лікування

| Досліджувані показники і їх величина в нормі | Групи хворих | | | |
|--|-------------------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|
| | основна | | контрольна | |
| | Хіміотерапія+еферентні методи (M±m) | | Хіміотерапія (M±m) | |
| | до лікування n=18 | після лікування n=18 | до лікування n=21 | після лікування n=21 |
| Аденозин дезаміназа од./л 13,0±0,40 | 32,6±0,59* | 15,7±0,2** | 29,8±0,49* | 16,6±0,27*,** |
| MCM ум.од 0,21±0,012 | 0,35±0,01* | 0,23±0,005** | 0,29±0,005* | 0,26±0,003*,** |

Примітки:

1. * різниця вірогідна з нормою ($P < 0,05$ і менше)
2. ** різниця вірогідна з даними до лікування ($P < 0,05$ і менше)
3. *** різниця вірогідна з даними після лікування одними хіміопрепаратами ($P < 0,05$ і менше).

На момент проведення дослідження рівень MCM у хворих на ексудативний плеврит був підвищеним в середньому у 1,5 рази у всіх хворих. Проведене лікування, як у хворих експериментальної групи, так і контрольної сприяло вірогідному зниженню рівня MCM на 34,3 % та 10,4 % (з $0,35 \pm 0,01$ ум. од. до $0,23 \pm 0,005$ ум. од., $P < 0,01$ в експериментальній, з $0,29 \pm 0,005$ ум. од. до $0,26 \pm 0,003$ ум. од., $P < 0,05$ в контрольній групах). Долучення до режимів хіміотерапії еферентних методів лікування сприяло більш інтенсивному зниженню рівня MCM, ніж при застосуванні однієї хіміотерапії.

Таким чином, можна зробити висновок про визначальну роль токсичних продуктів неповного протеолізу (MCM) в патогенезі розвитку синдрому ендогенної інтоксикації при ексудативному плевриті туберкульозної етіології.

Активність аденозиндезамінази, одного з біохімічних маркерів ексудативного плевриту туберкульозної етіології, була підвищена у всіх обстежених хворих у 2,3-2,5 рази до початку лікування і становила у хворих експериментальної групи $32,6 \pm 0,59$ од./л, у хворих контрольної - $29,8 \pm 0,49$ од./л ($P_1 < 0,01$, $P_2 < 0,01$ відповідно). Можна припустити, що надмірна ферментація сироваткової АДА пов'язана з інтенсивною руйнацією клітин при плевриті. Високий цитоліз створює високий рівень аденозиндезамінази в кров'яному руслі, що корелює з високим рівнем ендогенної інтоксикації ($r=0,82$). Застосування озонотерапії та лазерного опромінення на тлі стандартизованих режимів хіміотерапії знижувало активність АДА вдвічі (з $32,6 \pm 0,59$ од./л до $15,7 \pm 0,2$ од./л, $P < 0,01$). Проведена хіміотерапія також сприяла вірогідному зниженню активності АДА (з $29,8 \pm 0,49$ од./л до $16,6 \pm 0,27$ од./л, $P < 0,01$). Інтенсивність зниження активності АДА після лікування більш виражена у хворих експериментальної групи.

При ексудативному плевриті в організмі хворих активуються процеси вільнорадикального окислення ліпідів, що призводить до накопичення токсичних речовин (ендотоксинів), в кров'яному руслі зростає загальна оксидантна активність. У хворих експериментальної групи загальна оксидантна активність плазми крові до проведення лікування з використанням хіміотерапії та еферентних методів становила $25,6 \pm 1,01$ %, у групі контролю - $10,4 \pm 1,93$ %. Перекисне пошкодження білкових речовин здатне призводити до їх дезаградації і утворення токсичних фрагментів, в тому числі, активувати перекисний гемоліз еритроцитів. У хворих експериментальної і контрольної груп при туберкульозному плевриті вихідні значення перекисного гемолізу еритроцитів були підвищені в 2,5 рази і в 2,8 рази відповідно. В таблиці 4 наведено результати досліджень показників загальної оксидантної активності та перекисного гемолізу еритроцитів в крові хворих на ексудативний плеврит при застосуванні різних режимів лікування.

Таблиця 4

Показники загальної оксидантної активності та перекисного гемолізу еритроцитів в крові хворих на ексудативний плеврит при застосуванні різних режимів лікування

| Досліджувані показники і їх величина в нормі | Групи хворих | | | |
|--|-------------------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|
| | основна | | контрольна | |
| | Хіміотерапія+еферентні методи (M±m) | | Хіміотерапія (M±m) | |
| | до лікування n=18 | після лікування n=18 | до лікування n=21 | після лікування n=21 |
| Перекисний гемоліз Ег % 2,5±0,1 | 6,3±0,18* | 2,6±0,29** | 6,9±0,58* | 2,3±0,27** |
| ЗОА, % 0 | 25,6±1,01* | 3,9±0,77*,** | 10,4±1,93* | 4,8±0,93** |

Примітки:

1. * різниця вірогідна з нормою ($P < 0,05$ і менше)
2. ** різниця вірогідна з даними до лікування ($P < 0,05$ і менше)
3. *** різниця вірогідна з даними після лікування одними хіміопрепаратами ($P < 0,05-0,01$)

У хворих експериментальної групи рівень перекисного гемолізу еритроцитів нормалізувався і становив (2,6±0,29) %, тобто знизився на 58,8 % від первинного, у хворих контрольної групи, яким застосували лише хіміотерапію, рівень цього показника також вірогідно знизився до величин норми, всі різниці достовірні ($P < 0,01-0,001$).

При порівнянні динаміки показників загальної оксидантної активності плазми крові в процесі лікування найбільш виражені зміни спостерігались при застосуванні поліфакторної терапії. Так у хворих експериментальної групи відзначалось наприкінці терапії вірогідне зниження активності ЗОА плазми з 25,6±1,01 % до 3,9±0,77 %, тобто на 84,8 % ($P < 0,01$), у хворих контрольної групи з 10,4±1,93 % до 4,8±0,93 %, тобто на 54,9 % ($P < 0,01$). Таким чином, застосовування поліфакторної терапії супроводжується нормалізацією показників системи прооксидантної системи та встановленням рівноваги між ключовими ланками системи протеолізу та інгібіції.

Враховуючи всі наведені вище результати досліджень, доцільно рекомендувати поліфакторну озono-лазеротерапію, як патогенетичний метод для підвищення ефективності стандартизованих режимів хіміотерапії при лікуванні хворих на туберкульозний плеврит на стаціонарному етапі.

Аналіз результатів клінічних, рентгенологічних, імунологічних та спеціальних біохімічних досліджень показав, що новий комбінований спосіб лікування хворих на туберкульозний плеврит із використанням хіміо-озono-лазеротерапії значно підвищує результативність стаціонарного етапу лікування в порівнянні з застосуванням лише стандартизованої хіміотерапії, а поглиблені імунологічні та спеціальні біохімічні дослідження підтверджують безпечність застосування розроблених нових технологій лікування.

Джерела інформації:

1. Мажак К.Д. Влияние озono-, лазеротерапии на метаболические процессы, результативность химиотерапии туберкулеза легких с бактериовыделением / К.Д. Мажак, Г.А. Иванов, Е.А. Ткач, И.Л. Платонова // Туберкулез современного периода. - Минск, 2012. - С. 262-264.

2. Зозуляк В.І. Роль і зміни міді і цинку та активність залежних від них металоферментів в крові хворих на деструктивний туберкульоз легень при хіміотерапії // Лікарська справа. - 1995. - № 5 6. - С. 97-100.

3. Біохімічні аспекти дії частотномодульованого гелій-неонового лазерного випромінювання у хворих на туберкульоз легень / Мажак К.Д., Иванов Г.А., Отчич О.О. // Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу. - Випуск 10. - Львів, 2013. - С. 388-392.

4. Маршалл Дж. Клиническая биохимия. - Москва, 1999. - 367 с.

5. Сиренко И.А. Течение туберкулезной инфекции при различном состоянии иммунологической реактивности у подростков: Автореф. дис ...д-ра мед. наук. - Москва, 1992. - 45 с.

6. Мажак К.Д. Особливості системної запальної відповіді у хворих на туберкульоз легень

ускладнений ексудативним плевритом при застосуванні хіміотерапії / Мажак К.Д., Ткач О.А., Павленко О.В. // Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу. - Випуск 10. - Львів, 2013. - С. 377-380.

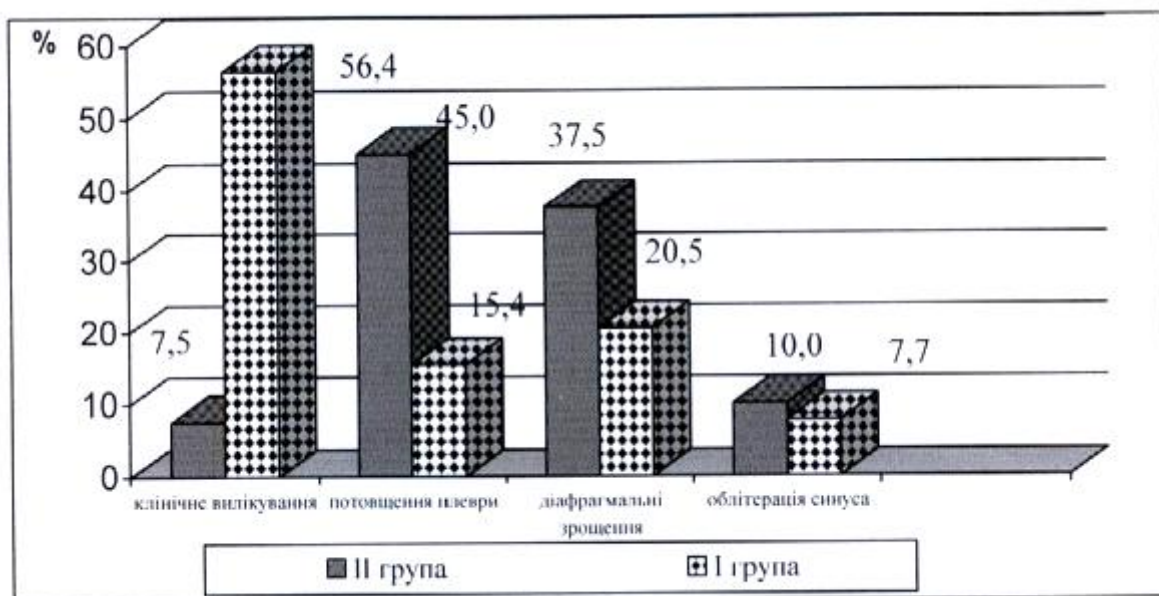
7. Тарасьєв М.Ю. О влиянии конформации церулоплазмينا на его активность: значение для клинического анализа / Тарасьєв М.Ю., Сабуренкова Е.П., Данциг И.И., Мошков К.А., Рыльков В.В. // Вопросы мед. химии. - 1991. - Т. 37, № 5. - С. 43-468.

8. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю. Особенности метаболизма железа у больных с разными вариантами течения туберкулёза лёгких // Пробл. туб. - 2002. - № 12. - С. 49-51.

9. Наказ МОЗ України № 1091 від 21.12.2012 р. "Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Туберкульоз".

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

15 Спосіб лікування туберкульозного плевриту, який **відрізняється** тим, що до стандартизованої хіміотерапії протитуберкульозними препаратами основного ряду (ізоніазид+рифампіцин+піразинамід+етамбутол) в інтенсивній фазі лікування після припинення ексудації в плевральну порожнину долучається внутрішньовенне введення 0,9 % фізіологічного розчину натрію хлориду в об'ємі 200,0 мл, насиченого озono-кисневою сумішшю, з початковою
20 концентрацією озону у фізіологічному розчині від 10 мг/л при першій процедурі (кроком в 2 мг/л) до 24 мг/л курсом 15 процедур (перші 5 процедур проводяться щоденно, наступні – через день, швидкість внутрішньовенного введення озonoвого фізіологічного розчину складає 100-120 крапель на хвилину) та щоденне зовнішнє надшкірне лазерне опромінення грудної клітки в проекції плеврального випоту (задня, бокова, передня) червоним ($\lambda=0,659$ мкм, потужність Р-50 мВт) та інфрачервоним ($\lambda=0,808$ мкм, Р-100 мВт) променями з експозицією по 5 хвилин,
25 тривалістю 15 хвилин, курсом 15 процедур.



Комп'ютерна верстка І. Мироненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601