



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **91895** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61B 5/00
A61N 5/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 14290	(72) Винахідник(и): Іванов Георгій Анатолійович (UA), Мажак Квітослава Деонізівна (UA), Ткач Олена Андріївна (UA), Платонова Ірина Львівна (UA), Павленко Олександра Василівна (UA), Писаренко Євген Іванович (UA)
(22) Дата подання заявки: 06.12.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.07.2014	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ЛЬВІВСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ГІГІЄНИ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ", вул. Зелена, 12, м. Львів, 79005 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2014, Бюл.№ 14	(74) Представник: Буцяк Ганна Андріївна

(54) СПОСІБ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ З БАКТЕРІОВИДІЛЕННЯМ І ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

(57) Реферат:

Спосіб комбінованої терапії вперше діагностованого деструктивного туберкульозу легень з бактеріовиділенням, поєднаного з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), за яким проводять стандартизовану антимікобактеріальну терапію інтенсивної фази лікування туберкульозу легень. Додатково долучають внутрішньовенне введення озонованого фізіологічного розчину натрію хлориду і внутрішньовенне лазерне опромінення крові (ВЛОК синім і червоним випромінюванням), на фоні прийому α -токоферолу ацетату.

UA 91895 U

Корисна модель належить до медицини і може бути використана в галузі фтизіатрії.

Відомий спосіб лікування вперше діагностованого деструктивного туберкульозу легень з бактеріовиділенням згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Туберкульоз" (Наказ № 1091 від 21.12.2012 р.) полягає в проведенні стандартизованої п'ятикомпонентної хіміотерапії антимікобактеріальними (АМБ) препаратами в інтенсивній фазі лікування, а загострень ХОЗЛ тяжкої стадії - відповідними режимами базисної терапії відповідно до наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія". Недоліком застосування цього методу лікування у хворих даної категорії є погана переносимість хіміопрепаратів, велике медикаментозне навантаження, зниження чутливості до АМБ препаратів, недостатність впливу на обструкцію дихальних шляхів, сумація інтоксикації туберкульозної та токсичної дії АМБ препаратів, що є наслідком накопичення недоокислених продуктів обміну, часта вимушена відміна препаратів, що призводить до формування у збудника вторинної стійкості до АМБ препаратів, продовження термінів 1-ї фази хіміотерапії.

В сучасних умовах епідемії туберкульозу частота поєднань ХОЗЛ у вперше діагностованих хворих на туберкульоз легень зустрічається у четвертій частини випадків (25,4 %) і є однією із причин, яка впливає на результативність стандартизованої АМБ терапії. Поєднання туберкульозу легень з ХОЗЛ створює цілу низку клінічних проблем, які взаємно негативно впливають на перебіг цієї комбінованої патології і призводять до недостатньої ефективності лікування як туберкульозу, так і ХОЗЛ.

Порушення бронхіальної прохідності при туберкульозі є однією з основних причин низької ефективності лікування. Це відбувається переважно за рахунок наростання бронхіальної обструкції, яка обумовлена ХОЗЛ. Порушення кровообігу на мікроциркуляторному рівні, зростання рівня тканинної гіпоксії при прогресуванні ХОЗЛ протидіє реалізації фармакокінетичних властивостей протитуберкульозних препаратів, що значно знижує рівень ефективності антимікобактеріальної терапії. Клінічні прояви специфічного процесу в легенях та обструкція бронхів в процесі та після завершення стаціонарного етапу лікування залежать від особливостей перебігу метаболічних процесів, генетичних чинників, імунологічного статусу організму, морфологічних особливостей, бронхіальної прохідності, а також від наявності супутніх захворювань. Поєднання цих захворювань, ускладнюючи перебіг одне одного, не дає можливості проводити повноцінне лікування та знижує його ефективність.

Задачею корисної моделі є створення ефективного способу лікування вперше діагностованого деструктивного туберкульозу легень (ВДДТБ) з бактеріовиділенням, поєднаного з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), шляхом поєднання стандартизованих режимів антимікобактеріальної терапії з комбінацією еферентних методів (озоно-, лазеротерапії), що в результаті дає можливість досягти високої ефективності лікування на стаціонарному етапі.

Технічна задача полягає в підвищенні ефективності лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень з бактеріовиділенням, поєднаний з ХОЗЛ, в інтенсивній фазі терапії шляхом використання властивостей внутрішньовенного введення розчиненого у фізіологічному розчині NaCl (0,9 %) озону у відповідних дозах, а саме: бактерицидної, протизапальної, антиоксидантної, детоксикаційної, знеболюючої та імуномодуючої дії в поєднанні з внутрішньовенним лазерним опроміненням крові (ВЛОК) червоного та синього спектра, яке найбільш універсально впливає на всі системи організму (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). В результаті активації мікроциркуляції досягається розкриття капілярів та колатералей, підвищення трофіки, нормалізація нервової збудливості. ВЛОК потужно впливає на процеси бронходилатації, тим самим має безпосередній етіологічний вплив на відновлення прохідності бронхів. Висока ефективність ВЛОК червоного та синього спектрів базується на його властивості здійснювати регуляцію і відновлення нормальних фізіологічних реакцій організму.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб лікування вперше діагностованого деструктивного туберкульозу легень з бактеріовиділенням, поєднаного з ХОЗЛ тяжкого перебігу в стадії загострення, згідно з корисною моделлю, у способі, що складається з АМБ терапії інтенсивної фази лікування, на фоні якої здійснюють внутрішньовенне введення озонованого фізіологічного розчину натрію хлориду (0,9 %) і внутрішньовенне лазерне опромінення крові (ВЛОК синім і червоним випромінюванням) та прийом 200 мг α -токоферолу ацетату після 10 процедури протягом 14 днів, при цьому насичуючу концентрацію озону в фізіологічному розчині

нарошують від 10,0 мг/л в озono-кисневій суміші при першій процедурі (крок - 2,0 мг/л) до 24,0 мг/л з подальшим введенням 200,0 мл озонованого фізіологічного розчину з такою концентрацією озону до 25 процедур, швидкість доведеного введення озонованого розчину складає 100-120 крапель на хвилину. Перші п'ять процедур озонотерапії проводять щоденно, далі - через день, по чергово з ВЛОК синім ($\lambda=0,445$ мкм) і червоним ($\lambda=0,658$ мкм) випромінюванням, яке проводять через кубітальну вену, потужність на кінці світловоду синього випромінювання 4,5-5,0 мВт, частота модуляцій 100 Гц, тривалість процедури 15 хвилин, перерва п'ять хвилин (не виходячи з вени) і проводять опромінення крові червоним лазером потужністю на кінці світловоду 4,0 мВт, тривалістю процедури 15 хвилин, кількість сеансів - 10.

Попереми́нне застосування синього та червоного спектра випромінювання дає можливість суттєво розширити лікувальний арсенал впливу на різні аспекти поєднаної дуже тяжкої патології - туберкульозу та ХОЗЛ. Так синій колір має виражену антисептичну і бактерицидну дію, кровоспинні властивості, стимулює імунну систему, сприяє регенерації тканин, зменшує прояви запального процесу, стимулює гіпофіз. Червоний колір проявляє регенеративні властивості, посилює окисно-відновні процеси, стабілізує мембранозв'язуючі, підвищує імунологічну реактивність організму, позитивно впливає на відновлення бронхіальної прохідності (Гамалея М.Ф., 1981; Попов В.Д., 1996).

При внутрішньовенному введенні озонованого фізіологічного розчину доза розчиненого озону досить мала і безпосередній його вплив на бактеріальну клітину *in vivo* виражений досить незначно, однак, при потрапленні в потік крові утворюються відповідні активні сполуки - озоніди, які і реалізують практично всі вищенаведені ефекти, що реалізуються через зміну структури ліпідного біошару мембрани з наступним включенням системи вторинних внутрішньоклітинних месенджерів. Оптимізація про- і антиоксидантних систем відбувається, в першу чергу, за рахунок підвищення активності антиоксидантних ферментів; протизапальний ефект озону проявляється його спроможністю окислювати арахідонову кислоту та простагландини. Імуномодуючий вплив озону супроводжується активізацією фагоцитозу, індукцією синтезу цитокінів та імуноглобулінів за рахунок стимуляції В-системи імунітету.

Поєднання методів озонотерапії та ВЛОК різного спектра дає унікальну можливість використання ефекту взаємного підсилення і взаємодоповнення їх дії з метою оптимізації метаболічних, реологічних та імунологічних процесів в організмі хворого.

Для отримання озонованого розчину використовують апарат "Озон УМ -80" (може бути використаний будь-який терапевтичний апарат для озонування розчинів і крові, тобто медичного призначення), тиск кисню в системі - 2 атмосфери, швидкість потоку 0,5-1 л/хв., час барботажу - 10 хв.

ВЛОК здійснюють за допомогою лазерного апарата "Ліка". Через одну з периферичних вен методом її пункції голкою, через просвіт якої вводиться одноразовий світловід \varnothing 0,6 мм. Світловід перед використанням замочують в 6,0 % розчині пероксиду водню, потім протирають його тампоном, змоченим в етиловому спирті.

Для запобігання подразненню судин слід призначити втирання "Троксевазин-гелю" в ділянку ліктьового згину двічі на день.

Потужна комбінація еферентних методів і хіміотерапії вимагає першочергово пересвідчитись в безпечності такої терапії для хворого на туберкульоз і відсутності зриву імунологічної реактивності та метаболічного гомеостазу.

Серед провідних чинників, які впливають на перебіг специфічного процесу, розвиток вентиляційної недостатності і результативність лікування, основними є порушення окисидантно-антиоксидантної системи у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень, поєднаний з ХОЗЛ. Недостатність кисню при туберкульозі супроводжується змінами в дихальному та електронно-транспортному ланцюгах мітохондрій, що призводить до утворення АФК, ініціації перекисного окислення, в процесі якого накопичуються гідроксильні радикали з вираженим цитотоксичним ефектом дії у всіх органах і системах, рівень концентрації вторинних продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) - ТБК-активних продуктів у хворих був у 1,5 разу вищим, ніж у здорових ($P < 0,05$), загальна оксидантна активність плазми становила $21,5 \pm 1,79$ % (у нормі відсутня), ($P < 0,01$), рівень перекисного гемолізу еритроцитів вірогідно підвищений і становить в середньому $6,8 \pm 0,53$ %, ($P < 0,05$). Суттєві зміни спостерігалися і в системі антиоксидантного захисту (АОЗ): активність каталази у хворих на 49,0 % нижча, ніж в нормі ($P < 0,01$). Це свідчить, що в організмі хворих посилюються процеси перекисного окислення ліпідів, в той же час спостерігається значне зниження потенціалу антиоксидантної системи захисту.

Тривала інтенсивна дія на організм пошкоджуючих факторів (інфекція, гіпоксія, масивна АМБ терапія) веде до надмірного накопичення вільних радикалів в крові і органах, що сприяє

перенапруженню та виснаженню антиоксидантної системи. Представлені в таблиці 1 дані ілюструють стан систем ПОЛ і АОЗ в процесі лікування вперше діагностованого деструктивного туберкульозу легень з бактеріовиділенням, поєднаного з ХОЗЛ III ступеня тяжкості в стадії загострення, за стандартизованими режимами хіміотерапії та базової терапії загострення ХОЗЛ.

5

Таблиця 1

Показники оксидантно-антиоксидантної системи в крові хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень з бактеріовиділенням, поєднаний з загостренням ХОЗЛ тяжкого ступеня порушення бронхіальної прохідності, при застосуванні стандартизованих режимів хіміотерапії та базисного лікування

Досліджувані показники /розмірність/ величина норми	Терміни обстеження	
	До лікування (M±m) n=20	Після лікування (M±m) n=20
ТБК-продукти, ум. од. 75,4±4,55	113,3±4,35	82,9±1,93*
ЗОА, % відсутня	21,5±1,79	10,2±1,36*
ПГЕ Ер, % до 5 %	6,8±0,53	3,4±0,41*
Каталаза, % 75,6±1,81 %	39,0±2,21	57,8±1,79*

Примітка:

* - $p < 0,05$ - достовірні зміни по відношенні до початку лікування

Зрушення, які виникають в процесі хіміотерапії, не компенсуються фармакологічними середниками: рівень вільнорадикального окислення залишається достатньо високим, а антиоксидантна система - виснаженою, що і призводить до зниження ефективності лікування.

Зважаючи на те, що при інтенсивній хіміотерапії деструктивного туберкульозу легень з бактеріовиділенням медикаментозне навантаження на організм хворого і так надзвичайно високе, а застосування базисної терапії загострень ХОЗЛ додатково збільшує його, слід звернутися до фізико-хімічних методів корекції, які спричиняють багатокomпонентний вплив практично на всі ланки специфічного запального процесу, а, також, стимулюють природні детоксикаційні системи організму, відновляють метаболічний гомеостаз та імунотормональну реактивність організму, посилюють катаболічні процеси.

Для розробки нового способу підвищення ефективності лікування хворих на ВДДТБ легень з бактеріовиділенням і з загостренням ХОЗЛ III ступеня тяжкості сформовано дві групи хворих по 20 осіб в кожній. Вік хворих коливався з 25 до 60 років (37,7±7,62 років). За клінічними формами та тяжкістю перебігу туберкульозного процесу, наявністю бактеріовиділення та порожнин розпаду в легеневій тканині, ступенем порушень бронхіальної прохідності, вираженістю симптомів загострень ХОЗЛ хворі обох груп не відрізнялись між собою. При госпіталізації на стаціонарне лікування бактеріовиділення та деструкції в легенях встановлено у всіх 40 хворих. Явища туберкульозної інтоксикації виражені у 85,0 % осіб основної групи і у 80,0 % референтної групи. У всіх хворих тривалість ХОЗЛ до захворювання на туберкульоз складала від 5 до 10 років. Це були переважно тютюнокурці або особи, які працювали в умовах підвищеної запиленості, загазованості і в більшості випадків теж курили сигарети. Протягом захворювання на ХОЗЛ хворі скаржились на кашель, що продовжувався періодично по декілька місяців декілька разів на рік з виділенням в'язкого/гнійного харкотиння, задишку при фізичному навантаженні, зниження толерантності до фізичного навантаження. Ці симптоми впродовж всіх цих років поступово наростали. Захворювання на ВДДТБ легень значно посилили легеневу симптоматику та перебіг ХОЗЛ.

Хворим першої групи (основна) в інтенсивній фазі лікування застосовувалась комбінація еферентних методів (озоно-, лазеротерапія) в поєднанні зі стандартизованою хіміотерапією, хворим другої групи (референтна) - лише стандартизована хіміотерапія та базисна терапія загострень ХОЗЛ.

Для об'єктивного контролю за ефективністю застосованих методів лікування проведено комплексне клініко-лабораторне дослідження у хворих обох груп з визначенням динаміки рентгенологічних змін, перебігу клінічного процесу, характеру бактеріовиділення, ключових показників функції зовнішнього дихання, метаболічних процесів - аденозиндезамінази (АДА), ТБК-активних продуктів (ТБК-акт. продуктів), перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ Ер), загальної оксидантної активності плазми (ЗОА), активності каталази (К), рівня ендогенної інтоксикації за вмістом середньомолекулярних пептидів (МСМ), імунологічної реактивності -

показників Т-клітинного та В-гуморального імунітету, функціональних показників різнопопуляційного складу клітинного захисту. В таблиці 2 наведено результати дослідження біохімічних показників у двох групах хворих - основній і референтній до і після завершення лікування.

Таблиця 2

Показники білків гострої фази запалення, молекул малої і середньої маси в сироватці крові хворих на ВДДТБ легень, поєднаний з ХОЗЛ III ступеня тяжкості в стадії загострення, при застосуванні різних режимів лікування

Досліджувані показники і їх величина в нормі	Групи хворих			
	основна		референтна	
	Хіміотерапія + еферентні методи (M±m)		Хіміотерапія + БТ (M±m)	
	до лікування n=20	після лікування n=20	до лікування n=20	після лікування n=20
Гаптоглобін г/л 1,12±0,03	1,9±0,32*	1,4±0,03*, ****	2,1±0,06*	1,6±0,03*, **
Трансферин ум. од 5,9±0,5	8,3±0,21*	6,2±0,24** ***	8,5±0,14*	7,4±0,18*, **
α ₁ -антитрипсин мкмоль/л 30,4±3,5	36,3±2,84	30,9±2,12** ***	36,0±2,07*	40,9±1,84*, **
Заг. протеїназна активн., мкмоль/л с 1,18±0,14	1,8±0,03*	1,2±0,05*, **, ***	1,7±0,03*	1,5±0,03*, **
Аденозиндезаміназа од./л 13,0±0,40	25,5±0,51*	15,6±0,47*, **	25,4±0,77*	16,3±0,31*, **
MCM ум. од 0,21±0,012	0,39±0,02*	0,24±0,01*, **	0,35±0,02*	0,26±0,01*, **

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)

5

Вивчення динаміки змін білків гострої фази запалення в сироватці крові хворих на ВДДТБ легень, поєднаний з ХОЗЛ III ступеня тяжкості в стадії загострення, при застосуванні різних режимів лікування виявило, що концентрація гаптоглобіну, активність трансферину, протеїназ, α₁-антитрипсину початково підвищена у хворих обох груп в середньому у 1,5-2 рази, суттєво знижується після проведеного лікування в основній і референтній групах хворих. Застосування стандартизованих режимів хіміотерапії в поєднанні з комбінацією озono-, лазеротерапії більш ефективно вплинуло на динаміку змін досліджуваних біохімічних показників. Так баланс системи протеїнази-інгібітори протеїназ в основній групі хворих після проведеного лікування наблизився до показників здорових осіб. Концентрація гаптоглобіну в сироватці крові хворих основної групи була вірогідно нижчою, ніж в референтній групі (1,4±0,03 г/л проти 1,6±0,03 г/л, $P < 0,05$). Рівень трансферину також вірогідно нижчий, ніж у хворих референтної групи (6,2±0,24 ум. од. проти 7,4±0,18 ум. од., $P < 0,05$) і практично не відрізнявся від величин норми (5,9±0,5 ум. од., $P > 0,05$).

10

15

20

25

Дослідження рівня АДА у хворих обох груп до початку лікування виявило його підвищення в середньому в 2 рази. Рівень МСМ у цієї категорії хворих також був достатньо високим і перевищував абсолютні величини норми в 1, 7-2,0 рази. Після проведення курсів лікування рівень МСМ і АДА знизився в обох групах хворих: найбільш істотних змін зазнав рівень цих показників в основній групі (комбіноване лікування). Довення інфузія хворим озонованого фізіологічного розчину і ВЛОК синього та червоного спектрів викликали неоднозначну реакцію в системі ПОЛ - АОЗ. У хворих цієї групи на тлі істотного підвищення каталази (з 36,7±1,5 % до 69,9±1,81 %, $P < 0,05$; при нормі 75,6±1,81 %), істотно знизилась інтенсивність загальної оксидантної активності плазми крові (з 22,6±1,55 % до 5,0±0,11 %, $P < 0,05$).

Коефіцієнт балансу оксидантно-антиоксидантних процесів, який забезпечує діагностику інтоксикації і за рахунок чого розширюється спектр критеріїв контролю за ендогенною інтоксикацією і результативністю лікування даної категорії хворих, мав певну динаміку. Результати визначення коефіцієнта балансу оксидантно-антиоксидантних процесів наведено в таблиці 3.

30

Таблиця 3

Коефіцієнт балансу окисдантно-антиоксидантних процесів в крові хворих на ВДДТБ легень, поєднаний з загостренням ХОЗЛ III ступеня тяжкості, при застосуванні різних режимів лікування

Групи обстеження	Кількість обстежених	Терміни обстеження	
		до лікування	після лікування
здорові	30	0,01	-
основна група (ХТ + ЕМ)	20	0,62	0,07
референтна група (ХТ + БТ)	20	0,55	0,18

Наші дослідження показали, що застосування еферентних методів в комплексному лікуванні хворих на ВДДТБ легень з бактеріовиділенням і з загостренням ХОЗЛ III ступеня важкості вірогідно ($P < 0,05$) знижує інтенсивність окисдантних процесів, ПГЕ Ер, рівень ендogenous інтоксикації, активність АДА, підвищує рівень антиоксидантного захисту в порівнянні з одними стандартизованими режимами хіміотерапії та базисної терапії загострень ХОЗЛ.

Динамічне спостереження за клінічним перебігом специфічного процесу (явища туберкульозної інтоксикації, закриття деструкцій в легеневій тканині, припинення бактеріовиділення, ступінь вентиляційної недостатності) і дослідженням біохімічних показників - маркерів активності специфічного процесу і глибини пошкодження клітинних структур - виявило паралелізм між змінами вмісту АДА і МСМ, співвідношенням окисдантних і антиоксидантних процесів і виразністю деструктивних процесів. Їх дослідження має прогностичне значення і дозволяє об'єктивно оцінити безпечність та ефективність застосованої еферентної терапії.

Імунологічні дослідження (таблиця 4), проведені у хворих на ВДДТБ легень, поєднаний з ХОЗЛ, які лікувалися за різними режимами терапії, вказали на ряд позитивних зрушень, які відбувалися в системі імунітету в процесі лікування. Відновлення імунологічної реактивності протікає інтенсивніше у хворих, які отримували АМБ терапію та еферентні методи лікування.

У осіб основної та референтної груп, після завершення інтенсивної фази лікування, у порівнянні до вихідних значень, відмічалось достовірне зменшення загальної кількості лейкоцитів ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$), позитивні зміни у лейкоформулі периферичної крові за рахунок зменшення кількості нейтрофільних гранулоцитів та зростання числа клітин лімфо-, моноцитарного ряду. Проте, лише у осіб основної групи, на етапі завершення лікування, констатували нормалізацію показників $LY\ 24,5 \pm 1,7\ %$ відносно величин зареєстрованих у цієї групи хворих до лікування $13,4 \pm 1,5\ %$, $p < 0,01$, у групі донорів $28,7 \pm 1,6\ %$, $p > 0,05$ та середніх клітин МО, в популяції яких, найбільшою є частка моноцитів ($6,8 \pm 0,3\ %$) відносно величин до лікування $-4,7 \pm 0,7\ %$, $p < 0,01$ і $7,2 \pm 0,8\ %$ відповідно, $p > 0,05$).

Застосування озонованих розчинів і ВЛОК синього та червоного спектрів у даної категорії хворих сприяло відновленню повноцінності фагоцитозу, що підтверджувалося зростанням фагоцитарного числа (ФЧ) - до $6,5 \pm 0,2\ %$ в основній групі хворих та до $4,6 \pm 0,3\ %$ у референтній групі, $p < 0,001$; у донорів - $6,8 \pm 0,5\ %$, $p_1 > 0,05$, $p_2 < 0,05$ та кількості активних фагоцитів ФІ - $51,0 \pm 2,3\ %$ і $39,2 \pm 3,4\ %$, $p < 0,05$, відповідно та $67,1 \pm 3,14\ %$ у донорів, $p_{1,2} < 0,005$.

Еферентні методи стимулювали кисень-незалежний метаболізм гранулоцитів, нормалізуючи інтенсивність звільнення лізосомальних ферментів (КЛБ), яка на етапі завершення інтенсивної фази лікування дорівнювала $87,5 \pm 0,7\ %$ відносно показника у референтній групі хворих - $83,7 \pm 1,2\ %$, $p < 0,05$ і $88,0 \pm 0,4\ %$ у донорів, $p_1 > 0,05$, $p_2 < 0,05$, відповідно. Кисень-залежний метаболізм нейтрофільних гранулоцитів у хворих обох груп в процесі лікування, практично не змінювався. Інтенсивність звільнення сполук активного кисню у цих категорій хворих (за показниками НСТ-тесту) утримувалася на вихідних рівнях і була достовірно вищою за показники норми.

Застосування еферентних методів в комплексному лікуванні туберкульозу, поєднаного з ХОЗЛ, сприяло появі позитивних тенденцій до відновлення Т-клітинного захисту, особливо його функціональних характеристик. Зокрема, поєднання хіміо-, озono-, лазеротерапії у хворих основної групи у порівнянні з режимами лікування хворих референтної групи (хіміотерапія + базисна терапія), сприяло посиленню проліферативної здатності Т-лімфоцитів. Після завершення лікування у хворих основної групи спостерігалася чітка тенденція до зростання кількості проліферованих під дією ФГА лімфоцитів - з $30,6 \pm 2,9\ %$ до $35,7 \pm 2,2\ %$, $p > 0,05$ та відсутність динаміки змін у референтній групі - $29,7 \pm 2,3\ %$ і $28,3 \pm 3,1\ %$, $p > 0,05$.

При застосуванні еферентних методів у лікуванні хворих на ВДДТБ легень, поєднаний з ХОЗЛ, значно інтенсивніше відбувається усунення ознак туберкульозної інтоксикації, підтверджене зменшенням бласттрансформуючої здатності сенсibiliзованих до туберкуліну Т-

клітин (РБТЛ з ППД-Л), число яких в процесі лікування знизилося в основній групі до $2,0 \pm 0,1$ % та до $2,4 \pm 0,1$ % у референтній, $p < 0,05$ з вірогідністю відносно показника у донорів $1,3 \pm 0,2$ %, $p_{1,2} < 0,001$.

5 В процесі лікування, незалежно від його режиму, у хворих основної та референтної груп відмічається достовірне зменшення антигенного навантаження на імунотоксичні клітини, відповідальні за антитілоутворення.

10 Так, під дією терапії у хворих обох груп констатовано достовірне зниження, відносно вихідних величин, рівня Ig A, Ig M, Ig E, ЦІК. Проте, на етапі завершення інтенсивної фази лікування у хворих обох груп гуморальна ланка імунітету залишалася активованою. Застосування озono-, лазеротерапії у лікуванні хворих на ВДДТБ легень, поєднаний з ХОЗЛ у стадії загострення, у порівнянні із стандартизованими схемами хіміотерапії (хіміотерапія + базисна терапія), ініціювало відновлення функціональних показників різнопопуляційного складу клітинного захисту: функціональної активності фагоцитів (ФЧ, ФІ, $P < 0,05$), метаболічних процесів у нейтрофільних гранулоцитах, проліферативної активності Т-лімфоцитів (загальних РБТЛ з ФГА і "спеціалізованих" РБТЛ з ППД-Л, $P < 0,05$), що вказувало на зниження активності специфічного й системного запалення, імунотоксичну дію та протизапальні властивості озону і ВЛОК.

20 Вищенаведені результати біохімічних та імунологічних досліджень переконливо доводять ефективність і безпечність застосованих комбінацій еферентних методів в відповідному дозуванні у хворих на деструктивний туберкульоз легень, поєднаний з ХОЗЛ в стадії загострення. Застосовані в певній послідовності еферентні методи, які потенціюють один одного і, що надзвичайно важливо, - запобігають вичерпанню антиоксидантної системи, стимулюють процеси нормалізації переважної більшості метаболічних процесів, порушених в організмі людини, позитивно впливають на імунологічну реактивність.

25 Контроль за клінічною ефективністю лікування з використанням комбінацій еферентних методів та стандартизованої хіміотерапії і базисної терапії загострень ХОЗЛ проводили за частотою припинення бактеріовиділення, динамікою основних показників функції зовнішнього дихання після інтенсивної фази хіміотерапії та закриттям порожнин розпаду після завершення стаціонарного етапу лікування. В таблиці 5 наведено частоту припинення бактеріовиділення у хворих у хворих на ВДДТБ легень з загостренням ХОЗЛ III ступеня при застосуванні різних режимів лікування. Як видно з таблиці 5, припинення бактеріовиділення досягнуто вірогідно частіше у хворих-бактеріовиділювачів основної групи, яким, крім стандартних режимів лікування застосовано комбінацію еферентних методів - $85,0$ % проти $65,0$ % у референтній групі. При продовженні фази інтенсивної терапії ще на один місяць в групі, де застосовувалась комбінована терапія (ХТ + озono-терапія, основна група), припинення виділення мікобактерій туберкульозу було констатовано у $90,0 \pm 4,65$ % хворих, в референтній - лише у $75,0 \pm 4,45$ %, $P < 0,05$, що свідчить про високу ефективність та доцільність застосування озонованих розчинів та його комбінації з лазерним опроміненням в інтенсивній фазі лікування вперше діагностованих деструктивних форм туберкульозу легень, поєднаних з ХОЗЛ. Терміни припинення бактеріовиділення в днях у групі хворих, які отримували комбіновану терапію, були на $12,1 \pm 1,65$ дні меншими, ніж у референтній групі, що свідчить про доцільність застосування запропонованих еферентних методів у даній категорії хворих під час проведення інтенсивної фази хіміотерапії.

Таблиця 4

Зміни в системі імунітету у хворих на ВДДТБ легень, поєднаний з загостренням ХОЗЛ, при застосуванні різних режимів лікування

Показники / розмірність	Донори M±m (n= 30)	Групи хворих			
		Референтна (ХТ + БТ)		Основна (ХТ+ЕМ)	
		до лікування M±m (n= 20)	після M±m (n= 20)	до лікування M±m (n= 20)	після M±m (n= 20)
WBC($\times 10^3/\mu\text{l}$)	6,70±0,53	12,51±0,48	8,69±0,35 ^{1,2}	13,23±0,53	9,08±0,40 ^{1,2}
LY (%)	28,7±1,6	14,3±1,2	21,3±1,3 ^{1,2}	13,4±1,5	24,5±1,72
MO (%)	7,2±0,8	5,1±0,3	5,8±0,5 ¹	4,7±0,7	6,8±0,3 ²
GR(%)	59,4±2,7	76,2±2,6	66,9±1,6 ^{1,2}	81,8±2,4	69,2±2,1 ^{1,2}
ФЧ	6,8±0,5	2,7±0,2	4,6±0,3 ^{1,2}	3,1±0,4	6,5±0,2 ^{2,3}
ФІ (%)	67,1±3,1	24,2±1,9	39,2±3,4 ^{1,2}	22,4 ±2,9	51,0±2,3 ^{1,2,3}
НСТ (%)	9,3±0,8	12,9±1,0	12,4±1,1 ¹	14,3±1,1	12,6±0,7 ¹
КЛБ (%)	88,0±0,4	78,5±1,0	83,7±1,2 ^{1,2}	80,0±1,4	87,5±0,7 ^{2,3}
Е-РУК(%)	46,1±2,8	28,3±3,5	30,6±2,9 ¹	30,2±1,0	32,6±0,9 ¹
І-РУК(%)	4,2±0,3	7,7±0,2	7,1±0,3 ¹	7,6±0,2	7,0±0,2 ^{1,2}
РБТЛ з ФГА (%)	45,6±2,1	29,7±2,8	28,3±3,1 ¹	30,6±2,9	35,7±2,2 ¹
РБТЛ з ППД-Л (%)	1,3±0,2	2,8±0,2	2,4±0,1 ^{1,2}	2,8±0,1	2,0±0,1 ^{1,2,3}
ЩК (од. оптичної щільн.)	78,1±5,6	176,7±12,4	137,2±9,1 ^{1,2}	158,9±5,6	135,0±7,3 ^{1,2}
Ig E (МО)	62,5±9,4	184,5±15,1	145,7±8,2 ^{1,2}	183,6±10,5	147,6±12,6 ^{1,2}
Ig A (г/л)	1,88±0,11	4,51±0,26	3,94±0,15 ¹	4,37±0,18	4,04±0,24 ¹
Ig M (г/л)	1,15±0,09	3,08±0,13	2,48±0,11 ^{1,2}	2,72±0,14	2,30±0,10 ^{1,2}
Ig G (г/л)	12,80±1,50	23,56±1,89	22,23±2,40 ¹	24,17±1,61	26,25±1,92 ¹

Примітки:

¹ зміни достовірні відносно групи донорів ($p < 0,05-0,001$);

² зміни достовірні щодо початкових значень ($p < 0,05-0,001$);

³ зміни достовірні відносно референтної групи ($p < 0,05-0,001$)

Таблиця 5

Частота припинення бактеріовиділення у хворих на ВДДТБ легень з загостренням ХОЗЛ III ступеня після завершення інтенсивної фази лікування

Групи хворих / схема лікування	Кількість хворих	Частота бактеріовиділення А/Ч (%)	Частота припинення бактеріовиділення за 60 днів А/ Ч (%)	Частота припинення бактеріовиділення за 90 днів А/Ч (%)
Основна (ХТ + ЕМ)	20	20 100,0	17 85,0±4,65*	19 90,0±4,65*
Референтна (ХТ + БТ)	20	20 100,0	13 65,0±4,94	15 75,0±4,45

Примітка:

*- вірогідні зміни відносно до референтної групи ($P \leq 0,05$)

- 5 Частоту та терміни закриття порожнин розпаду в легеневій тканині наведено в таблиці 6. Як видно з таблиці 6, частота закриття порожнин розпаду у легеневій тканині у основній групі хворих, які отримували стандартну хіміотерапію в поєднанні з озono-лазеротерапією наступало частіше на 20,0 % та у коротші терміни, ніж у референтній групі - 60,0±5,31 % проти 40,0±5,42 %, ($P < 0,05$) відповідно, в днях 75±5,3 і 89±6,6 ($P < 0,05$) відповідно. Вплив поєднаної
- 10 терапії на динаміку регресу легеневого процесу у цієї категорії хворих має виражену позитиву

дію. Всі вищеперераховані показники оцінки ефективності лікування в хворих основної та референтної груп вірогідно відрізнялись між собою.

Таблиця 6

Частота та терміни закриття порожнин розпаду в легеневій тканині у хворих на ВДДТБ легень з загостренням ХОЗЛ тяжкої стадії при застосуванні стандартизованої хіміотерапії та базисної терапії та в поєднанні хіміотерапії із еферентними методами після завершення стаціонарного етапу лікування

Групи хворих	Кількість хворих	Наявність деструкцій		Частота закриття деструкцій		Терміни закриття деструкцій (в днях)
		абс.ч.	(%)	абс.ч.	(%)	
Основна (ХТ + ЕМ)	20	20	100,0	12	60,0±5,31*	75,0±5,31*
Референтна (ХТ + БТ)	20	20	100,0	8	40,0±5,42	89,0±6,61

Примітка:

*- вірогідні зміни відносно до референтної групи ($P \leq 0,05$)

5 Застосування комбінованого методу лікування також сприяло більш швидшому розсмоктуванню вогнищевих та інфільтративних змін в легенях, ніж у хворих референтної групи, позитивній динаміці з боку рентгенологічних і клінічних змін, у хворих практично не спостерігалось токсико-алергічних реакцій.

10 Відповідно наказу №128 від 19.03.2007 р. МОЗ України ступінь важкості загострень ХОЗЛ оцінювалась відповідно до порушення функції зовнішнього дихання, а саме ОФВ₁ у хворих з поєднаною патологією, тобто вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень і ХОЗЛ. З огляду на те, що ряд авторів (Дзюблик А.Я., 2011; Фещенко Ю.І., 2008) вважають, що вибір методу лікування хворих з загостренням ХОЗЛ залежить від ступеня виразності бронхіальної обструкції при відборі хворих до розробки методу лікування відібрано осіб з більш глибокими порушеннями бронхіальної прохідності (ОФВ₁ < 50 % належних величин), яким як правило

15 застосовують парентеральний спосіб введення В₂-агоністів і теофілінів. В таблиці 7 представлена динаміка показників функції зовнішнього дихання у хворих основної і референтної груп до початку і після завершення лікування.

Таблиця 7

Функція зовнішнього дихання у хворих основної і референтної груп до і після проведення комбінованої терапії

Групи хворих	К-ть хв.	ФЖЄЛ		ОФВ ₁		ОФВ ₁ /ФЖЄЛ		ПОШ	
		до	після	до	після	до	після	до	після
Основна (ХТ + ЕМ)	20	46,8	48,6	48,6	50,0	93,3	99,0	47,8	58,7
Референтна (ХТ + БТ)	20	43,5	42,7	38,0	35,9	87,1	83,4	40,6	35,5

20

Наведені результати показують, що проведення стандартизованої хіміотерапії, поєднаної з базовою терапією загострення ХОЗЛ, не тільки не покращує бронхіальну прохідність у хворих на ВДДТБ легень, поєднаний з ХОЗЛ III ступеня тяжкості в стадії загострення, а в деяких випадках і погіршує їх, це створює передумови для недостатньої ефективності лікування, про що свідчать результати аналізу припинення бактеріовиділення та закриття порожнин розпаду, наведеного вище.

25

Доповнення стандартизованої АМБ терапії поєднанням комбінації еферентних методів (озонотерапія + ВЛОК синього і червоного спектра випромінювання) дозволяє покращити бронхіальну прохідність за рахунок підвищення рівня основних показників функції зовнішнього дихання (ФЖЄЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЄЛ) на 6,2-15,4 % без застосування бронхолітичних середників. Практично серед всіх показників ФЗД, які були проаналізовані, спостерігається виражена позитивна динаміка або позитивні тенденції до покращення. Це свідчить про значні

30

можливості лазеро- і озонотерапії в стабілізації розвитку загострень ХОЗЛ у хворих ВДДТБ легень і суттєвого зменшення швидкості зростання негативної динаміки функції зовнішнього дихання. Серед контингенту хворих з тяжкими порушеннями функції зовнішнього дихання спостерігалось зростання ОФВ₁, але рівень його був значно нижчим, ніж у здорових осіб, що, безумовно, обумовлено глибокими патологічними змінами в бронхолегеневій системі. На стаціонарному етапі лікування у хворих даної групи отримана позитивна динаміка підвищення об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁) в межах від 6,2 до 12-15,4 % без використання бронхолітичної терапії.

Використання в інтенсивній фазі хіміотерапії запропонованої комбінації еферентних методів, а саме: озono- та лазеротерапії синього і червоного спектра випромінювання, у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень з бактеріовиділенням, поєднаний з ХОЗЛ III ступеня тяжкості в стадії загострення, є високоефективним способом лікування.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб комбінованої терапії вперше діагностованого деструктивного туберкульозу легень з бактеріовиділенням, поєднаного з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), за яким проводять стандартизовану антимікобактеріальну терапію інтенсивної фази лікування туберкульозу легень, який **відрізняється** тим, що додатково долучають внутрішньовенне введення озонованого фізіологічного розчину натрію хлориду і внутрішньовенне лазерне опромінення крові (ВЛОК синім і червоним випромінюванням), на фоні прийому 200 мг α -токоферолу ацетату після 10 процедури, при цьому насичуючу концентрацію озону в фізіологічному розчині нарощують від 10,0 мг/л в озono-кисневій суміші при першій процедурі (крок - 2,0 мг/л) до 24,0 мг/л з подальшим введенням 200 мл озонованого фізіологічного розчину з такою концентрацією озону до 25 процедур; перші п'ять процедур проводять щоденно, далі - через день, почергово з ВЛОК синім і червоним випромінюванням, яке проводять через кубітальну вену, потужністю на кінці світловоду синього випромінювання (λ -0,445 мкм) 4,5-5,0 мВт, частота модуляцій 100 Гц протягом 15 хвилин, перерва п'ять хвилин, не виходячи з вени, і опромінюють кров червоним лазером (λ -0,658 мкм) потужністю на кінці світловоду 4,0 мВт, тривалість процедури 15 хвилин, кількість сеансів - 10.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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