

ПРИМЕНЕНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Проф. С. И. ЗАЙЦЕВА, Н. А. КРЮКОВА

OZONE THERAPY APPLICATION IN COMPLEX TREATMENT OF HE PATIENTS WITH DESTRUCTIVE FORMS OF PULMONARY TUBERCULOSIS

S. I. ZAITSEVA, N. A. KRIUKOVA

Харьковский государственный медицинский университет, Украина

Показаны высокая актуальность проблемы туберкулеза, его эпидемиология. Представлены результаты изучения эффективности применения озонированного физиологического раствора в терапии больных деструктивным туберкулезом легких в клинике и в эксперименте.

Ключевые слова: туберкулез легких, микобактерия туберкулеза, озонотерапия.

The urgency of the problem of tuberculosis and its epidemiology are shown. The findings of experimental and clinical investigation of ozonized physiological saline solution efficacy in treatment of destructive pulmonary tuberculosis are presented.

Key words: pulmonary tuberculosis, mycobacterium tuberculosis, ozone therapy.

Социально-экономические, геополитические, демографические и медико-биологические факторы в последние десятилетия существенно затруднили достижение целей и выполнение задач программы ВОЗ «Здоровье всех к 2000 году». Одной из нерешенных стала проблема туберкулеза. В 90-х годах число случаев смерти от туберкулеза в мире значительно возросло и составляло ежегодно 3–5 млн человек. Высокая заболеваемость характерна для многих стран Африки, Азии, Латинской Америки, а также Центральной и Восточной Европы. Важным аспектом проблемы стали широкое распространение и продолжающийся рост показателей лекарственно-устойчивых заболеваний, включая полирезистентные формы туберкулеза, лечение которых малоэффективно.

Сегодня проблема туберкулеза в Украине представляет национальную угрозу.

Установлено, что заболеваемость всеми формами туберкулеза увеличилась на 49,7% (45,8% в 1996 г.) на 100 тыс. населения. Смертность возросла на 39% (с 16,1 до 22,4 на 100 тыс. населения) соответственно. Заболеваемость всеми формами активного туберкулеза легких повысилась на 34% (с 200,4 до 268,9 на 100 тыс. населения) и на 39% возросла заболеваемость туберкулезом (с 173,3 до 242,4 на 100 тыс. населения). Количество больных, умерших от активного туберкулеза увеличилось с 26,4 до 33,6%.

Неблагоприятным фактором является и увеличение количества бактериовыделителей (на 25% — с 59,0 до 74,1 на 100 тыс. населения), а также заболеваемости деструктивными формами туберкулеза (на 38,0% — с 55,1 до 76,1 на 100 тыс. населения).

Среди больных с впервые выявленным туберкулезом заболеваемость деструктивными формами возросла на 33,5% (с 19,1 до 25,5 на 100 тыс. населения).

Анализ результатов лечения больных показал недостаточную его эффективность. Так, в 1996 г. частота прекращения бактериовыделения составляла 24,8%, в 2004 г. — 29,8%, а у впервые выявленных бактериовыделителей — 83,2 и 84,6% соответственно. Частота закрытия каверн увеличилась на 1,1% (с 68,7 до 69,8%). Заболеваемость среди детей повысилась на 30% (с 7,1 до 9,3 на 1000 населения) [1].

Среди основных причин, обусловивших рост заболеваемости туберкулезом, выделяют следующие: несвоевременное начало лечения; загрязнение атмосферы и воды; неполноценное питание; позднее выявление больных туберкулезом; отказ впервые выявленных больных от стационарного лечения (до 13,5%); асоциальное поведение больных туберкулезом; устойчивость микобактерий туберкулеза к химиопрепаратам; наличие сопутствующих заболеваний, особенно неспецифических болезней органов дыхания, сахарного диабета, онкопатологии, язвенной болезни желудка, СПИДа, профессиональных заболеваний; употребление наркотиков, курение, стрессы.

Важнейшим источником туберкулеза остаются пенитенциарные учреждения: показатель инфекционного туберкулеза среди заключенных составляет около 10 тыс. на 100 тыс. населения.

Таким образом, эпидемиологическая ситуация в Украине ухудшилась и контроль за ней утрачивается. На фоне снижения эффективности противотуберкулезных мероприятий и недостаточно

эффективной терапии отмечается увеличение количества источников туберкулезной инфекции и роли экзогенной суперинфекции. Это диктует необходимость разработки новых подходов к борьбе с туберкулезом легких, совершенствования методов его диагностики и лечения.

Актуальной остается и проблема лечения больных туберкулезом легких, ведущая роль в котором принадлежит антимикобактериальной терапии. У части больных отмечается замедленная регрессия специфического воспаления, что обусловлено накоплением в зонах туберкулезного поражения продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), изменением реактивности организма. Однако в условиях патоморфоза туберкулеза при увеличении частоты тяжелых, остро прогрессирующих форм, трудно поддающихся лечению, появлении «полирезистентного туберкулеза» традиционная химиотерапия не всегда дает желаемый результат. Следовательно, необходимо изыскать новые возможности повышения эффективности лечения туберкулеза легких путем использования в терапии больных доступных, недорогих средств. Этому требованию, несомненно, отвечает озонотерапия, оказывающая бактерицидное, бактериостатическое, иммуномодулирующее, дезинтоксикационное действие [2–5].

Лечебный эффект озона основан на известных механизмах его биологического действия.

1. При наружном применении высокий окислительный потенциал озона обеспечивает бактерицидный, фунгицидный, вирицидный эффект в отношении важнейших видов бактерий, вирусов, патогенных грибов и простейших.

2. Эффект парентерального введения озона при патологии, сопровождающейся гипоксическими расстройствами, основан на активизации кислородзависимых процессов [2].

3. Озонида, образующиеся в результате озонлиза ненасыщенных жирных кислот, модифицируют клеточные мембраны, что обеспечивает интенсификацию ферментных систем и тем самым усиливает обменные процессы в выработке энергетических субстратов.

4. Иммуномодулирующее действие озона основано на его способности активировать фагоцитоз за счет образования пероксидов и стимуляции выработки цитокинов лимфоцитами и моноцитами.

5. Модификация мембран форменных элементов крови и ультраструктурной организации сосудистого русла, снижение вязкости крови приводит к улучшению микрогемодинамики и газообмена на тканевом уровне [6].

Целью настоящего исследования явилось повышение эффективности лечения больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких, изучение влияния озонотерапии на процессы ПОЛ и показатели иммунитета при комплексном лечении больных.

Под наблюдением находились 170 больных с впервые выявленными деструктивными формами туберкулеза легких с бактериовыделением.

Из них 120 больных, получавших стандартную полихимиотерапию и озонотерапию, составляли основную группу, остальные 50 человек, которым в стандартный курс лечения не включали озонотерапию, вошли в контрольную группу.

Диагноз туберкулеза устанавливался на основании эпидемиологических, клинических, лабораторных данных, подтверждался рентгенологическими, бактериоскопическими, бактериологическими и другими методами.

При первичном клинико-лабораторном обследовании общую слабость отмечали 77,5% больных, повышенную утомляемость 60%, снижение аппетита 47,5%, повышенную потливость 57,5%. Лейкограмма характеризовалась умеренным лейкоцитозом, палочкоядерным сдвигом лейкоцитарной формулы, ускорением СОЭ.

Озонотерапия проводилась путем внутривенного введения озонированного физиологического раствора (ОФР) в количестве 200,0 мл, курс лечения составлял от 5 до 7 инфузий с концентрацией 4,0 мг/л 3 раза в неделю. После проведения лечения с использованием озона улучшение самочувствия отметили 65% больных. Они указывали на урежение кашля или снижение его интенсивности. При объективном исследовании была выявлена положительная динамика аускультативных данных. Клинический анализ крови свидетельствовал о нормализации лейкоцитарной формулы и уменьшении СОЭ.

Для оценки ПОЛ исследовали содержание диенового конъюгата (ДК) и малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови. О состоянии иммунитета судили по уровню иммуноглобулинов А, М, G; Т-хелперов (CD4+), Т-киллеров (CD8+).

Под влиянием озонотерапии у больных основной группы отмечалась более быстрая ликвидация симптомов интоксикации, снижалось количество продуктов ПОЛ: ДК с 52,6±4,6 до 40,3±2,47 мкм/л, МДА с 14,2±0,5 до 6,8±1,25 мкм/л, что свидетельствует об активации антиоксидантной системы. Через 2 мес после начала озонотерапии у 73,5±1% больных прекратилось бактериовыделение. В контроле прекращение бактериовыделения было более медленным – за тот же срок оно наступило у 56,1±1% больных ($p < 0,005$). Параллельно отмечалось повышение субпопуляции лимфоцитов с хелперной активностью (CD4+) с 24 до 36%. Существенного изменения количества Т-киллеров (CD8+) не происходило. Достоверно повышался (с 1,2 до 3,16 мг/мл) уровень иммуноглобулинов А. В это же время в группе сравнения эти показатели оставались без существенных изменений.

Материалом для исследования в эксперименте служили микобактерии туберкулеза (МБТ), выделенные из мокроты больных контрольной группы.

Культуру МБТ, чувствительных к антимикобактериальным препаратам, обрабатывали 0,9% раствором натрия хлорида после 10–15-минутного воздействия кислородно-озоновой смеси с концентрацией озона 8–10 мг/л.

В качестве контроля исследовали культуру бактерий, не подвергшуюся воздействию озона.

Для электронно-микроскопического исследования в суспензию бактериальных клеток добавляли 2,5% забуференный раствор глутарового альдегида для предварительной фиксации, которая длилась 7–8 ч при температуре 4°C. После центрифугирования осадок промывали в буферном растворе и проводили окончательную фиксацию в 1% забуференном растворе четырехоксида осмия в течение 5–7 ч при температуре 4°C.

Обезвоживание осуществляли в спиртах возрастающей концентрации и ацетоне. Осадок бактериальных клеток помещали в смесь эпоксидных смол (эпон-аралдит) по общепринятым в электронной микроскопии методикам. Полимеризацию блоков производили в термостате в течение двух суток при температуре 60°C.

Из полученных блоков на ультрамикротоме УМТП-6 изготавливали ультратонкие среды, монтировали их на электролитические сеточки и, после контрастирования цитратом свинца, изучали под электронным микроскопом ЭМВ-100 БР при ускоряющем напряжении 75 кВ.

При электронно-микроскопическом исследовании в препаратах, не подвергавшихся воздействию озона, был выявлен полиморфизм туберкулезной палочки (рис. 1).

Из рисунка видно, что микрокапсула бактериальных клеток не выражена, клетки варьируют по величине и форме, подавляющее большинство бактерий имеют палочковидную форму. Цитоплазматическая мембрана четко контурирована. В цитоплазме присутствуют электронноплотные включения вомотина и большое количество рибосом, концентрирующихся преимущественно по периферическим отделам цитоплазмы. Клеточная стенка плотно соединяется с цитоплазматической мембраной. Значительная часть цитоплазмы заполнена гранулярным компонентом, локализирующимся по периферии бактериальной клетки. В отдельных туберкулезных па-

лочках выявляются мембранные внутриклеточные структуры. Нуклеоид обычно отчетливо ограничен от цитоплазмы и представляет собой электронноплотное образование, заполненное фибриллами ДНК. Иногда в препаратах встречаются туберкулезные палочки, обладающие электронноплотной цитоплазмой. Клеточная стенка и цитоплазматическая мембрана таких клеток разрыхлена.

Через трое суток ежедневного воздействия озона на культуру МБТ наблюдаются изменения в виде неравномерного расширения клеточной стенки с отслоением от нее цитоплазматической мембраны, а также резкое просветление цитоплазмы и уменьшение нитей ДНК. В этот срок можно было отметить существенные ультраструктурные нарушения. Полиморфизм клеток сохраняется, однако практически отсутствуют бактериальные клетки, обладающие электронноплотной цитоплазмой. Другая часть туберкулезных бактерий имеет слегка удлиненную форму, содержит просветленную цитоплазму, в которой практически отсутствуют рибосомы и мелкогранулярный компонент. Цитоплазматическая мембрана лизирована. В цитоплазме имеется небольшое количество нитей ДНК и нет включений вомотина, кольцевых мембранных структур и микротрубочек.

Через 7 суток после воздействия озоном большинство бактериальных клеток подвергается тотальному лизису. В них разрушаются клеточная стенка, цитоплазматическая мембрана. Нуклеоид становится электроннопрозрачным, в нем практически отсутствуют нити ДНК.

Общим для всех клеток, подвергшихся воздействию озона на протяжении трех суток, является просветление цитоплазмы, исчезновение в ней гранул вомотина (метахроматина) и внутриклеточных кольцевых мембранных структур.

Воздействие озона в течение 7 суток приводит к гибели подавляющего большинства туберкулезных бактерий.

Довольно часто встречались бактериальные клетки, подвергшиеся тотальному лизису (рис. 2).

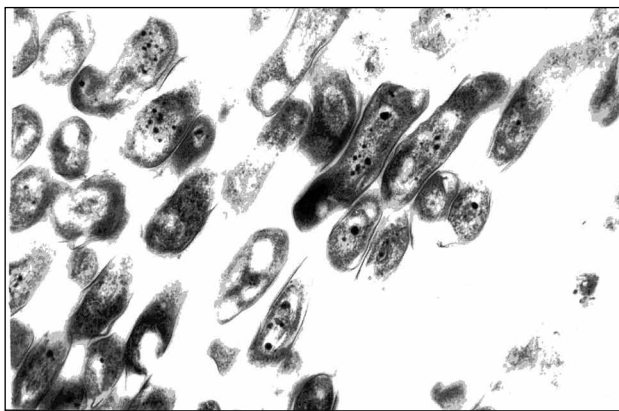


Рис. 1. Ультраструктура туберкулёзных палочек, не подвергшихся воздействию озона. Полиморфизм бактериальных клеток. $\times 80\,000$. Контрастировано цитратом свинца

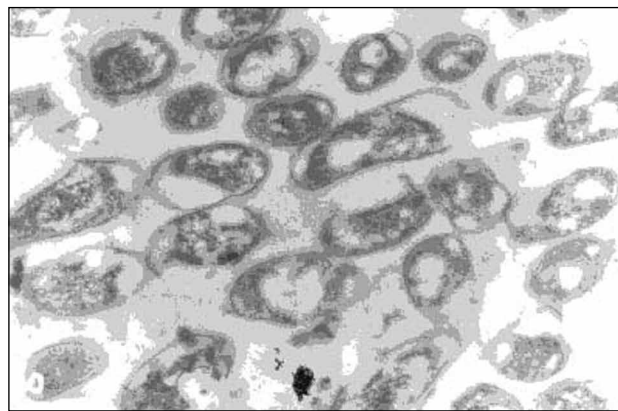


Рис. 2. Ультраструктура туберкулёзных бактерий через 7 суток после воздействия озона. Тотальный лизис туберкулёзных бактерий. $\times 130\,000$. Контрастировано цитратом свинца

В этих клетках были разрушены не только клеточная стенка и цитоплазматическая мембрана, но и значительная часть нуклеоида и нитей ДНК.

Проведенное электронно-микроскопическое исследование нарушений субмикроскопической организации туберкулезных палочек под воздействием озона выявило динамику деструкции бактериальных клеток, глубина и степень выраженности которой находилась в прямо пропорциональной зависимости от длительности воздействия ОФР и его концентрации.

Таким образом, озонотерапия оказывает анти-

оксидантное, иммуномодулирующее, дезинтоксикационное, бактерицидное действие, повышает эффективность антимикобактериальной терапии больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких. Наиболее убедительным доказательством этого является восстановление баланса антиоксидантных систем организма без введения экзогенных антиоксидантов. Это указывает на повышение адаптационных возможностей организма, что может иметь большое значение при подготовке больных к полихимиотерапии, способствуя ее лучшей переносимости.

Литература

1. Москаленко В. Ф., Фещенко Ю. І. Актуальні проблеми туберкульозу в Україні за останні 10 років // Укр. пульмон. журн.— 2001.— № 1.— С. 5–8.
2. Растворимость озона в физиологическом растворе / Г. А. Бояринов, А. С. Гордцев, Л. В. Бояринова и др. // Озон и методы эфферентной терапии в медицине: Тез. докл. 3-й Всерос. науч.-практ. конф.— Н.-Новгород, 1998.— Ч. 1.— С. 6–9.
3. Конторищикова К. Н. Биохимические основы эффективности озонотерапии: Тезисы конференции «Озон в биологии и медицине».— Одесса, 2003.— С. 20–29.
4. Иванченко С. А. Современное обоснование применения озона в медицине // Врач. дело.— 1998.— № 3.— С. 40–41.
5. Козин Ю. И. Озонотерапия в лечении фтизиоурологических больных // Нові технології оздоровлення природними та преформованими факторами: Тез. докл. науч.-практ. конф.— Харьков, 2002.— Ч. 2.— С. 64–68.
6. Конторищикова К. Н. К вопросу о биорегуляторном эффекте озона // Озон и методы эфферентной терапии в медицине: Тез. докл. 3-й Всерос. науч.-практ. конф.— Н.-Новгород, 1998.— Ч. 1.— С. 12–13.

Поступила 29.11.2006