

## Криотермосанация и озонотерапия очагов деструктивного туберкулеза почек

## Cryothermal Sanation and Ozone Therapy of Foci of Kidney Destructive Tuberculosis

Изучены возможность и эффективность внутриорганной дезинфекции, санации и регенерации очагов туберкулезной деструкции при применении сверхнизких и повышенных температур в сочетании с озонотерапией. Представлены результаты устойчивости к различным режимам температур замораживания и отогрева 446 штаммов “Academia” и 343 “больничных” лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза и эффективности внутриорганной санации кавернозных форм нефротуберкулеза путем внутрикавернозного криотермоциклирования на 120 беспородных собаках. Разнообразными лабораторными, гистологическими, рентгеноструктурными и функциональными методами доказано, что методы внутрикавернозного криотермовоздействия в установленных оптимальных параметрах позволяют атравматичными миниинвазивными методами достичь гарантированного абациллирования казеозно-некротических масс со стимуляцией резорбционно-регенераторной способности структурных компонентов почечной ткани. Озонокислородные смеси и растворы существенно повышают эффективность лечения деструктивно-кавернозных форм туберкулеза.

**Ключевые слова:** туберкулез, каверна, криохирургия, озонотерапия.

Вивчено можливість та ефективність внутрішньоорганної дезінфекції, санації та регенерації осередків туберкульозної деструкції при застосуванні наднизьких та підвищених температур у поєднанні з озонотерапією. Подано результати стійкості к різним режимам температур заморожування та відігріву 446 штампів “Academia” та 343 “лікарняних” лікарсько-стійких штампів мікобактерій туберкульозу та ефективності внутрішньоорганної санації кавернозних форм нефротуберкульозу шляхом внутрішньокавернозного криотермоциклування на 120 безпородних собаках. Різноманітними лабораторними, гістологічними рентгеноструктурними та функціональними методами доведено, що методи внутрішньокавернозного криотермовпливу у визначених оптимальних параметрах дозволяють атравматичними мініінвазивними методами досягти гарантованого абацилювання казеозно-некротичних мас зі стимуляцією резорбційно-регенераторної здатності структурних компонентів ниркової тканини. Озонокисневі суміші та розчини суттєво підвищують ефективність лікування деструктивно-кавернозних форм туберкульозу.

**Ключові слова:** туберкульоз, каверна, криохірургія, озонотерапія.

The possibility and efficiency of intraorgan disinfection, sanation and regeneration of the tuberculosis destruction foci at a combined use of supralow and increased temperatures with ozone therapy has been studied. There are presented the results of tolerance for different freezing and thawing temperature regimens for 446 “Academia” strains and 343 “hospital” medicinal-resistance strains of mycobacteria of tuberculosis, as well as the efficiency of intraorgan sanation of cavernous forms of nephrotuberculosis by means of cryothermocycling in 120 breedless dogs. With various laboratory, histological, X-ray structural and functional methods there was proved that the ones of intracavernous cryoeffect under established optimal parameters enable using the atraumatic mini-invasive methods to reach the guaranteed abacillation of caseous-necrotic masses with stimulation of resorption- regenerative ability of structural components of kidney tissue. Ozone oxygen mixture and the solutions significantly increase the efficiency of treatment of destructive-cavernous forms of tuberculosis.

**Key-words:** tuberculosis, cavity, cryosurgery, ozone therapy.

Как отмечено в “Загальнодержавній програмі протидії захворюванню на туберкульоз у 2007–2011 роках”, прийнятій в качестве Закона Украины 08.02.2007 г., ситуація с захворюванням туберкульозом в мире и Украине остається крайне неблагоприятной. По данным ВОЗ, ежегодно в мире выявляется более 8,9 млн больных людей, из которых умирает 1,7 млн. Общее количество больных составляет 50–60 млн, а в структуре смертности от инфекционных и паразитарных заболеваний туберкулез занимает 80%.

В Украине эпидемия туберкулеза, начавшаяся

с 1995 г., на сегодняшний день характеризуется двукратным увеличением уровня заболеваемости (80,9 на 100 тыс населения), в 1,5 раза возросла смертность населения (22,6 на 100 тыс).

По заключению экспертов палочкой туберкулеза инфицировано 90% населения Украины, т. е. более 42 млн человек. По состоянию на 01.01.2007 г. на учете в противотуберкулезных диспансерах находилось 99 449 больных с активными формами туберкулеза. В 2006–2008 гг. “Украинская медицинская газета” и газета “Ваше здоров’я” постоянно поднимают вопросы о поиске методов диагнос-

Харьковский национальный медицинский университет

\*Адрес для корреспонденции: пр. Ленина, 4, г. Харьков, Украина 61022; тел.: +38 (057) 701-06-47, электронная почта: ucheb@khmu.bestnet.kharkov.ua

Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

\*To whom correspondence should be addressed: 4, Lenin ave., Kharkov, Ukraine 61022; tel.: +380 57 7010647, e-mail: ucheb@khmu.bestnet.kharkov.ua

тики и лечения особенно внелегочного туберкулеза, адекватном медикаментозном и финансовом обеспечении, лечении химиорезистентных и торпидно-протекающих деструктивных (кавернозных и фиброзно-кавернозных) форм органного туберкулеза.

Перечисленные выше обстоятельства обусловили актуальность проводимых нами с 1983 г. работ методов и режимов физико-химического местного абациллирования инкапсулированных инфекционно-казеозных очагов [1–3].

Цель работы – выявить и обосновать возможность внутриорганного и внутрикавернозного криотермоциклирования, санации деструктивно-кавернозных форм нефротуберкулеза.

### Материалы и методы

Целесообразность применения сверхнизких температур и гипертермии – криотермовоздействия (КТВ) для внутрикавернозной дезинфекции и стимуляции резорбционно-регенераторной способности окружающей почечной ткани изучена на 789 суспензиях микробактерий туберкулеза (МБТ), приготовленных по бактериологическому стандарту №5 (на 5 ед. мутности), что соответствует  $0,5 \times 10^9$  микробных тел в 1 мл среды. Исследованы на переносимость различных режимов температур замораживания и отогрева 446 штаммов “Academia” и 343 штамма “больничных” лекарственно-устойчивых МБТ. Все исследуемые культуры МБТ находились в наиболее устойчивой к физико-химическим факторам воздействия стационарной фазе роста. После замораживания-нагрева каждый штамм МБТ высевался на три питательные среды (Левенштейна-Йенсена, Финн II и Огава) с параллельной постановкой контрольных посевов штамма H37Rv. Количество жизнеспособных МБТ устанавливали путем динамического (1, 3, 5, 6 и 9-я неделя) наблюдения за посевами и подсчета колоний. Интенсивность роста колоний отмечали по соответствующей системе: 4 плюса – сплошной, сливной рост с несчитаемым числом колоний; 3 плюса – 100–200 колоний; 2 плюса – 50–100; плюс – 20–50 и единичные колонии. В контрольных посевах во всех случаях на 14–21-й день получен массивный сливной рост колоний МБТ.

Степень и выраженность деструкции МБТ в зависимости от характера и особенностей КТВ изучены сравнительно электронно-микроскопически на 15 клеточных суспензиях МБТ, подвергнутых прямому и опосредованно-контактному воздействию хладогентов и нагревателей в разных режимах воздействия.

Последующим важным этапом в решении поставленной в работе задачи было создание у 141 беспородной собаки оригинальной эксперимен-

тальной модели ограниченно-кавернозного туберкулеза почек [5] с последующим применением для абациллирования внутрипочечных очагов оригинальных методов криоорошения на 56 животных (парожидкостной струей азота и фреона-12) и криотермоаппликационных инструментов, созданных в сотрудничестве с Физико-техническим институтом низких температур АН УССР, еще на 63 животных [6–8].

Эффективность примененных методов и режимов воздействия оценивалась по общим реакциям организма собак, показателям гемограмм, белкового, азотистого и углеводного обмена, активности ферментов (АсАТ, АлАТ, ЛДГ, ЩФ), тканевой термометрии и термографии, бактериологическим, электронно-микроскопическим, гистоструктурным и гистохимическим исследованиям почечной ткани, функционально-рентгенологическим методам, что нашло подробное отражение в Препринтах 21–89, 4–90 и 5–90 ФТИНТ АН УССР [1–3].

Начатые нами в 1986 г. экспериментальные разработки по воздействию на МБТ озонородной смеси [8] доказали их перспективность и были продолжены при лечении 93 больных с деструктивно-кавернозными формами нефротуберкулеза путем парентерального применения озонированных растворов и крови по разработанным оригинальным методикам [9–12].

Результаты исследования были статистически обработаны с помощью критерия Стьюдента-Фишера, критерия  $\chi^2$ , Вилконсона.

### Результаты и обсуждение

Многолетние экспериментальные исследования (1983–1990 гг.) включали серию бактериологических исследований с целью определения основных закономерностей действия низких температур на МБТ с возможностью достижения их гарантированного абациллирования и эксперимент по разработке нового направления в хирургической санации кавернозных форм нефротуберкулеза – внутрикавернозное криотермоабациллирование (на 120 беспородных собаках).

Установлено, что при сверхбыстром (500–600°C/мин) замораживании 487 суспензий МБТ гарантированное разрушение бактериальных клеток с потерей способности их роста на питательных средах получено в 70% случаев. Эффективность разрушающего действия повышалась до 87,5 % при отогреве суспензий температурой  $44 \pm 1^\circ\text{C}$  и увеличении циклов замораживание-нагрев до 2–3.

Аппарат локальной криотермодеструкции урологический АЛКУ-О1, разработанный нами совместно с инженерами ФТИНТ АН УССР, работающий на закиси азота, позволял осуществлять

быстрое контактное замораживание и последующий нагрев образцов суспензий МБТ в диапазоне температур  $-85...85^{\circ}\text{C}$ .

Как показали результаты 302 экспериментальных воздействий с помощью АЛКУ-О1 на суспензии МБТ, их гарантированное уничтожение достигается при температуре охлаждения наконечника криотермозонда ниже  $-65^{\circ}\text{C}$  и скорости замораживания  $250-350^{\circ}\text{C}/\text{мин}$  с последующим быстрым нагревом при температуре не ниже  $65^{\circ}\text{C}$  и скорости нагрева  $40-60^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ .

При однократном КТВ абациллирование достигалось в 75% случаев, двухкратном – 83,3 % и трехкратном – 100 % с экспозицией воздействия не менее 60 с.

Электронно-микроскопическое исследование образцов при различных режимах замораживания и нагрева показало, что степень ультраструктурных нарушений в клетках зависела от интенсивности параметров (скорость, температура и экспозиция) создаваемого холодового и теплового шока, чередование которых три и более раз приводит к необратимым изменениям мембранных структур и клеточной цитоплазмы с органоидами.

Изученный в динамике у 120 экспериментальных собак комплекс общих и местных реакций (гематологический и ферментативный статус, азотистый и белковый обмен, многоточечная термометрия и рентгеноструктурный анализ, гистоструктурные, гистохимические и функциональные исследования почек при локальном внутривнутрипочечном криотермоабациллировании казеозных очагов) показал перспективность данного метода хирургического лечения кавернозных форм нефротуберкулеза [4]. Гарантированная дезинфекция патологических очагов с их быстрым (менее 1 месяца) рубцеванием во всех случаях нами достигнута при внутрикавернозном криотермоциклировании со скоростью охлаждения тканей  $250 \pm 50^{\circ}\text{C}/\text{мин}$  до температуры  $-80 \pm 5^{\circ}\text{C}$  и экспозицией воздействия  $3 \pm 1$  мин при последующем нагреве со скоростью  $40 \pm 5^{\circ}\text{C}/\text{мин}$  до температуры  $50 \pm 10^{\circ}\text{C}$  и экспозицией воздействия  $3 \pm 1$  мин [4].

Оптимальная структурно-функциональная реабилитация после КТВ на очаги казеозно-некротической туберкулезной деструкции в почках получена нами, когда абациллированные таким способом ткани (детрит) аспирационно эвакуировались из полости каверны, после чего полость обрабатывалась (обдув) в течение 10–15 мин озоно-кислородной смесью с концентрацией озона 10 мг/л и со скоростью потока 1 л/мин через двухходовой дренаж или струйно промывалась озонированным физиологическим раствором с концентрацией озона 10–20 мг/л в течение 5 мин с последующим ушиванием микроотомического доступа (А.С.

№ 1821161 СССР, МКИ А 61В17/36, приоритет 27.04.88, опубл. Б.И. № 22.– 1993). Данный способ обеспечивал выраженную стимуляцию репаративно-регенераторных свойств окружающих кавернозное образование паренхимы с оптимальным восстановлением структурных элементов почки.

Применение методов парентерального и эндолимфатического введения озонокислородных смесей, растворов и озонированной аутокрови по разработанным нами методикам [9–12] при лечении 93 больных с деструктивно-кавернозными формами нефротуберкулеза позволило у 90 (96,8%) наших пациентов добиться сокращения сроков бактериовыделения до 5–6 недель со стабилизацией и регрессией очагов деструкции у 72 (77,4 %) больных, а через 12 недель – у 79 (84,9 %) больных, в комплексную терапию которых включались методы озонотерапии. Таким образом, эффективность проводимого лечения повышалась в 2–3 раза с достижением стойкого положительного эффекта.

## Выводы

1. Методы криотермовоздействия независимо от примененного способа криоорошения или криотермоаппликации эффективны для абациллирования казеозно-некротических масс и стенок внутривнутрипочечных туберкулезных каверн при условии двух- или трехкратного криотермоциклирования в пределах установленных оптимальных параметров температур, скоростей охлаждения, нагрева и экспозиции воздействия.

2. Методы внутрикавернозного КТВ малотравматичны, безопасны, гарантируют дезинфекцию казеозно-некротических масс с разрушением даже лекарственно-устойчивых МБТ, ускоренное течение резорбционно-репаративных тканевых изменений и активную регенерацию структурных компонентов почечной ткани.

3. Озонокислородные смеси и растворы за счет антимикробного, антигипоксического, дезинтоксикационного, иммуномодулирующего и антиоксидантного механизмов биологического действия озона существенно повышают эффективность лечения деструктивно-кавернозных форм нефротуберкулеза как при местном применении в сочетании с криотермосанацией внутривнутрипочечных очагов, так и при общем воздействии на организм больных и его отдельные системы.

## Литература

1. Козин Ю.И. Криотермовоздействие на инкапсулированные инфекционно-воспалительные образования почек, бактериологическое исследование: Препринт 21–89 ФТИНТ АН УССР.– Харьков, 1989.– №21.– 48 с.

2. Козин Ю.И., Муринец-Макаревич Б.Н. Экспериментальные исследования методов криотермовоздействия на инфекционно-воспалительные объемные образования почек. 1. Общие и местные реакции организма животных: Препринт 4–90 ФТИНТ АН УССР.– Харьков, 1990.– №4.– 34 с.
3. Козин Ю.И., Козлова В.Ф., Муринец-Макаревич Б.Н. Экспериментальные исследования методов криотермовоздействия на инфекционно-воспалительные объемные образования почек. 2. Динамика бактериологических, гистоморфологических и функциональных исследований почек: Препринт 5–90 ФТИНТ АН УССР.– Харьков, 1990.– №5.– 34 с.
4. Козин Ю.И. Современные подходы к лечению больных кавернозными формами туберкулеза почек (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... доктора мед. наук.– Киев, 1991.– 27 с.
5. А.с. 1443019 СССР МКИ<sup>4</sup> 09В 23/28. Способ моделирования деструктивного туберкулеза / Ю.И. Козин // Бюл. изобретений.– 1988.– № 45.
6. А.с. 1447355 СССР МКИ<sup>4</sup> А61В 17/00, 17/36. Способ лечения инфекционных полостных образований почек / Ю.И. Козин // Бюл. изобретений.– 1988.– №48.
7. А.с. 1516099 СССР МКИ<sup>4</sup> А61В 17/36, 17/00. Способ хирургического лечения объемных инкапсулированных образований / Ю.И. Козин, Т.Н. Юрченко, В.Ф. Козлова, Л.Ю. Дмитриева // Бюл. изобретений.– 1989.– №39.
8. А.с. 1821161 СССР МКИ<sup>4</sup> А61В 17/36. Способ лечения кавернозных форм туберкулеза почек / Ю.И. Козин // Бюл. изобретений.– 1993.– №22.
9. Патент України № 8296А. Спосіб лікування інтоксикацій / Ю.І. Козін, В.В. Леонов // ДПВ України від 29.03.1996.
10. Патент України № 31672. Спосіб лікування хворих на сепсис / Ю. І. Козін, В.І. Савенков від 15.12.2000.
11. Патент України № 65364А. Спосіб озонотерапії / Ю. І. Козін // Бюл. № 3 від 16.03.2004.
12. Дек. патент України № 8550. Спосіб проведення великої аутогеомоозонотерапії / Ю.І. Козін, В.В. Ганічев, Н.В. Ромасько // Бюл. № 8 від 15.08. 2005.

*Поступила 25.04.2008*