

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ПРИМЕНЕНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТА КРЕМНИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

USE OF SILICON IN COMBINATION WITH ANTITUBERCULOUS DRUGS FOR THERAPY OF PATIENTS SUFFERING FROM PULMONARY TUBERCULOSIS

З.Д. Акугинова
Z.D. Akuginova

Чувашский государственный университет, медицинский факультет, 428015, Чебоксары, Московский проспект, 45
Medical Faculty, Chuvash State University, Moskovsky Avenue, 45, Cheboksary 428015 Russia.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кремний, туберкулез легких, микроэлемент, прекращение бактериовыделения, закрытие полостей, остаточные изменения.

KEY WORDS: silicon, pulmonary tuberculosis, trace element, abacillating, closing of cavities, residual changes.

РЕЗЮМЕ: В целях повышения эффективности лечения больных туберкулезом легких, испытывающих дефицит кремния, в сочетании с противотуберкулезными препаратами применен препарат кремния силицея. В результате проведенного лечения отмечалось укорочение сроков прекращения бактериовыделения на 13–25 %. У 93 % больных, получивших противотуберкулезные препараты и силицею, закрытия полостей удалось добиться за $89,7 \pm 7,3$ и $104,8 \pm 9,0$ дней (в зависимости от дозы силицеи), тогда как в группе сравнения — у 69,6 % пациентов за $139,6 \pm 9,2$ дней. Добавление силицеи к противотуберкулезным препаратам обуславливает высокий терапевтический и экономический эффекты. Лечение заканчивалось формированием малых остаточных изменений.

ABSTRACT: In order to increase the treatment effectiveness of patients with lung tuberculosis suffering from silicon deficiency the preparation of silicon - silicea in combination with tuberculostatics was used. As a result of the treatment, the abacillating term was noted to shorten by 13–25 %. In 93 % patients, having received antituberculous preparations and silicea, the closing of cavities was achieved for 89.7 ± 7.3 and 104.8 ± 9.0 days (depending on silicea dose), whereas in control group it was achieved in 69.6 % patients for 139.6 ± 9.2 days. The treatment resulted in the formation of small residual changes. High therapeutic and economic effects were due to silicea addition.

Введение

В последнее десятилетие в России, а в большинстве стран мира в продолжение более полутора десятилетия лет, отмечается ухудшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу (WHO, 1996; Вартамян, Шаховский, 2002; Floyd et al., 2002; Шилова, 2003). Существующие методы лечения больных туберкулезом длительны и эффективность их недостаточна. На этом фоне формируется лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам (ПТП), причем, множественная (Хоменко и др., 1996, 1999), в то время как арсенал противотуберкулезных препаратов, к сожалению, ограничен. В сложившейся ситуации необходимым является применение новых средств патогенетической терапии, повышающих иммунитет. Однако, лекарственных препаратов, усиливающих гиперчувствительность замедленного типа или способствующих ее становлению, очень мало. Тем не менее, нужно выбирать именно те, которые необходимы организму, и проявляют присущие им качества биотического фактора (Венчиков, 1982). В качестве таковых лекарственных средств могут быть использованы микроэлементы в свойственных организму дозах.

Выбор в качестве патогенетического средства лечения деструктивных форм туберкулеза легких препарата, содержащего микроэлемент кремний, был основан на ряде причин. Литературные данные (Воронков и др., 1978) свидетельствуют о том, что

устойчивость к туберкулезу тесно связана с содержанием кремния в легких. В верхней доле правого легкого, более уязвимой для туберкулеза, содержится 0,24 % кремнезема (SiO_2), тогда как в самой устойчивой к заболеванию нижней доле правого легкого определяется до 0,8 % (Воронков и др., 1978). Заболевание туберкулезом приводит к потере легочной ткани до 50 % кремния (Варни, 1957; Charnot, 1959). В ходе изучения особенностей патогенеза, течения, осложнений, причин смерти от туберкулеза в связи с биогеохимическими условиями Чувашской Республики (Сусликов, 2002) выявлено, что на фоне недостаточного поступления микроэлемента кремния в пищевой биогеохимической цепи в Прикубниноцивильском субрегионе ($5,6 \pm 1,4$ мг/сутки) туберкулез протекает малосимптомно, носит распространенный характер, отличается длительностью, более тяжелыми формами, имеет неуклонно прогрессирующее течение с частой деструкцией легочной ткани, обсеменением. Здесь больше выявляются бактериовыделителей, смертность от туберкулеза на 69 % выше по сравнению с Присурским субрегионом, где на фоне избытка микроэлемента кремния в пищевой биогеохимической цепи ($31,4 \pm 3,3$ мг/сутки) наблюдается острое течение туберкулеза, выявление больных в большинстве случаев происходит по обращаемости, выражен эксудативный компонент воспаления (Акугинова, 1990). На территории Республики Саха (Якутия) сравнительный анализ заболеваемости показал, что в Абыйском (кремнийдефицитном) районе заболеваемость на 66,2 % выше, чем в кремнийизбыточном Алданском. Показатель смертности от туберкулеза в первом районе также оказался выше в 2 раза (Акугинова, 1997).

В условиях экспериментального туберкулеза при исследовании гиперчувствительности замедленного типа *in vivo* и *in vitro* в реакции бласттрансформации лимфоцитов со специфическими и неспецифическими митогенами у мышей, получавших корм и воду из реки Сура с избытком кремния, состояние клеточного иммунитета было достоверно лучше по сравнению с животными, находившимися на радионе с недостатком данного микроэлемента (Акугинова и др., 1995).

Целью настоящего исследования было изучение эффективности применения препарата кремния в лечении деструктивных форм туберкулеза легких в качестве патогенетической терапии.

Материалы и методы

Данное исследование проведено на базе Республиканского противотуберкулезного диспансера Чувашской Республики. На проведение данного исследования во всех случаях было получено согласие всех пациентов. Под наблюдением находились 120 пациентов, в преобладающем большинстве (от 90 до 100 %) больные были из Прикубниноцивильского (кремнийдефицитного) субрегиона. Для лече-

ния больных туберкулезом легких нами применен препарат кремния — «жевательные таблетки с содержанием силицеи» (регистрационный номер: № 921002; производитель: Др. Тайс Natur Produkt ABC Германия — Санкт Петербург).

В соответствии с задачами исследования выделено 3 группы больных: первая группа — на фоне проводимого лечения противотуберкулезными препаратами (ПТП) 31 человек получал силицею в дозе 10 мг. Вторую группу составили 33 человека, получавших на фоне противотуберкулезной терапии препарат кремниевой кислоты в дозе 20 мг. Дозы силицеи подобраны на основе принципов лечебного применения микроэлементов в качестве биотиков (Авцын и др., 1991; Венчиков, 1982). Силицею назначали на ночь, исходя из особенностей суточного обмена кремния в организме (Сабадаш, 1971). Группу сравнения (III группа) составили 56 больных, лечившихся обычно принятыми ПТП без применения силицеи. Противотуберкулезную терапию во всех группах осуществляли изониазидом, рифадином, пиперазидом, этамбутолом, стрептомицином или канамицином.

В первой группе мужчины составляли 90,3 %, во второй — 75,8 %, в группе сравнения — 67,9 %. Максимум больных во всех группах приходился на возраст 30–39 лет (табл. 1). Контингент больных в группах, получавших силицею по пребыванию в ИТУ, был тяжелее — 9,7 % и 6,1 % соответственно, тогда как в группе сравнения — 4,4 % наблюдаемых лиц. Причем среди последних не было людей, пребывавших более 5 лет в учреждениях пенитенциарной системы.

Все больные были впервые выявленными. Больных с хроническими формами туберкулеза и лекарственной устойчивостью в исследуемых группах и группе сравнения не было. Основной клинической формой во всех группах была инфильтративная в

Таблица 1. Характеристика больных туберкулезом легких в исследуемых группах и группе сравнения.

Признаки		Группы		
		I, n=31	II, n=33	III, n=56
Пол	Муж.	28	25	38
	Жен.	3	8	18
Возраст, лет	До 19	0	0	4
	20–29	3	4	6
	30–39	14	13	19
	40–49	5	7	12
	50–59	5	6	9
	60–69	3	2	6
	>70	1	1	0

Примечание: I группа — больные, получавшие ПТП и 10 мг силицеи, II группа — больные, получавшие ПТП и 20 мг силицеи, III — группа больных, получавших ПТП без силицеи (группа сравнения).

фазе распада. Так, среди больных первой группы таковыми являлись 90,3 %, второй группы — 90,9 %, группы сравнения — 89,3 %. Однако, наиболее тяжелой формой — инфильтративной в фазе распада с множественными полостями — чаще страдали больные из исследуемых групп: 54,8 % в первой, 63,6 % — во второй, тогда как в группе сравнения зарегистрировано 35,7 % таких больных. Инфильтративный туберкулез с обсеменением второго легкого зафиксирован у 22,6 % больных первой группы, 24,2 % — второй, 21,4 % — группы сравнения. Двустороннее поражение было выявлено у 35,5 % больных первой группы, 39,4 % — второй группы и 21,4 % — группы сравнения. У четверти больных в сравниваемых группах установлена кахексия. В целом сравниваемые группы больных были идентичны по основным показателям. Однако в исследуемые группы были включены пациенты, у которых через два, три, четыре, а иногда и пять месяцев от начала обычной терапии не наблюдалось эффекта или отмечалось прогрессирование заболевания. Таких лиц в первой группе было 6,5 %, во второй — 24,2 %, в группе сравнения аналогичных больных не было.

Динамика специфического процесса, в том числе закрытие полостей и исходы лечения, обсуждались по каждому больному на еженедельных заседаниях лечебно-контрольной комиссии республиканского противотуберкулезного диспансера на основании клинико-рентгенологических и лабораторных показателей. Для оценки эффективности лечения рассматривалась степень регрессии патологического процесса у пациентов к концу стационарного этапа лечения. К I типу остаточных изменений относили больных при наличии фиброза и единичных мелких очагов; к II — наличие локального фиброза с включением крупных очагов; к III — наличие продуктивных фокусов более 1 см в диаметре; к IV — наличие остаточной полости (Скворцова и др., 2003).

Результаты и их обсуждение

У лечившихся ПТП и силицеей быстрее и у большего числа больных происходило улучшение состояния. В группе больных, получавших ПТП и 10 мг силицеи, удельный вес со значительным улучшением был выше — 93,5 % по сравнению с группой больных, пролеченных ПТП и 20 мг силицеи — 75,8 %. В группе сравнения таких пациентов установлено 17,8 %. С улучшением к концу лечения в этой группе было 60,7 %, отсутствием эффекта — 17,9 %, ухудшением состояния — 3,6 %. Об активности туберкулезного процесса говорит наличие лихорадки у 5,4 % больных группы сравнения к концу лечения, тогда как в исследуемых группах таковых не было. Степень интоксикации подтверждает кахексия. У 51,8 % больных, получавших обычную терапию, масса тела к концу лечения не изменилась, тогда как в исследуемых группах у 70 % — увеличилась на 5–15 %.

Таблица 2. Эффективность лечения больных туберкулезом легких комплексной терапией противотуберкулезными препаратами и силицеей.

Группы	Показатели	Прекращение бактериовыделения	Закрытие полостей
I, n=31	Сроки, дни	60,7 ± 8,0	89,7 ± 7,3
	Эффективность, %	96,8	93,5
II, n=33	Сроки, дни	52,1 ± 5,7	104,8 ± 9,6
	Эффективность, %	100	93,9
III, n=56	Сроки, дни	69,5 ± 5,6	139,6 ± 9,2
	Эффективность, %	94,6	69,6

Известно, что клетки крови указывают на изменение в системе иммунитета и позволяют оценить напряженность специфической и неспецифической резистентности (Селедцова, Козлов, 1991). Так, удельный вес больных, у которых произошло устранение лимфоцитопении, появление лимфоцитоза, выше в группе пациентов, пролеченных ПТП и 20 мг силицеи — 27,3 % и 42,4 %, тогда как в первой группе — 12,9 % и 29,0 %, группе сравнения — 12,5 % и 32,1 %. У них же зафиксирован самый высокий уровень моноцитов к концу лечения — 7,0 ± 1,8 % при средних значениях в первой группе — 4,26 ± 0,5 %, группе сравнения — 4,39 ± 0,4 %. Снижение СОЭ до наиболее низких цифр произошло во второй (16,21 ± 2,4 мм) и первой (16,74 ± 2,4 мм) группах, тогда как в группе сравнения — 20,07 ± 1,9 мм. Разница средних значений моноцитов и СОЭ к концу лечения сравниваемых групп не достоверна.

При анализе сроков прекращения бактериовыделения наиболее короткие сроки зарегистрированы во второй группе: 52,1 ± 5,7 дней, что на 13 % быстрее показателя группы сравнения (табл. 2). У больных первой группы данный критерий установлен на уровне в 60,7 ± 8,0 дней. Разница между значениями исследуемых и контрольной групп достоверна в обоих случаях — $p < 0,05$. Высокую степень эффективности сочетания ПТП с силицеей подтверждает стопроцентное прекращение бактериовыделения больных второй группы и позитивный эффект (96,8 %) у пациентов первой, при том, что в группе сравнения не удалось достичь данного результата в 5,4 % случаев.

В минимальные сроки произошло закрытие полостей у 94 % больных в исследуемых группах: за 89,7 ± 7,3 — в первой и 104,8 ± 9,6 дней — во второй. Это в 1,3–1,6 раза быстрее, чем при лечении только ПТП. Разница между значениями сравниваемых групп достоверна в обоих случаях ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно). В ходе лечения только ПТП не удалось добиться закрытия полостей у 30,4 % больных, что почти в 5 раз больше по сравнению с результатами исследуемых групп.

Данные по остаточным изменениям, сформировавшимся к концу лечения в исследуемых группах, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Сравнительная оценка степени остаточных изменений, сформировавшихся при комплексном лечении противотуберкулезными препаратами с силицей, %.

Группы	Типы остаточных изменений			
	I	II	III	IV
I, n=31	87,1	6,5	0	6,4
II, n=33	57,6	33,3	3,0	6,1
III, n=56	1,8	37,5	30,3	30,4

В группе получавших ПТП и 10 мг силицей, установлено наибольшее количество больных с остаточными изменениями I типа — 87,1 %. Для пациентов, пролеченных ПТП и 20 мг силицей, характерны остаточные изменения I и II типов, тогда как III и IV типа наблюдались изменения в 9,1 % случаев. Среди лиц группы сравнения большая часть выписывалась с большими остаточными изменениями (III и IV типов) — 60,7 %, II типа — 37,5 %, I типа — всего 1,8 %.

Таким образом, проведенное исследование показывает, что комплексное лечение ПТП в сочетании с силицей обеспечивает высокую эффективность, тогда как химиотерапия туберкулеза даже интенсивными методами не приводит к желаемым результатам (Мишин и др., 2001). Хорошая переносимость силицей с ПТП и укорочение сроков лечения важно для предотвращения формирования лекарственной устойчивости МБТ, которая обладает тормозящим действием на защитные механизмы макроорганизма (Amaga, Satchidanandam, 1996). Микобактериальная популяция оказывает глубокое депрессивное действие на функционирование генетического аппарата клеточных элементов периферической крови больных, выражающееся в недостаточной продукции белков, участвующих в представлении чужеродного антигена клеткам иммунной системы. Длительно проводимая химиотерапия оказывает еще более угнетающее действие на процессы синтеза НЛА, обеспечивающих презентацию собственных и чужеродных антигенов и полноценный запуск иммунного ответа (Селицкая, Пономарева, 1996).

Предлагаемая комплексная терапия уменьшает возможность перехода специфического процесса в хронические формы, что обуславливает уменьшение резервуара инфекции в человеческой популяции, окружающей среде, снижение инфицированности населения, заболеваемости туберкулезом, уменьшение инвалидизации и смертности больных. Укорочение сроков лечения предотвращает развитие побочных реакций ПТП, частота которых колеблется от 30 до 90 % при обычных схемах лечения (Чуканов и др., 1999), и уменьшает лучевую нагрузку при контроле динамики специфического процесса. Хорошая переносимость лечения обуславливает применение его пациентами с сопутствующей патологией.

Необходимо отметить, что наиболее значительные результаты получены в группе больных, полу-

чавших ПТП и 10 мг силицей. Достоверно короче сроки закрытия полостей и меньше остаточные изменения по сравнению с группой пациентов, пролеченных ПТП и 20 мг силицей, и группой сравнения. Вероятно, что доза силицей 10 мг приближается к физиологической по А.И. Венчикову (1982), когда биотик кремний «не возбуждает физиологические барьеры, свободно проходит во внутреннюю среду организма и дает заметный положительный эффект», а 20 мг — «к фармакологической, при которой происходит прорыв физиологических барьеров, отличающийся усилением ответа послебарьерных тканей» (более высокий удельный вес больных с умеренными и выраженными остаточными изменениями).

В итоге возникает стремление сопоставить главенствующему направлению современной лечебной медицины — антибиотическому — биотическое, основанное на приведение в действие природных сил окружающей среды на макроорганизм. В этой связи необходимо рекомендовать для продолжения лечения и профилактики рецидивов шире использовать возможности реабилитационного учреждения санатория «Чуварлей» в Алатырском районе Присурского субрегиона. Условия Присурского субрегиона сходны по биогеохимическим условиям с территорией Крыма, Прибалтики, Скандинавских стран (Дистанов, 1976). Применение комплексного способа лечения туберкулеза легких с применением микроэлемента кремния в биотической дозе является актуальным еще и потому, что в настоящее время пока не созданы идеальные ПТП, характеризующиеся улучшенными переносимостью, биосовместимостью и фармакокинетикой по сравнению с существующими препаратами, и, что особенно важно, позволяющие проводить эффективное лечение за короткие сроки (Хоменко и др., 1996; Mizrachi, 1997).

По результатам проведенного исследования получен патент Российской Федерации № 200110925/14 от 10.09.2002.

Выводы

1. Применение препарата микроэлемента кремния с противотуберкулезными препаратами у больных туберкулезом легких сокращает сроки прекращения бактериовыделения, закрытия полостей.
2. Указанная комбинация показала хорошую переносимость.
3. Комбинация препарата микроэлемента кремния с противотуберкулезными препаратами обладает выраженными репаративными свойствами, способствует формированию малых остаточных изменений.

Литература

Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. 1991. Микроэлементозы человека: этиология,

- классификация, органопатология. М.: Медицина. 496 с.
- Акугинова З.Д. 1990. Биогеохимические факторы и особенности туберкулеза // Экологические аспекты иммунопатологических состояний: Тез. докл. Всесоюз. конф. Т.2. М. С.138.
- Акугинова З.Д., Никоненко Б.В., Авербах М.М., Акугинова Г.Э., Ляшенко С.М. 1995. Иммуитет и резистентность при экспериментальном туберкулезе у мышей, находящихся в разных условиях содержания // Пробл. туберкулеза. № 1. С.40–43.
- Акугинова З.Д., Сусликов В.Л., Куякинова Г.Э. и др. 1997. Особенности туберкулеза в сходных биогеохимических субрегионах биосферы Чувашии и Якутии // Пробл. туберкулеза. № 2. С.24–26.
- Вартанян Ф.Е., Шаховский К.П. 2002. Туберкулез: проблемы и научные исследования в странах мира // Пробл. туберкулеза. № 2. С.48–50.
- Венчиков А.И. 1982. Принципы лечебного применения микроэлементов в качестве биотиков // Ашхабад: Ылым. С.3–14.
- Воронков М.Г., Зелчан Г.И., Лукевиц Э.Я. 1978. Кремний и жизнь. Рига: Зинатне. 587 с.
- Дистанов У.Г. 1976. Кремнистые породы СССР. Казань. 381 с.
- Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Вылегжанин С.В. 2001. Эффективность стандартного режима химиотерапии при лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением // Пробл. туберкулеза. № 7. С.13–18.
- Сабадаш Е.В. 1971. К вопросу о нейрогуморальной регуляции суточной периодики содержания микроэлементов (Mn, Si, Al, Ti и Cu) в организме животных и человека. Автореф. дис. докт. мед. наук. Донецк. 27 с.
- Селедцова Г.В., Козлов В.А. 1991. Иммунорегуляторные свойства моноцитов/макрофагов у больных туберкулезом легких // Пробл. туберкулеза. № 5. С.54–57.
- Селицкая Р.П., Пономарева Ю.Ю. 1996. Функциональная активность антигенов HLA I и II классов при туберкулезе легких // Пробл. туберкулеза. № 1. С.47–49.
- Скворцова Л.А., Павлова М.В., Виноградова Т.И., Арчакова Л.И. 2003. Комплексная терапия туберкулеза легких с применением рекомбинантных интерлейкинов // Пробл. туберкулеза и болезней легких. № 10. С.9–12.
- Сусликов В.Л. 2002. Геохимическая экология болезней. Т.3. М.: Гелиос АРВ. 670 с.
- Хоменко А.Г., Голышевская В.И., Корнеев В.И. и др. 1999. Распространенность и микробиологическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью: обзор // Тез. докл. IV съезда научно-мед. ассоциации фтизиатров. М. – Йошкар-Ола. С.5–6.
- Хоменко А.Г., Чуканов В.И., Корнеев А.А. 1996. Эффективность химиотерапии туберкулеза легких с лекарственноустойчивыми микобактериями // Пробл. туберкулеза. № 6. С.42–44.
- Чуканов В.И., Мишин В.Ю., Севастьянова Л.П., Тихонова М.А. 1999. Частота, характер и методы лечения побочных реакций при контролируемой химиотерапии укороченной длительности // Тез. докл. IV съезда научно-мед. ассоциации фтизиатров. М. – Йошкар-Ола. С.90.
- Шилова М.В. 2003. Особенности распространенности туберкулеза в разных федеральных округах России // Туберкулез сегодня: Материалы VII Российского съезда фтизиатров. М.: Бином. С.31.
- Barni M. 1957. La silice nel polmone tubercolitico // Attidell Academia dei fisiocritici in siena i sezione medico-fisica. Vol.4. P.345–353.
- Charnot A. 1959. Les fluoroses au maroc; constatations experimentales et resultats // Prod. Pham. Vol.14. P.126–130.
- Floyd K., Blank L., Raviglione M., Lee J.-W. 2002. Resources required for global tuberculosis control // Science. Vol.295. No.5562. P.2040–2041.
- Mizrahi V. 1997. Genetics and tuberculosis // Tubercle and Lung Disease. Vol.78. No.3–4. P.171–174.
- Amara Rama Rao, Satchidanandam Vijaya. 1996. An approach for studying the mediators of pathogenesis in *Mycobacterium tuberculosis* // J. Biosci. Vol.21. No.3. P.413–421.
- WHO. 1996. Tuberculosis. A global Emiergency: Case Notification Update (February 1996) Global Tuberculosis Programme. Vol.197. Geneva: WHO/TB. P.1–2.