

Оригінальні праці

УДК:616.24-002.5-071

БЕЗПОСЕРЕДНІ РЕЗУЛЬТАТИ ІНТЕНСИВНОЇ ФАЗИ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ В ПОЄДНАННІ З ЕНДОВАСКУЛЯРНИМ ВВЕДЕННЯМ ОЗОНУ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ НА СТАЦІОНАРНОМУ ЕТАПІ РЕАБІЛІТАЦІЇ

Л.І. Білозір¹, І.Г. Ільницький¹, О.П. Костик¹, Г.А. Іванов², І.Л. Платонова², К.Д. Мажак², Є.І. Писаренко², О.А. Ткач², І.В. Суворкіна¹, Е.В. Тимчак¹

¹ Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Кафедра фтизіатрії і пульмонології (зав. - акад. І.Г. Ільницький)

² ДУ "Львівський науково-дослідний інститут епідеміології та гігієни МОЗ України" (в.о. директора - Н.І. Остренька)

Реферат

Мета роботи - вивчити ефективність поєданого застосування антимікобактеріальної терапії та ендоваскулярного введення озону в інтенсивній фазі терапії туберкульозу легень у підлітків.

Матеріал і методи

У 78 хворих на деструкційний туберкульоз легень підлітків вивчені клінічно-імунологічні та біохімічні показники при проведенні антимікобактеріальної терапії у поєднанні із озоном.

Результати й обговорення

Запропонований спосіб лікування сприяв підвищенню ефективності інтенсивної фази стаціонарного етапу лікування, що виявилось припиненням бактеріовиділення (68,7%) і заживленням деструкційних (58,3%) змін у легенях, нормалізацією імунологічних та біохімічних показників, добре сприймається пацієнтами, не дає побічних токсично-алергічних ефектів.

Висновок

Запропонований метод може використовуватися як в умовах спеціалізованого стаціонару, так й на амбулаторному етапі реабілітації для лікування поширених форм туберкульозу, ускладнених деструкційними змінами і бактеріовиділенням.

Ключові слова: туберкульоз легень, підлітки, хіміотерапія, озон

Abstract

RESULTS OF INTENSIVE ANTIMYCOBACTERIAL THERAPY COMBINED WITH ENDOVASCULAR OZONE INJECTION IN PULMONARY TUBERCULOSIS

L.I. BILOZIR¹, I.G. ILNYTSKY¹, A.P. KOSTYK¹, G.A. IVANOV², I.L. PLATONOVA², K.D. MAZHAK², E.I. PYSARENKO², O.A. TKACH², I.V. SUVORKINA¹, E.V. TYMCHAK¹

¹ The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

² DU "Lviv Research Institute of Epidemiology and Hygiene Ministry of Health of Ukraine "

Aim: To study the effectiveness of combined use of antimycobacterial therapy and endovascular ozone injection in the intensive phase of treatment of pulmonary

tuberculosis in adolescents.

Methods: Clinical, immunological, and biochemical parameters during combination antimycobacterial and ozone therapy were studied in 78 adolescents with destructive pulmonary tuberculosis.

Results: The proposed method increased the effectiveness of the intensive phase of inpatient treatment, as demonstrated by cessation of bacterial excretion (68.7%), healing of destructive (58.3%) changes in the lungs, and normalization of immunological and biochemical parameters. Patients tolerated the treatment well, with no toxic or allergic effects.

Conclusions: The proposed method can be used in a specialized hospital and as outpatient treatment for advanced forms of tuberculosis complicated by destructive changes and bacterial excretion.

Key words: pulmonary tuberculosis, adolescents, chemotherapy, ozone

Вступ

Не дивлячись на позитивну динаміку основних епідеміологічних показників захворювання на туберкульоз, яку спостерігали від 2006 р., в Україні відзначається зростання поширених форм туберкульозу легень, ускладнених деструкційними змінами, медикаментною стійкістю мікобактерій туберкульозу та розвитком неспецифічного запалення бронхіального дерева, що призводить до зниження ефективності лікування цієї категорії хворих [1, 3, 21, 22].

Одночасно із суттєвими досягненнями у галузі фармакотерапії туберкульозу широко використовують різноманітні, за своєю дією і впливом, методи не медикаментного лікування, серед яких чільне місце займає озонотерапія. Застосування киснево-озонових сумішей обґрунтовує якісно нове вирішення актуальної проблеми лікування низки патологічних станів у фтизіатричній клініці [2, 4, 10-12]. Озон - високореакційна сполука, яка вступає у реакцію із більшістю органічних та неорганічних речовин із утворенням

відповідних продуктів окислення. Що стосується біологічних об'єктів, зокрема, білків, амінокислот, ненасичених жирних кислот, які входять до складу ліпопротеїдів плазми, ліпідного шару клітинних мембран, то тут встановлено селективний вплив озону на ці сполуки, що і становить основу патогенетичного ефекту озонотерапії при різних патологічних станах. Для озонотерапії характерною є доступність у застосуванні, висока ефективність, добра сприйнятливність, відсутність побічних виявів, економічна вигода [7, 9, 19].

Основна дія озонотерапії виявляється бактеріоцидним, фунгіцидним та вірусцидним впливами. При зовнішньому застосуванні у високих концентраціях озону в різних модифікаціях відбувається пошкодження плазматичної мембрани мікроорганізму, що призводить до його загибелі. Це стосується практично всіх збудників захворювань, включаючи антибіотикорезистентні форми, зокрема, грампозитивні та грамнегативні бактерії, стрептостафілококову флору, синьогнійну паличку, вірусні і грибові чинники [5, 8, 11].

Результати досліджень, одержані при використанні озону вказують на посилення метаболічних процесів в організмі хворих, що виявляється інтенсифікацією обміну глюкози у тканинах й органах, зменшенням вмісту недоокислених продуктів у плазмі крові, зниженням частоти дихання та збільшенням об'ємних показників вентиляції респіраторної системи [16].

До провідних біологічних ефектів системної дії оксигенотерапії відноситься оптимізація про- і антиоксидантної систем організму, яка реалізується через вплив на клітинні мембрани і полягає у нормалізації балансу рівня перекисного окислення ліпідів і антиоксидантної системи захисту. У тканинах й органах, які відповідь за введення озону, спостерігається компенсаторне підвищення активності супероксидази, каталази і глутатіонпероксидази, що знаходяться у серцевому м'язі, печінці, еритроцитах та інших органах і тканинах [14, 17]. Протизапальний вплив озону ґрунтується на його властивостях окислювати сполуки, що містять подвійний зв'язок, у тому числі арахідонову кислоту і простагландини, що із нею синтезуються і мають протизапальну дію. Реакціями з іншими похідними арахідонової кислоти, а саме лейкотрієнами, пояснюється резуль-

тативність озонотерапії при бронхіальній астмі та хронічних обструкційних захворюваннях легень. Окрім цього, озон знижує ступінь тканинної гіпоксії й відновлює метаболічні процеси у ділянках запалення, корегує рН й електролітний баланс [12, 14, 15, 26].

Враховуючи полівалентну терапевтичну дію озону, доцільність широкого застосування озонікисневих сполук при захворюваннях органів дихання очевидна при затяжному та ускладненому перебігу туберкульозу, пневмонії й хронічних неспецифічних захворюваннях органів дихання у осіб різних вікових груп. При цьому особливої уваги заслуговують хворі, у яких легеневий процес перебігає на тлі загальносоматичної патології (хвороби серцево-судинної, гепатобіліарної систем, шлунково-кишкового тракту та ендокринопатії), глибокого імунодефіциту, метаболічних порушень та поєднаних захворювань бронхолегеневої системи із наявністю обструкційного синдрому [11, 12, 25].

Метою дослідження було вивчення впливу комплексного поєднання антимікобактерійної терапії та озону на ефективність лікування, імунологічну реактивність та біохімічні параметри при туберкульозі легень у підлітків.

Матеріал і методи

Обстеження 78 підлітків, хворих на деструкційний туберкульоз легень із бактеріовиділенням, який вперше діагностований, у яких виявлено: інфільтративну форму - у 30 (38,5%), дисеміновану - у 22 (28,2%), вогнищеву - у 12 (15,4%) та фіброзно-кавернозну - у 14 (17,9%) осіб. Інтенсивна фаза антимікобактерійної терапії (АМБТ) містила одночасне призначення 4-5 препаратів і проводилася відповідно до загальноприйнятих стандартів тривалістю до 3-х місяців. На тлі протитуберкульозних препаратів здійснювали ендovasкулярне (внутрішньовенне) введення фізіологічного розчину хлориду натрію, насиченого озонікисневою сумішшю з вихідною мінімальною концентрацією озону 2 мг/л. При наступних введеннях концентрацію озону щоденно підвищували на 2 мг/л і доводили до максимального рівня - 12 мг/л і проводили інтермітуючим шляхом (3 рази на тиждень) і зберігали до кінця інтенсивної фази АМБТ.

Загальна кількість внутрішньовенного

введення озонованого фізіологічного розчину становила від 20 до 30 процедур: перші 5 інфузій проводили щоденно, потім - інтермітуючим шляхом. Для озонування фізіологічного розчину використовували апарат "Озон УМ-80", озоновану суміш із мінімальною концентрацією на виході з озонатора 2 мг/л пропускали протягом 10 хв. зі швидкістю плин 0,5 л/хв. через фізіологічний розчин в об'ємі 200 мл. Процес озонування і введення суміші проводили *ex therope* зі швидкістю 100-120 крапель на хвилину. Із метою запобігання тромбофлебиту в місцях інфузій проводили аплікацію субстанцією "Троксивазин-гель".

Підлітків, яких обстежували, поділено на дві групи, аналогічні за клінічно-рентгенологічними ознаками. Контрольну групу становили 30 хворих, яким проводили стандартизовану 4-5 компонентну АМБТ. В основній групі спостерігали 48 пацієнтів, у яких базове протитуберкульозне лікування поєднували із внутрішньовенним уведенням озону згідно запропонованого методу. Оцінку отриманих результатів проводили після завершення інтенсивної фази АМБТ на основі клінічно-рентгенологічних, мікробіологічних, загальноклінічних, лабораторних, імунологічних та біохімічних критеріїв перед і після 3 місяців лікування.

Визначення кількісних та функціональних показників Т- і В- систем імунітету оцінювали за методами Е.Ф. Чернушенко, Л.С. Когосової [23]. Біохімічні методи обстеження передбачали визначення загальної протеолітичної активності (ПА) сироватки крові, яку проводили за методом К.Н. Веремєєнко, Л.М. Погорелової [6]. Для ви-

значення кількості α_1 -інгібітора протеїназ (α_1 -ІП) у сироватці крові використано метод М.І. Рейдермана [20]. Визначення рівня гаптоглобіну (Нр) у сироватці крові було проведено ріваноловим методом за З.Я. Прохуровської, Б.Л. Мовшович [18], рівень трансферину (Тф) досліджували фотометрично. Кількість церулоплазміну (Цп) визначали за модифікованим методом N.A. Rawin [13], сукцинатдегідрогеназу (СДГ) та її ізоферментний спектр методом Чищевик А.Б., Кухта В.К. [24].

Для статистичного опрацювання вислідів використовували комп'ютерний пакет програм STATISTIKA 6,0 (StatSoft, USA).

Результати й обговорення

Результати вивчення ефективності лікування проведено після завершення інтенсивної фази АМБТ у поєднанні із озонотерапією з врахуванням частоти та термінів припинення бактеріовиділення, заживлення деструкційних змін, нормалізації імунологічних і біохімічних параметрів.

Визначені після завершення інтенсивної фази (3 міс) АМБТ результати досліджень свідчили про істотні переваги запропонованого варіанту лікування (табл. 1).

Комплексне застосування ендovasкулярної озонотерапії та антимікобактерійних препаратів у хворих на туберкульоз підлітків істотно підвищувало ефективність лікування. Так, за аналогічний проміжок часу припинення бактеріовиділення наступило у 33 (68,7%) хворих основної та у 15 (50,0%) - контрольної групи ($P < 0,05$), заживлення деструкцій - у 28 (58,3%) та у 7 (23,3%), відповідно, ($P < 0,05$).

Таблиця 1

Результати АМБТ та її поєднання з озоном на етапі інтенсивної фази стаціонарного лікування

Клінічні форми туберкульозу (n) *	Групи і число хворих (n)	Показники ефективності, абс. (%)	
		Знебацилення мокротиння	Заживлення деструкцій
Вогнищева (12)	Контр. (5) Осн. (7)	4 (13,3) 7 (14,6)	3 (10,0) 7 (14,6)
Інфільтративна (30)	Контр. (13) Осн. (17)	6 (20,0) 14 (29,2)	2 (6,6) 13 (27,0)
Дисемінована (22)	Контр. (10) Осн. (12)	4 (13,3) 9 (18,7)	2 (6,6) 8 (16,6)
Фіброзно-кавернозна (14)	Контр. (6) Осн. (8)	1 (3,3) 3 (6,2)	- -
Всього (78)	Контр. (30) Осн. (48)	15 (50,0) 33 (68,7) **	7 (23,3) 28 (58,3) ***

n * - число спостережень;

** - зміни вірогідні між показниками знебацилення ($p < 0,05$);

*** - зміни вірогідні між показниками заживлення деструкцій ($p < 0,05$)

Визначення показників імунологічної реактивності організму обстежених виявило, що до початку лікування мали місце аналогічні порушення показників клітинного і гуморального імунітету як у контрольній, так й у основній групах пацієнтів, які виявилися зниженням кількості розеткоутворювальних лімфоцитів (Е-РУК - $30,4 \pm 3,2\%$ і $29,6 \pm 2,5\%$), пригніченням їх функціональної активності (РБТЛ з ФГА - $29,1 \pm 4,6\%$ і $27,5 \pm 3,3\%$), підвищенням специфічного імунітету (І-РУК - $7,1 \pm 0,2\%$ і $6,7 \pm 0,4\%$) та зростанням показника РБТЛ з ППД ($3,2 \pm 0,3\%$ і $2,7 \pm 0,2\%$). Також спостерігали активування гуморальної ланки імунітету, що характеризувалося високим рівнем ЦІК ($154,7 \pm 11,7$ ум.од.щільн. і $164,7 \pm 16,3$ ум.од.щільн.), імуноглобулінів Е ($153,6 \pm 12,5$ МО і $150,0 \pm 17,2$ МО), G ($20,7 \pm 2,8$ г/л і $20,3 \pm 2,7$ г/л), А ($3,69 \pm 0,21$ г/л і $3,72 \pm 0,22$ г/л) і М ($2,49 \pm 0,10$ г/л і $2,70 \pm 0,17$ г/л), що відображено у табл. 2.

Після завершення інтенсивної фази АМБТ визначення показників клітинного і гуморального імунітету вказувало на істотність позитивних імунологічних зрушень у пацієнтів основної групи стосовно контрольної, у яких констатували нормалізацію показників специфічного протитуберкульозного імунітету - І-РУК ($5,8 \pm 0,2\%$ проти $6,8 \pm 0,3\%$, $P < 0,01$), РБТЛ з ППД ($1,9 \pm 0,2\%$ проти $2,9 \pm 0,2\%$, $P < 0,01$), імуноглобулінів класу Е ($120,0 \pm 9,4$ МО проти $176,7 \pm 19,3$ МО, $P < 0,01$) і

класу А ($3,12 \pm 0,13$ г/л проти $3,40 \pm 0,18$, $P < 0,01$).

Вивчення активності системи протеїнази-інгібітори протеїназ на основі визначення загальної протеолітичної активності сироватки крові та основного її інгібітора - α_1 -ІП, встановлено тенденцію до збільшення її ємності після проведеного лікування, що призвело до зростання коефіцієнта співвідношення α_1 -ІП/ПА у хворих обох груп і, відповідно, вказувало на суттєвий терапевтичний ефект внутрішньовенної озонотерапії у поєднанні із стандартизованим прийманням хіміопрепаратів (основна група) відносно до пацієнтів контрольної групи. Коефіцієнт співвідношення в основній та контрольній групах у процесі лікування зріс від 14,7 до 21,6 та від 16,1 до 17,4, відповідно ($P < 0,05$).

Рівень показників "гострої фази" запалення (Цп, Тф) вірогідно зменшувався як у контрольній, так й у основній групах пацієнтів, водночас, найінформаційнішим виявилось визначення гаптоглобіну (Hr), який при запропонованому способі лікування знизився від $1,55 \pm 0,11$ г/л до $1,24 \pm 0,09$ г/л ($P < 0,05$), тобто наблизився до величини норми ($1,12 \pm 0,03$ г/л), водночас, як у контрольній групі цей показник залишався високим ($1,75 \pm 0,21$ г/л).

Визначення показників сукцинатдегідрогенази (СДГ) та її ізоферментного спектру в сироватці крові (табл. 3) при інтенсивній фазі стандартизо-

Таблиця 2

Стан імунологічної реактивності до (а) і після (б) інтенсивної фази АМБТ

Показники	Термін обстеження	Здорові особи (n=10)	Групи хворих	
			Контрольна (n=30)	Основна (n=48)
Е-РУК, %	а	$46,1 \pm 2,8$	$30,4 \pm 3,2$	$29,6 \pm 2,5$
	б		$30,2 \pm 2,1$	$31,6 \pm 3,1$
І-РУК, %	а	$4,4 \pm 0,3$	$7,1 \pm 0,2$	$6,7 \pm 0,4$
	б		$6,8 \pm 0,3$	$5,8 \pm 0,2$ **
РБТЛ з ФГА, %	а	$38,5 \pm 2,1$	$29,1 \pm 4,6$	$27,5 \pm 3,3$
	б		$29,3 \pm 5,1$	$33,4 \pm 2,4$
РБТЛ з ППД, %	а	$1,5 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,3$	$2,7 \pm 0,2$
	б		$2,5 \pm 0,2$ *	$1,9 \pm 0,2$ **
ЦІК, од.опт.щільн.	а	$78,1 \pm 15,6$	$154,7 \pm 11,7$	$164,7 \pm 16,3$
	б		$137,8 \pm 14,3$	$130,1 \pm 11,7$ *
Імуноглобуліни: Е, МО	а	$62,5 \pm 18,4$	$153,6 \pm 12,5$	$150,0 \pm 17,2$
	б		$176,7 \pm 19,3$	$120,0 \pm 9,4$ **
А, г/л	а	$1,62 \pm 0,11$	$3,69 \pm 0,21$	$3,72 \pm 0,22$
	б		$3,40 \pm 0,18$	$3,20 \pm 0,13$ *
М, г/л	а	$1,05 \pm 0,08$	$2,49 \pm 0,10$	$2,70 \pm 0,17$
	б		$2,26 \pm 0,08$ *	$2,06 \pm 0,09$ **
G, г/л	а	$12,8 \pm 3,2$	$20,7 \pm 2,8$	$20,3 \pm 2,7$
	б		$18,9 \pm 3,1$	$19,1 \pm 1,8$

* - зміни вірогідні до і після лікування ($P < 0,05-0,01$);

** - зміни вірогідні між групами хворих після лікування ($P < 0,05-0,01$)

Рівень показників сукцинатдегідрогенази та її ізоферментів до (а) і після (б) лікування

Показники	Термін обстеження	Здорові особи (n=10)	Групи хворих	
			Контрольна (n=30)	Основна (n=48)
СДГ, нМоль/л/хв	а	1429±90,6	902 ±92,3*	951 ±92,0*
	б		1188±82,6*	1303±72,2**
СДГ ₁ , %	а	32,7±1,22	43,5±1,7*	42,2±2,5*
	б		32,4±3,1**	31,9±2,2**
СДГ ₂ , %	а	26,9±1,14	25,4±1,8	24,1±2,3
	б		27,8±3,1	26,8±1,4
СДГ ₃ , %	а	24,7±1,08	20,5±1,6	21,6±1,8
	б		24,4±1,2	24,5±1,4
СДГ ₄ , %	а	16,7±1,05	10,6±1,3*	12,0±0,9*
	б		15,4±1,1**	16,8±1,3**

* - вірогідні зміни по відношенню до здорових осіб ($P<0,05$);

** - вірогідні зміни по відношенню до початку лікування ($P<0,05$)

ваної хіміотерапії (контрольна група) та запропонованому способі лікування (основна група) вказувало на вірогідне зниження активності ферменту як у контрольній (902,1±92,3 нМоль/л/хв), так у й основній (951,1±92,0 нМоль/л/хв) групах.

Застосоване лікування сприяло зростанню активності СДГ до 1188±82,6 нМоль/л/хв у результаті стандартизованої хіміотерапії й до 1303±72,2 нМоль/л/хв при її поєднанні з внутрішньовенним введенням озонованого розчину NaCl, водночас, як при нормі цей показник дорівнював 1429±90,9 нМоль/л/хв, ($P<0,05$). Ізоферментний спектр СДГ (СДГ₁, СДГ₂, СДГ₃, СДГ₄,) також зазнав суттєвих змін, який характеризувався вірогідним зниженням їх вмісту у пацієнтів, що знаходились тільки на стандартизованій хіміотерапії, водночас, як у хворих, які отримували внутрішньовенне введення озону в поєднанні із інтенсивною фазою стандартизованого хіміотерапевтичного лікування, рівень ізоферментного профілю СДГ наближався до величини норми.

Підсумовуючи вищенаведене, можна стверджувати, що на основі отриманих клінічно-рентгенологічних, мікробіологічних, імунологічних та біохімічних вислідів доказано високу результативність ендovasкулярного застосування озонованого розчину NaCl на етапі інтенсивної фази хіміотерапії, що виявилось скороченням термінів припинення бактеріовиділення та закриття порожнин розпаду, а також нормалізацією імунологічних і біохімічних параметрів.

Висновки

1. Комплексне поєднання АМБТ та озонотерапії при туберкульозі легень у підлітків сприяє під-

вищенню ефективності інтенсивної фази стаціонарного етапу лікування. Припинення бактеріовиділення досягнуто у 68,7% та закриття порожнин розпаду у 58,3% осіб. Запропонований метод добре сприймається пацієнтами, не дає побічних токсично-алергічних ефектів і може використовуватися як в умовах спеціалізованого стаціонару, так й на амбулаторному етапі реабілітації для лікування поширених форм туберкульозу, ускладнених деструкційними змінами з бактеріовиділенням.

2. Застосування озонотерапії на тлі стандартизованого лікування суттєво знижувало активність туберкульозного процесу, на що вказують зниження показників туберкульової алергії (І-РУК, РБТЛ з ППД-Л, $P<0,01$), рівнів IgE, IgM, усунення дисбалансу в системі протеїнази - інгібітори протеїназ, нормалізація показників "гострофазних" білків, відновлення процесів тканинного дихання (СДГ₄<0,05).

3. Для оцінки ефективності поданих схем лікування найінформаційнішими виявились реакція імунного розеткоутворення (І-РУК), реакція бласттрансформації з туберкуліном (РБТЛ з ППД), імуноглобуліни (Е, М), показники загальної протеолітичної активності (ПА), α_1 -інгібітор протеїназ (α_1 -ІП), гаптоглобін (Hr) і сукцинатдегідрогенази (СДГ) та її ізоферменти.

Література

- Алехина, С.П. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты [Текст] / С.П. Алехина, Т.Г. Щербатюк // Саратов, 2004; 278с.
- Алферина, Е.Н. Сравнительная оценка эффективности озонотерапии при стрептококковых инфекциях в зависимости от способа применения // Озон и методы эффе-

- рентной терапии в медицине [Текст] / Е.Н. Алферина, Н.П. Амплеева, В.М. Мамыкина // - Н.Новгород. - 2000. - С.111-112.
3. Белянин, И.И. Воздействие озонирования крови на течение прогрессирующего туберкулеза легких, сочетающегося с сахарным диабетом [Текст] / И. И. Белянин / Тер.архив. - 1997. - № 11. - С.44-48.
 4. Белянин, И. И. Изменение устойчивости к изониазиду и рифампицину поли резистентного штамма микобактерий туберкулеза после обработки раствором озона // Пробл.туберкулеза [Текст] / И. И. Белянин, Л. П. Мартинова, Е. И. Шмелев // - 2002. - № 1. - С. 46-48.
 5. Бурдо, К. Г. Лечение бронхиальной астмы с применением озона // Озон в биологии и медицине [Текст] /К. Г. Бурдо // - Н.Новгород. - 2000. - С.6-7.
 6. Веремеенко, К. Н. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в медицинской практике [Текст] /К. Н. Веремеенко / Киев 1971: 215.
 7. Ефременко, Ю. Р. Состояние системы протеолиза в условиях окислительных воздействий на организм. Автореф. дис. канд. биол. наук [Текст] /Ю. Р. Ефременко // - Н.Новгород. - 2001. - 20 с.
 8. Задорожный, В. А. Эффективность применения озонотерапии в комплексном лечении нарушений фето-плацентарного комплекса у женщин с туберкулезом легких [Текст] /В. А. Задорожный // Озон в биологии и медицине. - Одесса. - 2004. - С.19-20.
 9. Засорин, А. А. Коррекция нарушений микроциркуляции с помощью озонотерапии при гнойно-воспалительных заболеваниях //Озон в биологии и медицине [Текст] /А. А. Засорин, В. Л. Барсуков, Д. С. Ахмадиев// - Н.Новгород. - 2003. - С.175-176.
 10. Змызгова, А. В. Клинические аспекты озонотерапии [Текст] /А. В. Змызгова, В. А. Максимов // Москва, 2003; 210.
 11. Иванов, Г. А. Антимікобактеріальна терапія туберкульозу легень у поєднанні з патогенетичними та еферентними методами лікування [Текст] /Г. А. Иванов, К. Д. Мажак, І. Л. Платонова, Л. І. Ільницька// Метод. рекомендації [Текст]// - Київ, 2009. - 35 с.
 12. Ільницький, І. Г. Озонотерапія - аналітичне обґрунтування, застосування у фтизіопульмонології [Текст] // Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни [Текст] /І. Г. Ільницький, Л. І. Ільницька, Г. А. Иванов [та ін.] // - Львів, 2007. - С. 145-148.
 13. Колб, В. Г. Определение церулоплазмينا в сыворотке крови модефицированным методом Ревина [Текст] / В. Г. Колб, В. С. Камышиков // Клиническая биохимия. Минск 1971: 220.
 14. Колесова, О. Е. Озонотерапия перитонита. - Метод. рекомендации [Текст] / О. Е. Колесова, И. Т. Васильев, Г. В. Леонтьева [и др.] // - Москва, 1995. - 36 с.
 15. Костромина, В. П. Туберкулез у детей [Текст] / В. П. Костромина, Л. А. Речкина, Е. В. Деркач, О. И. Белогорцева // Doctor , 2002: 4; 41 - 43.
 16. Масленников О. В. Руководство по озонотерапии [Текст] // Н.Новгород, 2005; 272.
 17. Миненков, А. А. Основные принципы и тактика озонотерапии (Пособие для врачей) [Текст] /А. А. Миненков, В. А. Максимов, А. Г. Куликов [и др.]// - Москва, 2000. - 230 с.
 18. Проховская, З. Я. Методика и диагностическое значение определения гаптоглобина [Текст] / З. Я. Проховская, Б. Л. Мовшович // Лаб. дело 1972; 6: 333-335.
 19. Разумовский, С. Д. Озон и его реакции с органическими соединениями [Текст] / С. Д. Разумовский, Г. Е. Зайков // - М.. - Наука. - 1974. - 312 с.
 20. Рейдерман, М. И. Полуколичественный метод определения общей антипротеолитической активности крови [Текст] / И. М. Рейдерман // Лаб. дело 1971; 1: 36-38.
 21. Сиренко, И. А. Особенности туберкулеза у детей раннего возраста [Текст] / И. А. Сиренко, С. А. Шматько, О. Ю. Марченко, Н. М. Подопрыгора // Пробл. туберкулеза, 2003: 1; 30-32.
 22. Фещенко, Ю. И. Перспективи контролю за туберкульозом в Україні [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. В. Турченко, В. М. Мельник // Укр. пульмон. журнал, 2005: 3; 5-10.
 23. Чернушенко, Е. Ф. Иммунология и иммунопатология заболеваний легких [Текст] / Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова // Киев: "Здоров'я", 1981; 208.
 24. Чищевик, А. Б. К сравнительной характеристике различных методов определения активности лактатдегидрогеназы и малат-дегидрогеназы [Текст] / А. Б. Чищевик, В. К. Кухта // Лаб. дело, 1973:10; 586-588.
 25. Шахов В. Ю. Обоснование применения медицинского озона при лечении хронического гнойного мезотимпанита // Вестник оториноларингологии [Текст] / В. Ю. Шахов, А. Н. Эделева // - 1999. - № 2. - С.48-49.
 26. Bocci, V., Paulesu, L. Stadies on the biological effects of ozon: Indication of interferon on human leicocytes [Text] / V. Bocci, L. Paulesu // Haematologic. - 1990. - 75. - 510-515.