

ВЛИЯНИЕ ОЗОНО- И БАКТЕРИОФАГОТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ОБЩЕГО И МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРИДАТКОВ МАТКИ

УДК 618.13—002.2:615.37:615.014.464

Поступила 14.12.2010 г.



Р. Чандра Д`Мелло, к.м.н., главный врач

Медицинский центр «Клиника доктора Раджани», Баку, Азербайджан

Цель исследования — изучение возможностей озono- и бактериофаготерапии (ОБФТ) в коррекции эндотоксикоза и иммунологических нарушений у больных хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки (ХВЗПМ).

Материалы и методы. Обследованы 100 пациенток с ХВЗПМ, из них 50 человек получали ОБФТ, 50 — традиционное лечение. Проводилось исследование ряда параметров общего и местного иммунитета.

Результаты и обсуждение. Анализ динамики клинико-иммунологических показателей на фоне двух методов лечения выявил, что реакцией на провокацию обострения воспалительного процесса путем введения озонированного физиологического раствора, полученного с использованием насыщающей концентрации озона 5000 мкг/л, и Продигозана стал рост показателей интоксикации, ЦИК, ИЛ-6. В последующем сравниваемые методы лечения продемонстрировали существенные различия. Так, ОБФТ вызвала нормализацию измененных острофазовых показателей, иммунологических параметров, в т.ч. местных. Контроль за больными в течение года выявил более низкую вероятность рецидивов обострения ХВЗПМ после ОБФТ. Это позволяет считать метод озono- и бактериофаготерапии патогенетически обоснованным компонентом комплексного лечения хронических воспалительных заболеваний придатков матки.

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания придатков матки, озono- и бактериофаготерапия, иммунитет.

English

The effect of ozone- and bacteriophage treatment on systemic and tissue immunity in patients of chronic inflammatory diseases of uterine adnexa

R. Chandra D`Mello, PhD, Chief Physician

Medical Centre "Dr. Radzhani Clinic", Baku, Azerbaijan

The objective of the research is to study the possibilities of ozone- and bacteriophage treatment (OBPT) in correction of endotoxemia and immunological disorders in patients of chronic inflammatory diseases of uterine adnexa (CIDUA).

Materials and methods. There have been examined 100 patients with CIDUA, 50 of them have received OBPT, and 50 — traditional treatment. Some parameters of systemic and tissue immunity have been studied.

Results and Discussion. The analysis of dynamics of clinical and immune values against the background of the two methods of treatment has revealed that the response to provocation of inflammatory process complication by administration of saturating ozone concentration (5000 mkg/l) and Prodigiosan is the increase of intoxication, CIC, IL-6. Henceforth, the compared methods of treatment have showed significant difference. So, OBPT has caused the normalization of the changed acute-phase values, immunological parameters including local ones. The patients' follow-up within a year has revealed lower recurrence rate of CIDUA complications after OBPT. It makes it possible to consider the method of ozone- and bacteriophage treatment to be pathogenetically reasonable component of complex treatment of chronic inflammatory diseases of uterine adnexa.

Key words: chronic inflammatory diseases of uterine adnexa, ozone- and bacteriophage treatment, immunity.

Хронические воспалительные заболевания придатков матки (ХВЗПМ) и их последствия отличаются длительным, рецидивирующим течением, не всегда подда-

ются лечению, оказывают неблагоприятное влияние на менструальную, сексуальную, репродуктивную функцию женщин, могут приводить к стойкому нарушению

Для контактов: Чандра Д`Мелло Раджани, тел. +7 903-290-31-95; e-mail: ron@rahulshipping.com.

трудоспособности [1, 2]. В формировании длительно текущих воспалительных процессов большую роль играют проявления эндогенной интоксикации и иммунологические расстройства [3].

Цель исследования — изучение возможностей озono-, бактериофаготерапии в коррекции эндотоксикоза и иммунологических нарушений у больных с хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки.

Материалы и методы. Обследованы 100 пациенток с ХВЗПМ. 1-я (основная) группа (n=50) получала озono- и бактериофаготерапию (ОБФТ). В соответствии с общепринятыми принципами терапии ХВЗПМ первоначально проводили провокацию обострения воспалительного процесса, что достигалось использованием внутривенных инфузий озонированного физиологического раствора, полученного с применением насыщающей концентрации озона 5000 мкг/л (3—4 процедуры). Использовали озонатор «Медозонс-ВМ». После достижения клинко-лабораторного обострения проводили влагалитические инстилляции озонированной дистиллированной воды, полученной с применением насыщающей концентрации озона в озono-кислородной смеси на выходе из озонатора 4000—4500 мкг/л и вводимой во влагалитище в объеме 800 мл капельно. По окончании процедуры в задний свод влагалитища при помощи одноразового шприца с пластиковым внутриматочным наконечником вводили препараты бактериофагов производства Нижегородского бактериального предприятия «Имбио» — Интести-бактериофаг и стафилококковый бактериофаг в количестве 15 мл. Курс лечения озонотерапией состоял из 10 процедур, выполняемых ежедневно. Антибактериальную терапию проводили коротким курсом (3—5 дней), физиотерапевтическое лечение не назначалось.

Больным 2-й (контрольной) группы (n=50) проводили традиционную терапию, т.е. обострение воспалительного процесса с применением Продигозана (на курс 4 мл раствора, по 50 ЕД в мл) и последующим назначением антибактериальной и инфузионно-трансфузионной терапии, антиоксидантов (Унитиол), витаминов (С, В₁, В₆). По стихании обострения в амбулаторных условиях им назначали физиолечение (ультразвук и электрофорез с Лидазой на область нижних отделов живота по 10 процедур) и экстракт алоэ — по 1 мл подкожно ежедневно, 20 процедур.

Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту, характеру основного патологического процесса и сопутствующей экстрагенитальной патологии. Эффективность лечения с использованием ОБФТ и традиционных подходов оценивалась клинически и при помощи лабораторных тестов.

Оценку клеточного иммунитета проводили по показателям CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ лимфоцитов, которые исследовали

методом непрямой иммунофлюоресценции моноклональными антителами, вычисляли иммунорегуляторный индекс как соотношение CD4⁺/CD8⁺. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) определяли с использованием нефелометрической методики с полиэтиленгликолем.

Для оценки состояния местного иммунитета изучали содержание лизоцима, секреторных IgG, IgA в вагинальном секрете, миелопероксидазы (МПО) нейтрофилов, уровень ИЛ-6 в цервикальной слизи. Лизоцимную активность вагинального секрета вычисляли нефелометрическим методом на аппарате СФЭК-56, содержание иммуноглобулинов класса G и A в вагинальном секрете — методом радиальной иммунодиффузии в агаре по Манчини. МПО определяли методом Kazuo Suzuki, основанным на реакции взаимодействия МПО с субстратной смесью (O-dianisidine с 33% H₂O₂), ИЛ-6 — твердофазным иммуноферментным методом с использованием реагентов ProCon IL-6.

Результаты и обсуждение. В процессе наблюдения за больными выяснили, что внутривенные инфузии озонированного физиологического раствора, полученного с использованием насыщающей концентрации озона 5000 мкг/л, и инъекции Продигозана приводят к сопоставимому по силе обострению ХВЗПМ, сопровождаемому лихорадкой, ознобом, ростом лейкоцитов, СОЭ, белков острой фазы в крови.

Установлено, что после достигнутого обострения нормализация температуры тела на фоне применения ОБФТ происходит к 5—6-му дню после обострения, т.е. в среднем на 4,2±0,3 сут быстрее, чем у пациенток, получающих традиционную терапию. Болевой синдром на фоне ОБФТ также купировался на 3,1±0,5 сут раньше.

Исследование CD3⁺ лимфоцитов в крови больных ХВЗПМ показало, что их исходный уровень не имел статистически значимых различий (p>0,05) и составлял в среднем в основной группе 50,2±0,6%, в контрольной — 52,2±0,7%, что соответственно в 1,14 и в 1,18 раза меньше нормы (p<0,05) (табл. 1).

При анализе индивидуальных показателей выяснилось, что число CD3⁺ клеток соответствовало норме только у 50% женщин основной и у 52% — контрольной группы. После обострения отмечено снижение их уров-

Таблица 1

Влияние озono- и бактериофаготерапии (основная группа) и традиционного лечения (контрольная группа) на некоторые показатели клеточного иммунитета у больных с ХВЗПМ

Показатель	Основная группа (n=50)			Контрольная группа (n=50)		
	До обострения	После обострения	После лечения	До обострения	После обострения	После лечения
CD3 ⁺ , %	50,2±0,6	47,2±0,5*	59,9±0,8*	52,2±0,7	48,5±1,6*	46,5±0,3**
CD4 ⁺ , %	39,8±1,2	42,6±2,1	45,9±1,2*	38,7±1,4	37,1±1,3	38,5±1,0
CD8 ⁺ , %	23,5±0,4	22,7±0,7	20,3±0,5*	22,2±0,9	20,6±0,5	21,7±0,8
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,69±0,06	1,87±0,07*	2,26±0,04*	1,74±0,05	1,80±0,06	1,77±0,07*

* — статистически значимые различия значений с исходными, p<0,05; * — контрольной и основной группы, p<0,05.

ня в обеих группах, $p < 0,05$ в обоих случаях (см. табл. 1 и рис. 1). После лечения в основной группе показатель $CD3^+$ статистически значимо ($p < 0,05$) увеличился по отношению к исходному на 19,3% (рис. 1). Нормализация показателя была, таким образом, достигнута у 80% женщин, получавших ОБФТ. В контроле данный показатель к концу лечения достиг нормы лишь у 40% больных, что статистически значимо ($p < 0,05$) меньше.

Уровень $CD4^+$ до лечения составлял $39,8 \pm 2,2\%$ — в основной группе и $38,7 \pm 1,4\%$ — в контрольной ($p > 0,05$) и был ниже нормы в 1,13 и в 1,16 раза соответственно (рис. 2). Сниженные значения отмечались соответственно у 56 и 54% больных. После обострения отмечена тенденция к росту показателя ($p < 0,05$). По окончании ОБФТ уровень $CD4^+$ в основной группе вырос по отношению к исходному в 1,15 раза и достиг $45,9 \pm 1,2\%$, соответствуя нормативу у 68% пациенток. В контрольной же группе произошло снижение показателя до $38,5 \pm 1,0\%$ ($p < 0,05$), что статистически значимо не отличается от исходного уровня. Сниженными оказались по-

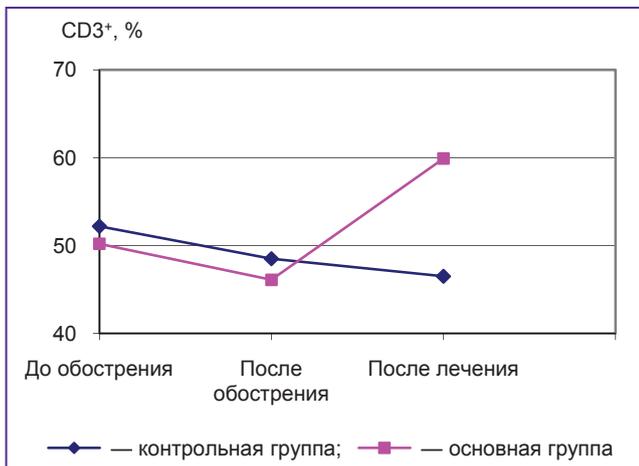


Рис. 1. Влияние озono- и бактериофаготерапии (основная группа) и традиционного лечения (контрольная группа) на показатель $CD3^+$ у больных с ХВЗГП

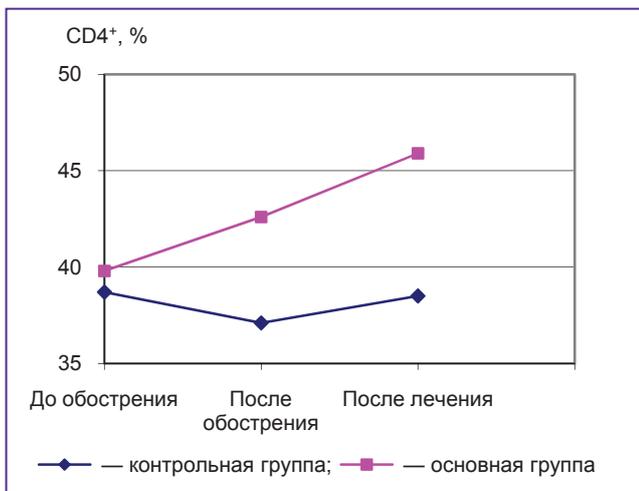


Рис. 2. Влияние озono- и бактериофаготерапии (основная группа) и традиционного лечения (контрольная группа) на показатель $CD4^+$ у больных с ХВЗГП

казатели $CD4^+$ клетки у 44% женщин, что статистически значимо ($p < 0,05$) чаще, чем после ОБФТ — у 32%.

Исходный уровень $CD8^+$ составил в основной группе $23,5 \pm 0,4\%$, в контрольной — $22,2 \pm 0,9\%$ ($p > 0,05$) и превысил принятые значения нормы (рис. 3). После клинического обострения значения оставались стабильными, что было статистически не значимым ($p > 0,05$). По окончании ОБФТ зафиксировано достоверное уменьшение количества $CD8^+$ в 1,11 раза ($p < 0,05$) по отношению к первоначальному — до $20,3 \pm 0,5\%$, что соответствует норме. В группе контроля изучаемый параметр не изменился, находясь на уровне $21,7 \pm 0,8\%$ ($p > 0,05$).

При изучении иммунорегуляторного индекса (рис. 4) выявлено, что исходно этот показатель в группах достоверно не различался ($p > 0,05$). На фоне обострения воспалительного процесса изменения его не были статистически значимыми. ОБФТ вызвала его рост на 30% ($p < 0,05$), традиционная терапия не повлекла достоверных изменений.

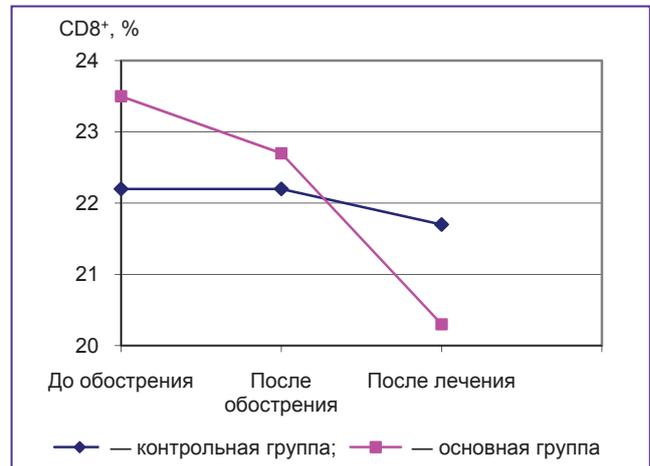


Рис. 3. Влияние озono- и бактериофаготерапии (основная группа) и традиционного лечения (контрольная группа) на показатель $CD8^+$ у больных с ХВЗГП

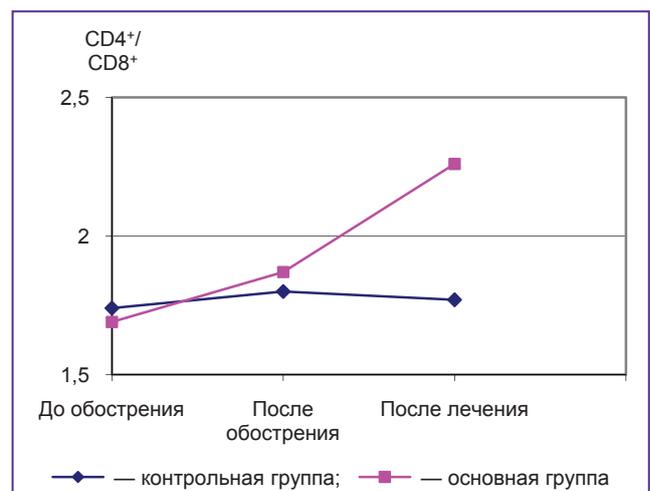


Рис. 4. Влияние озono- и бактериофаготерапии (основная группа) и традиционного лечения (контрольная группа) на показатель $CD4^+/CD8^+$ у больных с ХВЗГП

До обострения содержание IgM (табл. 2) находилось на уровне $1,25 \pm 0,02$ г/л в основной группе и $1,22 \pm 0,04$ г/л — в контрольной ($p > 0,05$) и превышало верхнюю границу лабораторной нормы ($1,15 \pm 0,06$ г/л). После обострения отмечалось увеличение его содержания: в основной группе — на 13% ($p < 0,05$), в контрольной — на 17% ($p < 0,05$). После лечения в основной группе выявлено снижение его содержания до $1,14 \pm 0,01$ г/л ($p < 0,05$), что ниже исходных значений на 10% и соответствует нормативу. В контрольной группе этот показатель имел лишь тенденцию к снижению, оставаясь больше, чем в основной группе, и выше исходного уровня и нормы ($p < 0,05$ во всех случаях).

Уровень IgA до обострения был сопоставим в обеих группах ($p > 0,05$) и соответствовал норме ($1,29 \pm 0,08$ г/л). После обострения он увеличился в обеих группах и превысил норму ($p < 0,05$ в обоих случаях). По окончании терапии обнаружено достоверное снижение уровня IgA, однако к нормативным значениям он вернулся только в основной группе, а в группе контроля оказался выше.

До начала терапии уровень IgG в обеих группах достоверно не различался ($p > 0,05$) и был выше нормальных значений ($11,5 \pm 0,5$ г/л) ($p < 0,05$). После обострения его изменения были недостоверны в обеих группах. По окончании ОБФТ отмечалось статистически значимое снижение показателя на 22% по отношению к исходному, в группе контроля он по-прежнему превышал норму ($p < 0,05$).

При исследовании уровня ЦИК у больных ХВЗПМ до начала терапии получены следующие результаты: $183,0 \pm 7,2$ ед./мл — в основной группе и $175,4 \pm 10,1$ ед./мл — в контрольной, что не имело статистически значимых различий ($p > 0,05$). После обострения отмечено сопоставимое увеличение данного показателя в обеих группах, соответственно до $254,6 \pm 18,5$ и до $269,2 \pm 19,9$ ед./мл ($p < 0,05$). После завершения лечения уровень ЦИК в основной группе снизился до $137,1 \pm 10,5$ ед./мл ($p < 0,05$), т.е. в 1,33 раза, в контрольной группе — до $200,7 \pm 14,0$ ед./мл, однако он оставался выше первоначального уровня в 1,14 раза ($p < 0,05$).

Установлено, что обострение воспалительного процесса вызвало статистически значимые изменения двух из пяти исследуемых параметров местного иммунитета (табл. 3). Увеличилось содержание во влагалищном сек-

рете ИЛ-6, МПО нейтрофилов цервикальной слизи. По окончании сравниваемых способов лечения уровень секреторного IgA возрос на 41,3% ($p < 0,05$), лизоцима — на 30% от исходного ($p < 0,05$), наблюдалось также значительное, в 2,0 раза, снижение IgG. МПО на фоне воздействия ОБФТ уменьшилась в 3,6 раза ($p < 0,05$), ИЛ-6 достиг $106,4 \pm 9,3$ пг/мл, что меньше исходного уровня на 43,8% ($p < 0,05$).

Содержание лизоцима в основной группе имело лишь тенденцию к увеличению, однако изменения были статистически не значимыми. Традиционное лечение, по нашим наблюдениям, не оказало ни позитивного, ни негативного влияния на параметры локального иммунитета — их изменения были недостоверными.

Значение нормализации иммунологических параметров на фоне озон- и бактериофаготерапии подтверждается клиническим результатом — в основной группе отсутствие рецидивов заболевания в течение 1 года было отмечено у 90%, после традиционной терапии рецидивы обострения ХВЗПМ были зафиксированы у 26% женщин.

Полученные данные совпадают с описанными эффектами озонотерапии [4, 5] и некоторых других методов лечения ХВЗПМ [6, 7]. При этом важно, что вагинальные инстилляци озонированной дистиллированной воды, т.е. вариант местной озонотерапии, име-

Таблица 2

Влияние озон- и бактериофаготерапии (основная группа) и традиционного лечения (контрольная группа) на уровень основных классов иммуноглобулинов у больных с ХВЗПМ

Показатель	Основная группа (n=50)			Контрольная группа (n=50)		
	До обострения	После обострения	После лечения	До обострения	После обострения	После лечения
IgM, г/л	$1,25 \pm 0,02$	$1,41 \pm 0,07^*$	$1,14 \pm 0,01^*$	$1,22 \pm 0,04$	$1,42 \pm 0,05^*$	$1,34 \pm 0,03^{**}$
IgA, г/л	$1,26 \pm 0,01$	$1,35 \pm 0,02^*$	$1,22 \pm 0,01$	$1,23 \pm 0,02$	$1,33 \pm 0,01^*$	$1,27 \pm 0,01^*$
IgG, г/л	$13,71 \pm 0,16$	$14,15 \pm 0,19$	$10,67 \pm 0,11^*$	$13,96 \pm 0,14$	$14,23 \pm 0,08$	$13,23 \pm 0,12^*$

* — статистически значимые различия значений с исходными, $p < 0,05$; + — контрольной и основной группы, $p < 0,05$.

Таблица 3

Влияние озон- и бактериофаготерапии (основная группа) и традиционного лечения (контрольная группа) на некоторые показатели местного иммунитета влагалища у больных с ХВЗПМ

Показатель	Основная группа (n=50)			Контрольная группа (n=50)		
	До обострения	После обострения	После лечения	До обострения	После обострения	После лечения
Лизоцим, %	$34,6 \pm 2,3$	$30,2 \pm 3,6$	$39,5 \pm 1,3^*$	$31,3 \pm 3,3$	$30,9 \pm 2,7$	$32,5 \pm 1,8$
IgA, г/л	$0,017 \pm 0,002$	$0,020 \pm 0,003$	$0,029 \pm 0,003^*$	$0,014 \pm 0,001$	$0,011 \pm 0,005$	$0,013 \pm 0,002^{**}$
IgG, г/л	$0,085 \pm 0,002$	$0,077 \pm 0,004$	$0,042 \pm 0,005^*$	$0,058 \pm 0,012$	$0,046 \pm 0,009$	$0,054 \pm 0,007$
ИЛ-6, пг/мл	$189,4 \pm 11,7$	$245,2 \pm 12,1^*$	$106,4 \pm 9,3^*$	$196,4 \pm 10,6$	$252,8 \pm 10,1^*$	$177,5 \pm 11,0^*$
МПО, нг/мл	$16,87 \pm 1,22$	$19,55 \pm 1,17$	$4,67 \pm 1,24^*$	$15,86 \pm 1,09$	$22,35 \pm 1,56$	$12,12 \pm 1,32^{**}$

* — статистическая значимость различий значений с исходными, $p < 0,05$; ** — контрольной и основной группы, $p < 0,05$.

ли выраженный системный ответ, что можно объяснить высокой всасывающей способностью влажной слизистой оболочки эпителия. Последнее обстоятельство имеет существенное значение, поскольку демонстрирует новые возможности неинвазивного применения озона.

Заключение. Динамика клинико-иммунологических показателей позволяет считать метод озон-, бактериофаготерапии патогенетически обоснованным компонентом комплексного лечения хронических воспалительных заболеваний придатков матки.

Литература

1. *Занько С.Н., Косинец А.Н., Супрун Л.Я.* Хронические воспалительные заболевания придатков матки. Витебск; 1998; 168 с.
2. *Сидорова И.С., Шешукова Н.А., Боровкова Е.И.* Принципы лечения хронического воспалительного процесса придатков матки. *Акушерство и гинекология* 2003; 5; 61—66.
3. *Курбанова Д.Ф.* Воспалительные заболевания придатков матки. М: Медицина; 2007; 85—118.
4. *Русова М.Р.* Применение озона в акушерстве и гинекологии. *Акушерство и гинекология* 2003; 4; 4—7.
5. *Качалина О.В.* Научное обоснование применения медицинского озона в комплексной профилактике и лечении воспалительных осложнений после гинекологических операций: Автореф. дис. ... канд. мед. наук; Иваново; 2000.
6. *Мотовилова Т.М.* Эффективность сочетанного применения излучения низкоинтенсивного инфракрасного лазера и бактериофаготерапии в комплексном лечении острых воспалительных заболеваний органов малого таза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук; Н. Новгород; 2005.
7. *Хамадянова А.У.* Патогенетическое обоснование использования эфферентных методов лечения при хронических сальпингоофоритах. В кн.: *Материалы VII Российского форума «Мать и дитя»*. М; 2005; с. 529—530.