

## ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ СМЕШАННОЙ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ПРОТОЗОЙНО-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В ЛЕЧЕНИЕ МЕТОДОВ ОЗОНОТЕРАПИИ

И. Э. ЛУКЬЯНОВ, проф. Ю. И. КОЗИН, проф. А. Н. БЕЛОВОЛ

*Харьковский национальный медицинский университет*

**Проанализирована динамика показателей врожденного (неспецифического) иммунитета у больных хронической смешанной урогенитальной протозойно-вирусной инфекцией в ходе их лечения стандартными методами в сочетании с общей фармакоиммунотерапией и усилителями противопротозойной терапии, комплексом оригинальных способов озонотерапии. Показано, что методы озонотерапии позволяли достигать нормализации показателей врожденного иммунитета, что подтверждалось существенной положительной клинико-лабораторной динамикой.**

*Ключевые слова: смешанная урогенитальная протозойно-вирусная инфекция, комплексное лечение, показатели врожденного иммунитета, озонотерапия.*

В последнее десятилетие актуальными проблемами по-прежнему остаются выяснение иммунопатогенеза и разработка иммунотерапии сочетанной урогенитальной инфекции, передаваемой половым путем (ИППП). Особенно это касается сочетаний протозойной (трихомоназ, гарднереллез) с участвовавшей хламидийной (67,6% случаев), уреаплазменной (53%), микоплазменной (26,2%) инфекциями и вирусами герпетической группы (вирус простого герпеса (ВПГ) — 1,2 — 29%, цитомегаловирус (ЦМВ) — 21,7%), которые изменяют реактогенность организма больных с выраженными и разноплановыми нарушениями иммунитета [1–5].

Микст-трихомонадные хронические диссеминированные воспалительные процессы урогенитального тракта поддерживаются за счет эндотобиоза патогенных микроорганизмов (хламидии, уреаплазмы, микоплазмы и др.) и вирусов, что вызывает еще более значимые и трудно интерпретируемые расстройства иммунологического статуса организма больных [6–9].

Наблюдается увеличение удельного веса урогенитального трихомоназа, который восходящим путем поражает и верхние отделы мочеполовых органов, приводя в 50% случаев ко вторичному бесплодию [3, 5, 6], среди других венерических болезней: в США — до 30%, в России — до 41,1%, в Украине — до 51,5%.

Причинами такой восходящей антиперистальтической диссеминации при микст-урогенитальной инфекции являются метаболические нарушения поверхностных клеточных и плазматических мембран с изменением их проницаемости и транспорта электролитов, нарушением ионного баланса и снижением окислительно-восстановительного потенциала, тканевой дистрофией, а также микроциркуляторными расстройствами [10, 11].

Несомненно, важную роль играют также дистрофические и пролиферативные изменения эпителия со множественными микроэрозиями и вторичными склеротическими процессами, протекающие на фоне сниженной или потерянной чувствительности к этиотропным медикаментозным препаратам [7, 12, 13]. Все эти изменения сочетанного воздействия на организм больных простейших, микробных и вирусных агентов могут объясняться не только установленными нами значительными нарушениями антиоксидантной системы, но и возможными нарушениями функции клеточных и гуморальных факторов врожденного (неспецифического) иммунитета.

Объем и характер предлагаемой фармакологической иммунотерапии в комбинации с утвержденными стандартами лечения наиболее распространенных ИППП не гарантируют однозначно положительных результатов избавления от разноплановых нарушений иммунитета, что позволяло бы ликвидировать входящую в ассоциацию патогенную протозойно-микробную флору и дезактивировать сопутствующую вирусную инфекцию [14–20].

Установлено, что такая возможность появляется при включении в комплексную терапию стандартизируемых оригинальных методов озонотерапии. Метаболизмодифицирующие эффекты озона зависят от использованной концентрации и объясняются ролью свободных радикалов, внезапно и кратко повышающих  $H_2O_2$  в цитоплазме клеток крови с активацией ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B. Последний, обеспечивая экспрессию некоторых генов, повышает синтез цитокинов (интерферонов, интерлейкинов и фактора некроза опухоли), белков острой фазы, эритропоэтинов, адгезионных молекул клеток, т. е. генерация перекисей является решающей в активации как имму-

нологического (через активацию фактора NF-kB), так и биохимического (гексозо-монофосфатный шунт) механизмов. Дозированные концентрации вводимого в кровь озона определяют ориентацию обменных процессов гормонально-вегетативного и иммунного статуса организма [21–24]. При этом, как правило, отмечается достоверное повышение фагоцитарной активности иммунокомпетентных клеток за счет сокращения во времени первого этапа фагоцитоза, выраженностью границ перехода между его стадиями и наличием третьего этапа. При активации озоном нейтрофилов, обусловленной метаболическим «респираторным взрывом», происходит индукция цитокинового каскада. Цитокины как продукты секреции макрофагов (лимфоцитов и моноцитов) рассматриваются в качестве самостоятельных гуморальных факторов неспецифической системы резистентности, а также компонентов приобретенного клеточного и гуморального иммунитета [24–27].

Цель проведенного нами исследования – сравнительный анализ динамики клеточных и гуморальных показателей врожденного иммунитета при лечении смешанной урогенитальной протозойно-вирусной инфекции мочеполовых органов по общепринятым стандартам и с включением оригинальных методов озонотерапии.

Изучение динамики основных показателей клеточных и гуморальных факторов врожденного (неспецифического) иммунитета проведено нами у 166 пациентов (половых партнеров), обратившихся в Харьковский лечебно-диагностический центр «ДНК» и медицинский центр «Экомед» в период с 2007 по 2012 г. Средний возраст пациентов составил  $28 \pm 2$  года. Сочетанная урогенитальная протозойно-вирусная инфекция (трихомонады, гарднереллы, хламидии, уреоплазмы или микоплазмы, ВПГ, ЦМВ и вирус Эпштейн – Барра) с осложненным течением комплексно диагностирована (полимеразно-цепная реакция, бактериология и иммуноферментный анализ) у 141 (100,0%) больного. Исследования выполнялись в четырех репрезентативных сравнимых группах: I группа – 76 (53,9%) больных, лечение которых проводилось с добавлением к традиционной терапии комплекса оригинальных способов озонотерапии, II группа – 42 (29,8%) больных, лечившихся с добавлением к традиционной терапии фармакологической иммунотерапии и усилителей противопротозойной терапии, III группа – 23 (16,3%) больных, лечившихся согласно рекомендациям ВОЗ и национальным стандартам лечения. Контрольную, IV группу, без инфекционной и патологии иммунной системы составили 25 практически здоровых лиц.

В I клинической группе традиционная стандартизованная терапия усиливалась включением комплекса методов озонотерапии. При этом учитывались не только бактерицидное (нарушение озоном целостности оболочек бактериальных клеток) и противовирусное (окисление «вирусного шипа» и инактивация фермента – обратной

транскриптазы), но и противовоспалительное (окисление арахидоновой кислоты) местное действие озона. Озон и продукты озонолиза (пероксида и озонида) вследствие индукции низких концентраций перекисей оказывают на организм и системное воздействие: происходит активация эритроцитарного и энергетического обмена, улучшаются реологические свойства крови, отличаются модуляция окислительно-восстановительного гомеостаза, иммуномодуляция и активация антиоксидантной системы с выраженным противогамоксическим и дезинтоксикационным эффектом.

Все представленные эффекты озонотерапии были выявлены при ее разработке, клиническом внедрении в лечебный процесс наблюдаемых нами больных и оформлены патентами [28–33].

У больных II группы общепринятая комплексная стандартизованная терапия дополнялась иммунокорректорами (альфарекин 1 млн МЕ внутримышечно через день с чередованием свеч «Виферон» или «Генферон» по 1 млн МЕ № 10 ректально), а противопротозойная терапия – средствами с противопаразитарным действием (альбендазол и мебендазол) [34, 35].

Оценка динамики показателей врожденного (неспецифического) иммунитета включала изучение клеточных факторов: нейтрофилов, определяемых по тестам спонтанного восстановления нитросинего тетразолия (НСТ<sub>спон.</sub>) и стимулированного (НСТ<sub>стим.</sub>), неферментативным лизосомальным катионным белкам (лизосомально-катионный тест – ЛКТ), активности фермента миелопероксидазы в нейтрофилах, оцениваемой по среднему цитохимическому коэффициенту (СЦК), фагоцитарного показателя (ФП), фагоцитарного числа (ФЧ) и показателя завершенности фагоцитоза (ПЗФ); естественных (натуральных) киллеров CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> (NK-клетки) и незрелых В-клеток «ноль» CD3<sup>-</sup>HLA-DR<sup>+</sup> (К-клеток). Гуморальные факторы оценивались по белку и его фракциям, С-реактивному белку («СРБ-латекс-тест»), компонентам системы комплемента C<sub>3</sub> и C<sub>4</sub>, уровню титра лизоцима (ТЛ), иммуноглобулинам классов А, М, G в сыворотке крови (IgM, IgG, IgA), циркулирующим иммунным комплексам (ЦИК).

Функциональное состояние нейтрофилов изучалось путем определения общей кислород-зависимой бактерицидности нейтрофилов периферической крови в тестах восстановления НСТ<sub>спон.</sub> или НСТ<sub>стим.</sub> после добавления взвеси зимована (250 мкг/мл) или декотранта сульфата (300 мкг/мл). Учет результатов реакции проводился при подсчете 100 нейтрофилов с вычислением по 4-балльной системе процента клеток, содержащих включения гранул восстановленного НСТ до гранул нерастворимого диформаза. По формуле Астальди – Верга вычисляли СЦК и по соотношению процента клеток в НСТ<sub>стим.</sub>-тесте к проценту их в НСТ<sub>спон.</sub> вычисляли индекс стимуляции (ИС). Нормой считали НСТ<sub>спон.</sub> –  $9,34 \pm 0,4\%$ , а СЦК, или индекс активности нейтрофилов

(ИАН), —  $0,12 \pm 0,011$  у. е., для НСТ<sub>стим.</sub> —  $60 \pm 20$  % и ИС —  $0,98 \pm 0,12$  у. е.

Тяжесть заболевания и динамику воспалительного процесса оценивали по содержанию в цитоплазме нейтрофилов, окрашенных бронфеноловым синим неферментивных лизосомальных катионных белков (ЛКТ). Результаты данного теста характеризуют активность кислороднезависимых микробицидных систем фагоцита, что в норме составляет  $84,1 \pm 2,5$  %, или  $1,6 \pm 0,1$  у. е.

Способность гранулоцитов к внутриклеточному разрушению токсичных перекиси водорода устанавливалась по активности фермента миелопероксидазы в нейтрофилах по методу Грэхема — Кнолля. Норма СЦК —  $2,56 \pm 0,033$  у. е.

Фагоцитарную активность полиморфноядерных лейкоцитов и клеток ретикулоэндотелия изучали по методике Е. Ф. Чернушенко и Л. С. Когосовой [36]. Просматривая под микроскопом 100 лейкоцитов (нейтрофилов), определяли ФЧ — среднее число микробов, поглощенных одним активным нейтрофилом, и ФП — процент нейтрофилов из числа сосчитанных, которые содержали поглощенные микробные клетки. Для оценки переваривающей функции определяли ПЗФ по процентному соотношению общего количества (переваренных и непереваренных) микробов. Норма для здоровых лиц: ФП =  $56 \pm 4,62$  %, ФЧ =  $12,8 \pm 1,4$  и ПЗФ =  $39 \pm 2,8$  %.

Самостоятельная субпопуляция незрелых форм В-клеток, или макрофагов, не имеющих маркеров ни Т-, ни В-клеток и составляющих 40–50 % клеток костного мозга и 1,5–2,5 % клеток крови, называются клетками «ноль», или К-клетками (CD3<sup>-</sup>HLA-DR<sup>+</sup>). Их разновидность — НК-клетки (нормальные, естественные или натуральные киллеры CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), не содержащие рецепторов к Fc-фрагменту и C<sub>3</sub>-компоненту комплемента, они обладают также высокой цитотоксической активностью за счет адсорбированных антител и активируются Fc-фрагментами антител IgG. Количество этих клеток увеличивается при наличии опухолевых клеток и вирусов. Содержание НК-клеток определяли фенотипированием лимфоцитов в тестах розеткообразования с частицами, покрытыми моноклональными антителами (МАТ) к CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, а также к HLA-DR<sup>+</sup>-антигенам на В-лимфоцитах и активированных Т-клетках. Нормальным считали содержание НК-клеток от 6 до 20 %, или  $12,3 \pm 2,7 \times 10^9$ /л, и К-клеток — 8–20 %, или  $12,6 \pm 2,5 \times 10^9$ /л [5, 37].

Гуморальное звено врожденного иммунитета у наблюдаемых больных оценивалось по титрам компонентов системы комплемента (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), содержанию лизоцима (фермента мурамидазы), белковым фракциям сыворотки крови, уровню С-реактивного белка, уровню иммуноглобулинов и уровню высокомолекулярных ЦИК.

Общий белок сыворотки крови по биуретовой реакции и белковые фракции методом электрофореза устанавливали по общепринятым методикам.

С-реактивный белок в сыворотке крови определяли СБР-латекс-тестом («Эколаб», Россия).

Компоненты системы комплемента в сыворотке крови изучали турбодиметрическим методом с использованием реактивов фирмы «Орион Диагностика» (Финляндия).

Низкомолекулярные белки лизоцимы, синтезируемые макрофагами и молодыми нейтрофилоцитами, имеют постоянную концентрацию в плазме  $8,5 \pm 1,4$  мкг/мл, а в сыворотке крови ТЛ зависит от возраста обследуемого (у лиц молодого и среднего возраста он составляет 3,7–3,8 мкг/мл). При повышении концентрации ТЛ в два-три раза проявляется выраженное бактерицидное и бактериостатическое действие на многие виды бактерий. Исследование активности лизоцима также проводилось турбодиметрическим методом [36, 38].

Для определения иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови использовался стандартный метод простой радиальной иммунодиффузии по G. Mancini et al. [цит. по 36].

ЦИК устанавливали традиционно методом преципитации в полиэтиленгликоле (ПЭГ) по методу, предложенному Ю. А. Гриневичем и А. Н. Алферовым [39].

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы Microsoft Excel 97 с минимальной достоверностью различий 95 % при  $p < 0,05$ . Для оценки достоверности различий показателей между группами использовали непарный *t*-критерий Стьюдента.

Сравнительная оценка клинико-лабораторных показателей до и после курсового лечения 14 пациента с хронической сочетанной протозойно-бактериально-вирусной урогенитальной инфекцией наглядно показывает, что наиболее результативным оказалось лечение больных I группы. Несколько менее выраженным положительным эффектом завершился курс комплексного лечения во II группе больных (с индукторами интерферонов, иммунокорректорами и усилителями противопрозоной терапии). Наименее удовлетворительные и нестойкие клинико-лабораторные показатели как общих (по степени распространенности), так и местных проявлений с нарушением сперматогенеза и детородной функции отмечены у больных III клинической группы (стандартизованная терапия ВОЗ [15], приказ МЗ Украины от 07.06.2004 г. № 286 и Протоколы предоставления медицинской помощи..., код МКБ 10.A590; A63; A56; A54 Харьковской облгосадминистрации и Главного управления здравоохранения (приказ от 06.07.2009 г. № 436)). Причину клинико-лабораторных изменений мы попытались выяснить при изучении динамики показателей как врожденного, так и приобретенного иммунитета в ходе проводимого лечения во всех трех группах. Показатели сравнивались с региональной нормой, установленной при иммунологическом обследовании лиц контрольной (IV) группы (абактериальный застойно-конгестивный простатит с синдромом тазовой боли у мужчин,

синдром тазовой боли, обусловленный остеохондрозом и дискозом в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, у женщин).

Динамика гуморального звена неспецифического (врожденного) иммунитета оценивалась нами, прежде всего, по динамике общего белка и его фракций, С-реактивного белка, комплемента и лизоцима (мурамидазы), иммуноглобулинов основных классов А, М, G ЦИК (табл. 1). При сравнении приведенных показателей в группе контроля и у 141 инфицированного больного до начала лечения установлены негативные изменения практически всех гуморальных факторов. В то же время достоверно значимыми были уменьшение альбуминовой и повышение  $\gamma$ -глобулиновой белковых фракций. Значительно возрастали С-реактивный белок и ТЛ (мурамидазы) с достоверным отклонением от нормы. Незначительное снижение уровня общего белка характеризовалось увеличением с 38,3 до 49,9% фракций глобулинов, в основном за счет увеличения  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулиновых фракций с 25,4 до 39,2%. Несколько увеличивалось содержание основных компонентов комплемента из фракции  $\beta_1$ -глобулинов  $C_3$  и  $C_4$ , реагирующих в комплексной последовательности в процессе активации всей системы.

Отмечалось некоторое повышение средних статистических показателей всех классов имму-

ноглобулинов, наиболее значимое для IgG, что находится в прямой зависимости от увеличения количества высокомолекулярных ЦИК.

В результате проведенного лечения показатели гуморального звена неспецифического иммунитета имели положительную динамику, наиболее выраженную при включении в лечебный процесс комплекса озонотерапии. Увеличение содержания общего белка сочеталось с нормализацией его фракций и существенным снижением С-реактивного белка и ТЛ. Уменьшились активность комплемента и содержание IgA и IgM при увеличении IgG, что указывало на снижение воспалительной реакции. Нормализовалось содержание высокомолекулярных ЦИК. Суммарная оценка динамики гуморальных факторов врожденного иммунитета свидетельствовала о целесообразности и эффективности включения в комплексное лечение урогенитальных микст-инфекций иммуно- и озонотерапии.

Активность клеточных факторов врожденного иммунитета также существенно снижалась при хронической микст-инфекции (табл. 2). Само наличие сочетанной хронической урогенитальной протозойно-бактериально-вирусной инфекции приводило к значимому повышению базисной (спонтанной) ферментативной активности нейтрофильных гранулоцитов, что отражало их

Таблица 1

**Показатели гуморального звена врожденного (неспецифического) иммунитета при лечении сочетанной урогенитальной протозойно-вирусной инфекции**

Показатели активности гуморальных факторов врожденного иммунитета	Норма (M $\pm$ m), IV группа, n = 25	До лечения, n = 141	Показатели к концу курса проведенного лечения (сыворотка крови)		
			I группа, n = 76	II группа, n = 42	III группа, n = 23
Общий белок, г/л	74 $\pm$ 8,1	65 $\pm$ 2,2	73,6 $\pm$ 4,2	71,4 $\pm$ 4,8	69,2 $\pm$ 3,7
Фракции белка — альбумины, %	61,7 $\pm$ 2,3	50,1 $\pm$ 2,2*	61,4 $\pm$ 2,6**	57,6 $\pm$ 3,7	54,2 $\pm$ 3,4
$\alpha_1$ -глобулины, %	4,2 $\pm$ 0,7	3,4 $\pm$ 0,8	4,1 $\pm$ 0,5	3,9 $\pm$ 0,9	3,6 $\pm$ 0,6
$\alpha_2$ -глобулины, %	8,7 $\pm$ 1,3	7,3 $\pm$ 1,5	8,5 $\pm$ 1,5	8,2 $\pm$ 1,4	7,8 $\pm$ 1,2
$\beta$ -глобулины, %	9,9 $\pm$ 1,9	12,9 $\pm$ 2,7	10,2 $\pm$ 1,8	10,9 $\pm$ 2,1	13,2 $\pm$ 2,5
$\gamma$ -глобулины, %	15,5 $\pm$ 2,1	26,3 $\pm$ 3,2*	15,7 $\pm$ 2,05**	19,4 $\pm$ 2,9	21,2 $\pm$ 3,4
С-реактивный белок, мг/л	5 $\pm$ 0,5	27 $\pm$ 6,0*	5,8 $\pm$ 2,1**	8,2 $\pm$ 2,7**	10,8 $\pm$ 4,2*
Комплемент $C_3$ , г/л	1,21 $\pm$ 0,32	1,02 $\pm$ 0,21	1,26 $\pm$ 0,27	1,18 $\pm$ 0,51	1,08 $\pm$ 0,32
Комплемент $C_4$ , г/л	0,35 $\pm$ 0,17	0,28 $\pm$ 0,12	0,37 $\pm$ 0,13	0,34 $\pm$ 0,14	0,31 $\pm$ 0,15
Титр лизоцима, мкг/мл	3,74 $\pm$ 0,03	1,03 $\pm$ 0,14*	3,8 $\pm$ 0,12****	3,27 $\pm$ 0,35**	2,42 $\pm$ 0,46**
IgA, г/л	2,54 $\pm$ 0,62	2,89 $\pm$ 0,38	1,23 $\pm$ 0,17***	2,14 $\pm$ 0,28	2,32 $\pm$ 0,32
IgM, г/л	1,47 $\pm$ 0,43	1,68 $\pm$ 0,32	1,21 $\pm$ 0,12	1,48 $\pm$ 0,19	1,92 $\pm$ 0,48
IgG, г/л	12,1 $\pm$ 2,35	12,98 $\pm$ 1,88	16,24 $\pm$ 2,61	15,36 $\pm$ 2,75	12,83 $\pm$ 2,34
Высокомолекулярные ЦИК, отн. ед.	31,4 $\pm$ 9,6	39,6 $\pm$ 8,3	30,0 $\pm$ 6,7	32,5 $\pm$ 7,9	35,2 $\pm$ 12,4

\* Различия достоверны по сравнению с нормальными показателями неинфицированных пациентов ( $p < 0,05$ );

\*\* с показателями в группах до лечения ( $p < 0,05$ );

\*\*\* с показателями при различных видах лечения ( $p < 0,05$ ). То же в табл. 2.



антигенную перегруженность с одновременным снижением коэффициента стимуляции хемилюминесценции нейтрофилов, подтверждающим уменьшение резервного потенциала фагоцитирующих клеток. Снижение активности среднестатистических показателей мононуклеарно-фагоцитирующей системы у данного контингента больных проявилось в уменьшении содержания в нейтрофилах лизосомального катионного белка, повышении активности нейтрофилов, разрушающего внутриклеточную токсическую перекись водорода фермента миелопероксидазы, снижении всех показателей активности фагоцитоза (ФП, ФЧ и ПЗФ). В периферической крови повышается количество незрелых форм В-клеток, которые отличаются высокой цитотоксической активностью вследствие взаимодействия с **Fc-фрагментами антител IgG**, адсорбированных клетками-мишенями (пораженных вирусами или с **опухолевым перерождением**). Параллельно отмечено повышение субпопуляции истинных натуральных киллеров (НК-клеток), содержащих рецепторы к Fc-фрагменту и C<sub>3</sub>-компоненту комплемента. Цитотоксическая активность НК-клеток наблюдается при отсутствии сенсibilизированных лимфоцитов, что характерно для реакций истинного клеточного иммунитета. Цитолиз усиливается при наличии

на клетках-мишенях C<sub>3</sub>-компонента или антител, адсорбированных на рецепторах к Fc-фрагментам.

В результате проведенного во всех трех обследуемых клинических группах разнопланового лечения у больных с микст-инфекцией отмечены изменения показателей неспецифического клеточного иммунитета (табл. 2). При этом, если после стандартного комплексного лечения, а также после иммунотерапии и усилителей противопаразитарной терапии большинство среднестатистических показателей отличалось лишь положительной динамикой, то после курсов комплексной озонотерапии подавляющее большинство клеточных факторов врожденного иммунитета стало достоверно значимым. Существенно нормализовались показатели активности нейтрофильных гранулоцитов по НСТ<sub>спон.</sub>- и НСТ<sub>стим.</sub>-тестам, ЛКТ и СЦК по активности миелопероксидазы. Заметно улучшилась функция иммунокомпетентных клеток, участвующих в иммунной реакции клеточного характера (Т-лимфоцитов и **нейтрофильных лейкоцитов**). Это особенно выражено в отношении восстановления антигенраспознавательной способности лимфоцитов и **улучшении всех показателей фагоцитарной активности нейтрофилов (ФП, ФЧ, ПЗФ)**. Нормализовались показатели истинного клеточного иммунитета CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>

Таблица 2

**Показатели клеточного звена врожденного (неспецифического) иммунитета при лечении сочетанной урогенитальной протозойно-вирусной инфекции**

Показатели активности клеточных факторов врожденного иммунитета	Норма (M±m), IV группа, n = 25	До лечения, n = 141	Показатели к концу курса проведенного лечения (сыворотка крови)		
			I группа, n = 76	II группа, n = 42	III группа, n = 23
НСТ <sub>спон.</sub> -тест, у. е.	0,12±0,01	0,16±0,02	0,11±0,02	0,14±0,06	0,18±0,05
НСТ <sub>спон.</sub> -тест, %	9,34±0,4	16,4±1,08*	10,24±0,25**; ***	15,1±0,87*	18,8±1,37*
НСТ <sub>стим.</sub> -тест, у. е.	0,98±0,12	0,78±0,08	1,32±0,14**	0,97±0,12	0,92±0,13
НСТ <sub>стим.</sub> -тест, %	62±9,4	28,7±5,2*	68,6±6,3**; ***	37,9±5,46	29,4±6,15*
Лизосомально-катионный тест, у. е.	1,6±0,1	1,23±0,25	1,67±0,32	1,49±0,35	1,34±0,43
Лизосомально-катионный тест, %	84,1±2,5	75,8±2,78	85,3±1,95**	82,3±1,89	79,2±2,68
Активность миелопероксидазы СЦК, у. е.	2,56±0,033	10,3±0,12*	2,54±0,042**; ***	2,17±0,094**	1,87±0,135***
Фагоцитарный показатель, %	56,2±4,62	31,6±2,7*	69,8±3,45**; ***	54,8±5,07**	48,7±3,87**
Фагоцитарное число, абс.	12,8±1,4	10,9±1,95	21,6±2,62*; **; ***	13,2±1,97	11,9±2,43
Показатель завершенности фагоцитоза, %	39±2,8	31,7±3,06	43,5±5,2	38,7±5,6	35,4±7,2
К-клетки CD3 <sup>-</sup> HLA-DR <sup>+</sup> , %	14,2±2,8	25,4±3,25	13,8±2,53**	19,47±3,14	22,31±3,76
К-клетки CD3 <sup>-</sup> HLA-DR <sup>+</sup> , ×10 <sup>9</sup> /л	12,6±2,42	16,9±3,11	10,13±2,29	13,12±2,78	14,7±3,84
НК-клетки CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , %	15,6±2,65	22,3±3,47	16,2±3,12	20,43±3,65	21,26±4,21
НК-клетки CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , ×10 <sup>9</sup> /л	12,3±2,35	15,6±2,76	11,82±2,67	12,9±3,23	14,3±3,48

и CD3-HLA-DR<sup>+</sup>, что указывало на эффективное купирование воспалительного процесса и ликвидацию патогенной урогенитальной микст-инфекции.

Таким образом, в результате выполненного исследования основных звеньев неспецифического (врожденного) иммунитета при лечении хронической сочетанной урогенитальной протозойно-микробно-вирусной инфекции обнаружено значительное нарушение гуморальных и клеточных факторов, проявляющееся как в снижении, так и в неблагоприятном повышении большинства изученных показателей. Комплексное стандартное лечение, проводимое согласно рекомендациям ВОЗ и МЗ Украины, не позволяет достичь значимого и стабильного улучшения факторов неспецифического иммунитета, что нередко приводит к хронизации воспаления и дальнейшей диссеминации микст-инфекции. Медикаментозная

иммунокорректирующая терапия из-за отсутствия необходимых знаний об иммунопатологических процессах при сочетанной инфекции и недостатка лекарственных средств для селективного воздействия на определенные звенья иммунокомпетентных систем организма больных, как показали наши исследования, лишь незначительно повышает эффективность лечения микст-инфекций и требует подключения физико-химических стандартизованных методов иммунокоррекции. Включение в комплексное лечение хронической сочетанной урогенитальной инфекции разноплановых методов озонотерапии позволяет не только получить наиболее выраженный и стойкий положительный клинико-лабораторный результат, но и добиться существенного улучшения и даже нормализации основных гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета.

#### Список литературы

1. Шабалин А. Р. Коррекция нарушений иммунного статуса у больных урогенитальной герпес-вирусной инфекцией в сочетании с хламидиозом, уреоплазмозом и трихомониазом: дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук / А. Р. Шабалин; Курский гос. мед. ун-т.— Курск, 2006.— 222 с.
2. Люк Т. А. Особливості мікробіоценозу піхви та імунно-ендокринного гомеостазу у жінок репродуктивного віку з хронічною трихомонадно-хламідійною інфекцією: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Т. А. Люк; Ін-т педіатрії акушерства та гінекології АМН України.— К., 2004.— 22 с.
3. Зайнетдинова Л. Ф. Трубно-перитонеальное бесплодие, ассоциированное с актуальными генитальными инфекциями: патогенез, клинико-иммунологическая характеристика, диагностика и лечение: дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук / Л. Ф. Зайнетдинова; Челябинская гос. мед. академия.— Челябинск, 2010.— 32 с.
4. Никитенко И. Н. Лечение трихомонадно-бактериальной инфекции с учетом клинико-эпидемиологических особенностей, состава микробных ассоциаций, морфологии возбудителей и показателей иммунитета: дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / И. Н. Никитенко; Ин-т дерматологии и венерологии АМНУ.— Харьков, 2005.— 139 с.
5. Апчел А. В. Клинико-иммунологические особенности хронического трихомониаза у мужчин: дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / А. В. Апчел; ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова».— СПб., 2010.— 100 с.
6. Романкова О. І. Діагностика і лікування сечостатевого трихомоніазу у жінок з урахуванням показників піхвового середовища та клінічного перебігу захворювання: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / О. І. Романкова; НМУ ім. О. О. Богомольця.— К., 2005.— 19 с.
7. Инфекции, передаваемые половым путем: практ. руково / Ю. К. Скрипкин, Г. Я. Шарапова, А. А. Кубанова, Г. Д. Селицкий.— М.: Медпресс, 1999.— 364 с.
8. Anaerobic microflora of the cervix in healthy women / S. Corbach, K. Menda, H. Thadepalli, L. Keith // Am. J. Obstet Gynecol.— 1973.— Vol. 117.— P. 1053–1055.
9. Clinical and micro-biological aspects of Trichomonas vaginalis / D. Petrin, K. Delgaty, R. Bhatt, G. Garber // J. Clin. Microbiol. Rev.— 1998.— Vol. 11 (2).— P. 300–317.
10. Васильев М. М. Особенности клиники мочевого трихомониаза, совершенствование диагностики и лечения (клинико-экспериментальное исследование): автореф. на соискание учен. степени дис. д-ра мед. наук / М. М. Васильев.— М., 1990.— 28 с.
11. Васильев М. М. Лечение больных урогенитальным трихомониазом / М. М. Васильев, Е. Ю. Рассейкина // ЗППП.— 1997.— № 2.— С. 47–49.
12. Козлова В. И. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий / В. И. Козлова, А. П. Пухнер.— М., 1995.— С. 238–261.
13. Дмитриев Г. А. Наиболее распространенные урогенитальные инфекции: диагностика и терапия / Г. А. Дмитриев // Consilium medicum.— 2003.— № 7 (5).— С. 3–11.
14. Аквобян В. А. Основные принципы и национальные стандарты лечения наиболее распространенных ИППП. Требования ВОЗ / В. А. Аквобян // Рабочее совещание дерматовенерологов и акушеров-гинекологов «Современные методы диагностики, терапии и профилактики ИППП и других урогенитальных инфекций».— М., 1999.— С. 8–10.
15. Земсков А. М. Комбинированная иммунокоррекция / А. М. Земсков, А. В. Караулов, В. М. Земсков.— М.: Наука, 1994.— 260 с.
16. Земсков В. М. Особенности коррекции иммунологических расстройств при различных патологических состояниях / В. М. Земсков, А. М. Земсков, В. И. Золотов // Успехи современной биологии.— 1993.— № 4.— С. 433–441.
17. Земсков В. М. Принципы дифференцированной иммунокоррекции / В. М. Земсков, А. М. Земсков // Иммунология.— 1996.— № 3.— С. 4–6.

18. *Dittmar F. W.* Therapy of adnexitis — enhancement of the basic antibiotic therapy with hydrolytic enzymes / F. W. Dittmar, E. R. Weissenbacher // *International J. of Experim. and Clin. Chemotherapy.*— 1992.— Vol. 5, № 2.— P. 73–81.
19. *Wald A.* New therapies and prevention strategies for genital herpes / A. Wald // *Clin. Infect. Dis.*— 1999.— Vol. 28 (Suppl 1).— P. 4–13.
20. Evaluation of antioxidant healing formulations in topical therapy of experimental cutaneous and genital herpes simplex virus infections / J. Sheridan, E. Kern, A. Martin, A. Booth // *Antiviral Res.*— 1997.— Vol. 36, № 3.— P. 157–166.
21. *Масленников О. В.* Практическая озонотерапия: учеб. пособ. / О. В. Масленников, К. Н. Конторщикова.— Н. Новгород: Вектор-Тис, 2003.— С. 5–8.
22. *Тондій Л. Д.* Основні принципи та методи озонотерапії в медицині: посіб. для лікарів / Л. Д. Тондій, В. В. Ганічев, Ю. І. Козін.— Х., 2001.— 100 с.
23. *Козин Ю. И.* Озонотерапия в лечении урологической инфекции / Ю. И. Козин, С. М. Колупаев // *Актуальные проблемы детской урологии: матер. VIII Междунар. конф. урологов.*— Х., 2000.— С. 384–387.
24. *Алехина С. П.* Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты / С. П. Алехина, Т. Г. Щербатюк.— Н. Новгород: Литера, 2003.— С. 75–90.
25. Озонотерапия в неврологии / А. В. Густов, С. А. Котов, К. Н. Конторщикова, Ю. П. Потехина.— 2-е изд.— Н. Новгород: Литера, 2001.— С. 11–27.
26. *Козин Ю. И.* Озонотерапия в комплексном лечении урогенитальной инфекции / Ю. И. Козин, Н. В. Жукова, М. Б. Хильченко // *Экология и здоровье человека. Охрана водного и воздушного бассейнов. Утилизация отходов: сб. научн. тр. XI Междунар. науч.-техн. конф.: в 4 т.— Бердянск, 2003.— Т. 1: Медико-экологические проблемы здоровья человека.*— С. 124–181.
27. *Дранник Г. Н.* Актуальные вопросы иммунопрофилактики и иммунокоррекции / Г. Н. Дранник // *Здоров'я України.*— 2013.— № 9 (310).— С. 26–29.
28. Пат. 8550 у UA Україна, МПК7 А 61 М 1/00. Спосіб проведення великої аутогемоозонотерапії / Ю. І. Козін, В. В. Ганічев, Н. В. Ромасько; ТОВ «Ін-т озонотерапії і медобладнання».— 20041210978; заявл. 30.12.2004; опубл. 15.08.2005; Бюл. № 8.— 6 с.
29. Пат. 38028 у UA, МПК8 А 61 Р 15/00, А 61 М 31/00. Спосіб лікування жіночого безпліддя / Ю. І. Козін; ДУ «Ін-т заг. та не відклад. хірургії НАМН України».— 200805516; Заявл. 29.04.2008; Опубл. 25.12.2008; Бюл. № 24.— 6 с.
30. Пат. 39601 у UA, МПК9 А 61 К 33/00. Спосіб лікування простатиту / Ю. І. Козін; ДУ «Ін-т заг. та не відклад. хірургії НАМН України».— 200805751; Заявл. 05.05.2008; Опубл. 10.03.2009; Бюл. № 5.— 4 с.
31. Пат. 54447 у UA, МПК9 А 61 К 33/00. Спосіб лікування протозойно-бактеріальних уретропростатитів / Ю. І. Козін, І. Е. Лук'янов; ДУ «Ін-т заг. та не відклад. хірургії НАМН України».— 201005310; Заявл. 30.04.2010; Опубл. 10.11.2010; Бюл. № 21.— 6 с.
32. Пат. 61201 у UA, МПК9 А 61 В 17/00, А 61 Р 13/10, А 61 К 31/01. Спосіб лікування хронічних форм циститу / Ю. І. Козін, І. Е. Лук'янов; ДУ «Ін-т заг. та не відклад. хірургії НАМН України».— 201015778; Заявл. 27.12.2010; Опубл. 11.07.2011; Бюл. № 13.— 4 с.
33. Пат. 63832 у UA, МПК9 А 61 N 5/067, А 61 N 2/00. Спосіб лікування сексуальних розладів при хронічному простатиті / Ю. І. Козін; ДУ «Ін-т заг. та не відклад. хірургії НАМН України».— 201102677; Заявл. 09.03.2011; Опубл. 25.10.2011; Бюл. № 20.— 6 с.
34. Пат. 5477 у UA, МПК7 А 61 К 31/00, 47/00. Спосіб лікування хворих на урогенітальний трихомоніаз / І. Е. Лук'янов, У. Е. Лук'янов.— 20040804864; Заявл. 21.06.2004 р.; Опубл. 15.03.2005; Бюл. № 3, 2005 р.— 2 с.
35. Пат. 5478 у UA, МПК7 А 61 К 31/00, 47/00. Спосіб лікування хворих на урогенітальний трихомоніаз / І. Е. Лук'янов, У. Е. Лук'янов.— 20040604866; Заявл. 21.06.2004 р.; Опубл. 15.03.2005; Бюл. № 3, 2005 р.— 2 с.
36. *Чернушенко Е. Ф.* Иммунологические исследования в клинике / Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова.— К.: Здоровье, 1978.— С. 13–48.
37. *Вершигора А. Е.* Основы иммунологии: руководство.— 2-е изд., испр. и доп. / А. Е. Вершигора.— К.: Вища школа, 1980.— 504 с.
38. *Меньшиков В. В.* Лабораторные методы исследования в клинике / В. В. Меньшиков.— М.: Медицина, 1987.— 365 с.
39. *Гриневиц Ю. А.* Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных / Ю. А. Гриневиц, А. Н. Алферов // *Лабор. дело.*— 1981.— № 8.— С. 493–496.

## ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ УРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ЗМІШАНУ УРОГЕНІТАЛЬНУ ПРОТОЗОЙНО-ВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ ПРИ ВКЛЮЧЕННІ В ЛІКУВАННЯ МЕТОДІВ ОЗОНОТЕРАПІЇ

І. Е. ЛУК'ЯНОВ, Ю. І. КОЗІН, О. М. БІЛОВОЛ

Проаналізовано динаміку показників уродженого (неспецифічного) імунітету у хворих на хронічну змішану урогенітальну протозойно-вірусну інфекцію в ході їх лікування стандартними методами у поєднанні із загальною фармакоімунотерапією і підсилювачами протипротозойної терапії, комплексом оригінальних способів озонотерапії. Показано, що методи озонотерапії дозволяли досягати нормалізації показників уродженого імунітету, що підтверджується істотною позитивною клініко-лабораторною динамікою.

*Ключові слова: змішана уrogenітальна протозойно-вірусна інфекція, комплексне лікування, показники вродженого імунітету, озонотерапія.*

**THE CHANGES IN INDICATORS OF CONGENITAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH MIXED UROGENITAL PROTOZOAN VIRAL INFECTION WHEN OZONE THERAPY IS APPLIED**

I. E. LUKYANOV, Yu. I. KOZIN, A. N. BELOVOL

The changes in congenital (non-specific) immunity in patients with chronic urogenital mixed protozoan viral infection in the course of treatment with standard methods in combination with general pharmacotherapy and amplifiers of antiprotozoal therapy, the original ozone therapy complex are analyzed. It is shown that the methods of ozone therapy allowed normalization of congenital immunity, which was confirmed by significant positive clinical laboratory dynamics.

*Key words: mixed urogenital protozoan viral infection, complex treatment, indicators of congenital immunity, ozone therapy.*

Поступила 16.08.2013