

Зырянов А.В.¹, Франк М.А.¹, Гаитова М.Р.², Мурзин М.О.²

Озонотерапия в комплексном лечении острого гестационного пиелонефрита

1 – кафедра урологии, ФГБОУ ВО «Уральский Государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург; 2 – МАУ «ГКБ № 40», урологическое отделение, г. Екатеринбург.

Zhuryanov A.V., Frank M.A., Gaitova M.R., Murzin M.O.

Ozone therapy in the complex treatment of acute gestational pyelonephritis

Резюме

В течение двух лет пролечено 113 пациенток с острым гестационным пиелонефритом, в сроке гестации от 12 до 40 недель. Были выделены две группы пациенток, для оценки эффективности озонотерапии: I (n = 67), в которой в комплексном лечении проводилась озонотерапия, II (n = 46), контрольная, в ней озонотерапия не проводилась. Проведена оценка по клиническим данным и по параметрам системного воспалительного ответа – IL1 β , IL4, кортизола плазмы крови, на 1 и 7 сутки лечения, в обеих группах. Показатели IL1 β , кортизола, на 7 сутки, в I группе были значительно ниже, а IL4 значительно выше чем в контрольной группе, что отражает регресс воспалительного процесса и эффективность озонотерапии. Проведена оценка по клиническим данным и по параметрам системного воспалительного ответа – IL1 β , IL4, кортизола плазмы крови, на 1 и 7 сутки лечения в обеих группах. Показатели IL1 β , кортизола, на седьмые сутки, в I группе были значительно ниже, а IL4 значительно выше чем в контрольной группе, что отражает регресс воспалительного процесса и эффективность озонотерапии. Проведенное исследование подтверждает эффективность использования метода озонотерапии при остром гестационном пиелонефрите.

Ключевые слова: пиелонефрит, беременность, интерлейкины, кортизол

Summary

113 patients (gestational age: 12-40 weeks) with acute gestational pyelonephritis were treated within 2 years. To evaluate ozone therapy efficiency, these patients were divided into 2 groups. Group I (n = 67) underwent the therapy as a part of combined therapy. Group II (n = 46) that did not experience ozone therapy was used as a control group. Clinical data and systemic inflammatory response parameters (i.e., IL1 β , IL4, plasma cortisol) were assessed in both groups on Day 1 and Day 7. As compared with Group II, on Day 7 Group I demonstrated significantly decreased IL1 β and cortisol values, as well as markedly increased IL4 level. The results indicate inflammatory regression and ozone therapy efficiency. Clinical data and systemic inflammatory response parameters (i.e., IL1 β , IL4, plasma cortisol) were assessed in both groups on Day 1 and Day 7. As compared with controls, on Day 7 Group I demonstrated significantly decreased IL1 β and cortisol values, as well as markedly increased IL4 level. The results indicate inflammatory regression and ozone therapy efficiency. The research confirms ozone therapy efficiency to treat acute gestational pyelonephritis.

Key words: pyelonephritis, gestation, interleukins, cortisol

Введение

Проблема профилактики, своевременной диагностики и лечения острого гестационного пиелонефрита (ОГП) остаётся окончательно нерешённой и продолжает привлекать внимание клиницистов. Пристальный интерес к проблеме гестационного пиелонефрита обусловлен его высокой распространённостью, пиелонефрит осложняет течение беременности у 3 – 17 % женщин [1,2].

В последнее десятилетие представления о механизмах воспалительной реакции претерпели существенные изменения. Благодаря успехам молекулярной биологии

был выделен новый класс медиаторов воспаления и показано, что в развитии воспалительной реакции ведущая роль принадлежит цитокинам, оксиду азота, фактору агрегации тромбоцитов, активированным эндотелиальным клеткам. Цитокины обеспечивают взаимодействие между клетками, активно участвующими в развитии местной и общей реакции на воспаление путем усиления или угнетения их функции.

Тяжелая общая реакция организма на воспаление оценивается по разному, как септическое состояние, сепсис – синдром, начальная фаза сепсиса, гнойно-ре-

зорбтивная лихорадка, сепсис, тяжелая эндотоксемия (эндотоксикоз). В связи с этим часто возникают ошибки в диагностике, выборе метода и оценке эффективности способов лечения, сравнении данных, полученных в различных учреждениях.

В связи с этим реакция (ответ) организма на воспаление приобретает системный характер, возникает синдром системного ответа (реакции) на воспаление. Это сигнал об опасности развития осложнений, нарушения функции иммунной системы, контролирующей продукцию цитокинов и степень тяжести реакции организма на воспаление [3].

Показатели иммунного статуса и содержание ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-4 и ИНФ- γ в сыворотке крови могут быть использованы в качестве надёжных дополнительных критериев, отражающих тяжесть воспалительно-деструктивного процесса в почках [1,4].

Одной из задач в современной урологии является разработка и внедрение в лечебную практику методов, воздействующих на ключевые звенья этиопатогенеза ОГП, направленных на устранение имеющихся у больных нарушений гомеостаза, улучшение функционального состояния различных органов и систем, активизацию защитных сил организма.

В настоящее время такие факторы, как увеличение частоты смешанных инфекций, увеличения роли вирусов в возникновении воспалительных заболеваний, повышение резистентности к антибактериальным препаратам, при этом сокращение группы антибиотиков резерва и повышение их стоимости, а так же длительные сроки их разработки и внедрения в лечебную практику заставляют обращаться к альтернативным методам лечения [5].

Одним из этих методов является озонотерапия [6,7,8,9], в том числе её использование в комплексном лечении острого гестационного пиелонефрита, чему и посвящена наша работа.

Цель работы — улучшение результатов лечения больных с ОГП.

Материалы и методы

Работа проводилась на базе кафедры урологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, пациентки находились на лечении в урологическом отделении МАУ ГКБ № 40 г. Екатеринбурга в период с сентября 2015 по февраль 2017 годы.

Все пациентки были разделены на две группы.

В I (основную) группу вошло 67 пациенток в сроке от 12 до 40 недель беременности, которым наряду с общепринятой терапией, проводилось комбинированное лечение с применением озонотерапии.

Во II (контрольную) группу вошло 46 пациенток, последние озонотерапию не получали, но при этом им проводилась терапия, в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями: «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов».

Группы были оценены по таким параметрам, как возраст, сроки гестации, локализация воспалительного процесса, распределение по предыдущим беременно-

стям, полученные характеристики указывают на сходство в группах. Так же пациенткам в обеих группах проводилось дренирование верхних мочевых путей, путём установки мочеточникового катетера. Из 67 пациенток I группы катетеризация выполнена 45(67,2%), а из 46 пациенток II группы было дренировано 30(65,2%). Таким образом группы можно считать сравнимыми.

Озонотерапия выполнялась на медицинском озонаторе «Медозонс БМ» (Россия), данная модель характеризуется точностью поддержания заданной концентрации озона, позволяет проводить строго дозозависимую терапию, аппарат надёжен и безопасен при эксплуатации.

Для озонирования использовался только высокоочищенный медицинский кислород. Кислородопоток был 0,3 – 0,4 мл/мин, в газовой фазе концентрация озона составляла 55 – 60 мг/л, барбатирование составляло 15 – 45 секунд. По методике, предусмотренной программным обеспечением озонатора использовалась калибровка для стандартизации показателей концентрации озона в растворе, с последующим расчётом дозы озона.

Концентрация озона в 400 мл 0,9% раствора хлористого натрия (фабричного приготовления), составляла 1600 мкг/л, раствор готовился «ex tempore», вводился в течение 5 – 6 минут после готовности, путь введения внутривенный капельный, время введения 60 минут.

Введение озонированной смеси проводилось начиная с 1 дня госпитализации, 1 раз в сутки, в первой половине дня, курс составил 6 – 7 сеансов, скорость введения ориентировочно – 2 капли в секунду.

Анализ клинического материала проводился с использованием оригинальной шкалы «Оценки тяжести течения острого серозного гестационного пиелонефрита», разработанной и внедрённой на базе кафедры урологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, пациентки и в урологическом отделении МАУ ГКБ № 40 г. Екатеринбурга, позволяющей автоматизировать процесс диагностики тяжести течения гестационного пиелонефрита, основываясь на результатах клинических исследований. Данная шкала имеет патент на изобретение(№ 2338190 18.03.2008 г.).

Для интегральной оценки индивидуального уровня воспалительного процесса при гестационном пиелонефрите определено и оценено ряд показателей системного воспалительного ответа в плазме крови, таких как ИЛ1 β , ИЛ4 и кортизол в обеих группах.

Цитокины (ИЛ1 β , ИЛ4) были определены путём метода гетерогенного твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием тест – системы фирмы Вектор – Бест (Санкт – Петербург).

Определение уровня кортизола крови, как одного из важных показателей СБР, характеризующего уровень стрессового воздействия, проводилось на иммунохимическом анализаторе ACCESS2, компании «Beckman Coulter» (США).

Статистический анализ, полученных данных, проведён согласно общепринятым методам (Zar J.H. Biostatistical analysis. – Upper Saddle River, NJ: Pearson Prentice – Hall, 2010. – 960 pp.) с использованием лицензированной программы Stata 12 (Stat Corp, США).

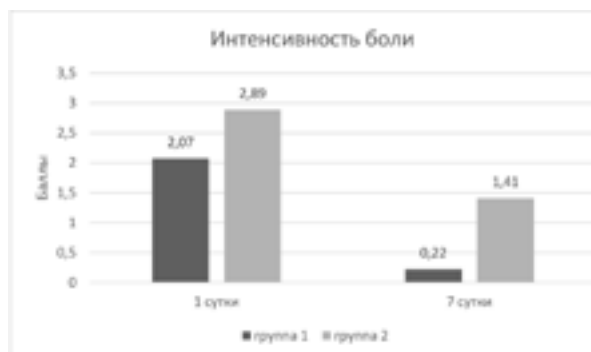


Рис. 1– Динамика интенсивности боли, оценённая в баллах на 1 и 7 сутки в I и II группах.

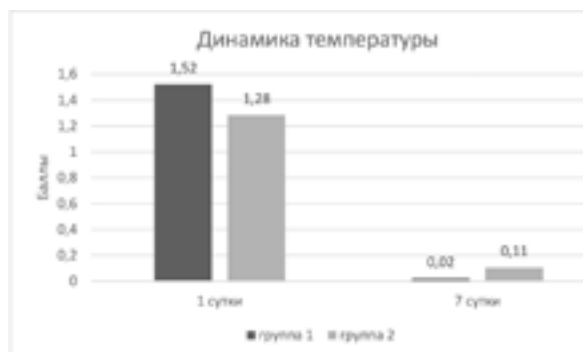


Рис. 2 –Динамика интенсивности болевого синдрома, оценённая в баллах на 1 и 7 сутки в I и II группах.

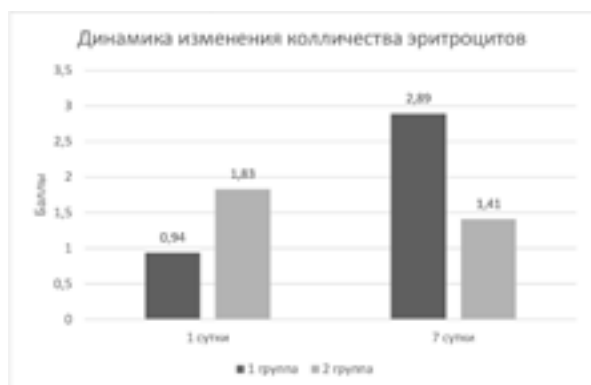


Рис. 3–Динамика изменения эритроцитов, оценённая в баллах на 1 и 7 сутки в I и II группах.

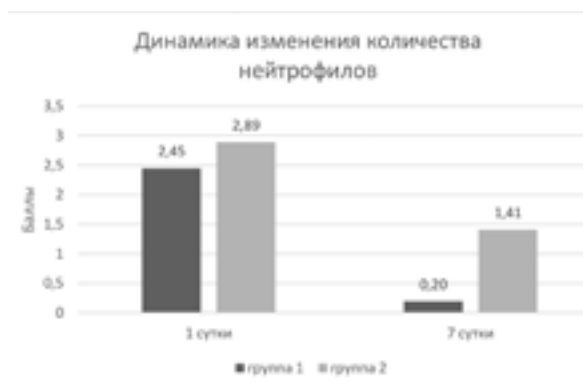


Рис. 4–Динамика изменения количества нейтрофилов, оценённая в баллах на 1 и 7 сутки в I и II группах.

При статистической обработке материала для оценки нормальности распределения количественных признаков применялась визуальная оценка частотного распределения (по гистограмме и графику нормальности) с последующим использованием критериев Шапиро – Уилка и Д’Агостино. Нормального распределения признаков не наблюдалось, поэтому использовались методы непараметрической статистики. Количественные признаки приведены в виде медианы и границ межквартильного интервала (в скобках). Сравнительный анализ количественных признаков выполнен с помощью критерия Фишера - Питмана, в том числе, его парным вариантом. Для всех статистических критериев вероятность ошибки первого рода (α) устанавливалась равной 0.05.

Нулевая гипотеза (отсутствие различий) отвергалась, если вероятность (p) не превышала α .

В динамике была оценена степень воспаления во время острого гестационного пиелонефрита с учётом изменений показателей провоспалительных и противовоспалительных цитокинов - интралейкина 1β (IL 1β) и интралейкина 4 (IL4), кортизола. Показатели уровня кортизола и цитокинов были проанализированы на 1 и 7 сутки со дня госпитализации.

Результаты и обсуждение

Проведена сравнительная оценка наиболее важных клинических показателей, таких как:

Боль. При оценке данного параметра видно, что бо-

левой синдром регрессирует уже к 7 суткам в обеих группах, но с разной степенью интенсивности, а далее боли клинически носят слабый характер или сохраняются в виде лёгкого дискомфорта. На рис. 1 видно, что быстрее боль регрессирует в I группе.

Температурная реакция.

На рис. 2 отчетливо видно, что температура в I группе снижается быстрее.

В оценке клеточного состава крови наибольший интерес представляет оценка динамики эритроцитов, исходно анемия имела место в обеих группах, но на фоне проводимого лечения, в I группе, показатель количества эритроцитов на 1 сутки исследования был ниже чем в контрольной группе, а в динамике, на 7 сутки количество эритроцитов у пациенток в I группе увеличилось, во II, контрольной, группе же уменьшилось. Что по нашему мнению можно объяснять мембраностабилизирующим действием озона.

Следующим значимым показателем клеточного состава крови была оценка динамики изменения количества нейтрофилов на 1 и 7 сутки. Нейтрофилёз более выраженный во II группе на 1 сутки, продолжался сохраняться и на 7 сутки с медленной тенденцией к снижению. При оценке динамики изменения количества нейтрофилов в I группе, нейтрофилёз был выражен в меньшей степени, но после проведённой озонотерапии его показатель заметно снизился, относительно II группы.

В I группе выявлена следующая закономерность,

Таблица 1. Сравнение показателей параметров системного воспалительного ответа во I группе на 1-ые и 7-ые сутки лечения.

Показатель	I группа (n= 67)		p
	1 сутки	7 сутки	
Кортизол нмоль/л (норма –до 600)	1356	1099	$p = 0,024$
IL β пкг/мл (норма – до 50)	300	290	$p < 0,026$
IL γ пкг/мл (норма – до 20)	263	273	$p < 0,037$

Таблица 2. Сравнение показателей параметров системного воспалительного ответа во II (контрольной) группе на 1 и 7 сутки лечения

Показатель	II группа (n= 46)		p
	1-ые сутки	7-ые сутки	
Кортизол нмоль/л (норма –до 600)	770	640	$p = 0,052$
IL β пкг/мл (норма – до 50)	368	361	$p = 0,037$
IL γ пкг/мл (норма – до 20)	250,2	250,3	$p = 0,0038$

Таблица 3. Сравнение показателей параметров системного воспалительного ответа в группах на 1-ые и 7-ые сутки лечения

Показатель	1 сутки		p	7 сутки		p
	I группа	II группа		I группа	II группа	
Кортизол нмоль/л (норма –до 600)	1356	770	<0,001	1099	640	0,002
IL β пкг/мл (норма – до 50)	300	368	<0,0001	290	361	<0,001
IL γ пкг/мл (норма – до 20)	263	250,2	<0,001	273	250,3	<0,001

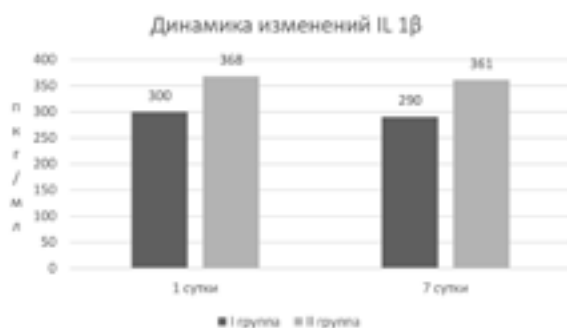


Рис.5–Динамика изменения показателей IL 1β 1 и 7 сутки в I и II группах.

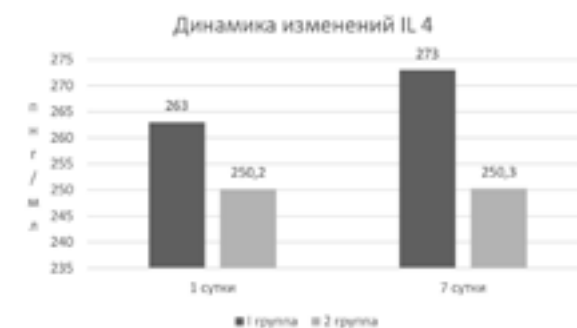


Рис.6–Динамика изменения показателей IL 4 на 1 и 7 сутки в I и II группах.

значения кортизола в плазме крови, как и провоспалительного медиатора – IL1βзначительно выше на 1 сутки лечения, чем на 7, тогда как концентрация противовоспалительного медиатора – IL4увеличилась, что свидетельствует о регрессировании воспалительной реакции.

При сравнении показателей во II (контрольной) группе содержание кортизола в плазме крови превышало нормальные значения. Однако, если на 1 сутки значения существенно превышали норму, то на 7-ые средний уровень значений кортизола среди всех женщин II (контроль-

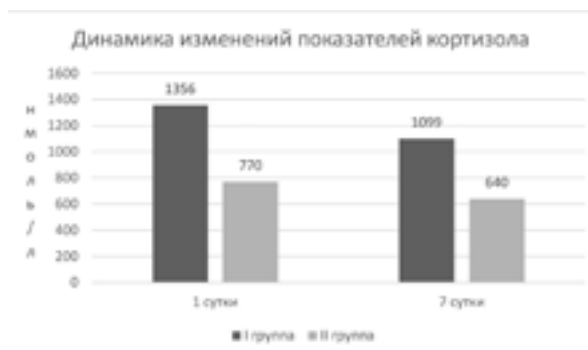


Рис.7 –Динамика изменения показателей кортизола I и 7 сутки в I и II группах.

ной) группы стремился к нормализации.

На основании динамического изменения основных параметров системного воспалительного ответа в I и II группах, отчетливо прослеживается регрессия воспаления. Однако в первой группе основные параметры имеют более выраженную динамику снижения кортизола и IL1β и динамику увеличения концентрации IL4.

Проведена оценка динамики провоспалительного медиатора IL1β, видно, что на 7 сутки прослеживается его снижение, более выраженное в I группе.

Динамика противовоспалительного медиатора IL4, его концентрация повышается на 7 сутки, более интенсивно в I группе, что свидетельствует о регрессе воспаления.

При оценке динамики кортизола, как гормона стресса, показатель его снижается, однако степень снижения выше в группе пациенток, которые получали озонотерапию.

Выводы

1. Была разработана и внедрена в практику методика применения озонотерапии при остром гестационном пиелонефрите в комплексе неотложной интенсивной

терапии.

2. Изучена динамика лабораторных показателей и клинических симптомов с использованием запатентованной шкалы оценки тяжести течения ОГП, при этом отчетливо видно, что больные из основной группы, получившие в комплексном лечении и озонотерапию выздоравливали быстрее, что отражено в более быстром динамике снижении температуры тела, регрессе боли, стабилизации гемодинамических и уродинамических показателей.

3. Проведен сравнительный анализ интерлейкинов и кортизола в основной и контрольной группах женщин с ОГП, на основании которого установлено: концентрация противовоспалительных медиаторов и гормонов стресса снижалась, однако динамика их снижения была выше в группе пациенток, которые получали озонотерапию, что указывает на эффективность проводимого лечения в I группе пациенток.

4. В результате полученных исследований, на основании изученных параметров системного воспалительного ответа в основной и контрольной группах проведена оценка и доказана эффективность применения озонотерапии. ■

Зырянов Александр Владимирович д.м.н., проф., заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Уральский Государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург. **Франк Михаил Александрович**, д.м.н., проф. кафедры урологии ФГБОУ ВО «Уральский Государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный уролог городского управления здравоохранения г. Екатеринбурга. **Гаитова Марина Рифовна**, врач-уролог урологического отделения МАУ «ГКБ №40» г.Екатеринбург. **Мурзин Михаил Олегович**, к.м.н., врач-уролог урологического отделения МАУ «ГКБ №40». Автор, ответственный за переписку — Зырянов Александр Владимирович, E-mail: zav1965@mail.ru

Литература:

1. Михайлов И.В. Состояние иммунного статуса у пациенток с гнойным гестационным пиелонефритом / И.В. Михайлов, П.В. Глыбочыко, М.Л. Чехонацкая // Вестник ВолГМУ. – 2005. – №4. – С.27-97.
2. Шехтман М.М. Гестационный пиелонефрит / М.М. Шехтман, А.А. Давлатян // Москва – 2007. с. 127-129.
3. Paulesu L., Luzzi E., Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: 2. Induction of tumor necrosis (TNF-alpha) on human leucocytes // Lymphokine Cytokine Res. – Vol. 10. №5. – P.409–412.
4. Глыбочко П.В. Изменение давления в лоханке почки при остром и хроническом течении пиелонефрита / Глыбочко П.В., Михайлов И.В.
5. Naber K.G. Существуют ли альтернативные методы антибактериальной терапии и профилактики неосложненных инфекций мочевыводящих путей / K.G. Naber, Ж.Ф. Алиджанов // Урология. – 2014. – №6. – С.5 – 13.
6. Франк М.А. Озонотерапия в комплексном лечении ОГП / М.А. Франк // Сборник трудов ГКБ №40. – 2009. – с.128
7. Идов И.Э. Анестезиология и реаниматология / И.Э. Идов // Екатеринбург – 1997. – с.213
8. Doroszkewicz W. Ozon in Medicine / W. Doroszkewicz, I. Sikorska, S. Jankowski // Proceeding of the Nine Ozone World Congress New York – 1993. – Vol. 42, N 3-4. – P. 315-319
9. Dorostewicz H. Ozon in Medicine/ H. Dorostewicz // - Proceeding of the Nine Ozone World Congress New York, 1989. – P. 17-21.
10. Кузьменко В.В. Озонотерапия в урологии. Руководство для врачей / В.В. Кузьменко, А.И. Неймарк и др. – Барнаул, 2009. с.286