

Изменение фенотипа лимфоидных клеток в процессе терапии рекомбинантным ИЛ-2 у больных ЭФ ИКБ

Исследуемый показатель	Здоровые доноры	1-ая группа (n=18)		2-ая группа (n=28)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
CD3 (Г/л)	1,37±0,16	1,3±0,09	1,5±0,2	1,2±0,08	1,4±0,3
CD4 (Г/л)	0,85±0,09	1,2±0,09*	1,7±0,09*	0,8±0,07	1,3±0,07**
CD8 (Г/л)	0,65±0,08	1,2±0,1*	1,6±0,2*	0,9±0,08	1,2±0,1**
CD16 (Г/л)	0,3±0,03	1,4±0,1	0,97±0,1	1,1±0,1	0,9±0,1
CD22 (Г/л)	0,28±0,05	1,1±0,09*	0,98±0,2*	0,9±0,07	0,89±0,07
CD25 (Г/л)	0,10±0,09	1,2±0,1*	0,8±0,1*	1,0±0,09	0,9±0,08
CD54 (Г/л)	0,38±0,1	1,2±0,1*	1,0±0,1	0,9±0,08	0,95±0,07
CD95 (Г/л)	0,3±0,02	1,1±0,1*	0,6±0,06*	0,9±0,08	0,89±0,08**

Примечание: * – достоверность различий с группой доноров ($p < 0,01$), ** – достоверность различий между группами в динамике заболевания (1-10 сут., $p < 0,01$).

Известно, что CD4 клетки являются основным дифференцировочным маркером Т-хелперов – продуцентов INF- γ и IL-4, уровень которых определяет Th1/Th2 дихотомию. Главное предназначение субпопуляции CD8 Т-лимфоцитов – санация организма от внутриклеточных инфекций. Кроме того, большинство иммунных CD8 продуцируют INF- γ , TNF- γ .

До начала лечения у больных обеих групп установлено увеличение уровней Т-хелперов (CD4) и Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), при этом общее количество Т-лимфоцитов (CD3) оставалось в пределах нормы. После проведения терапии рекомбинантным ИЛ-2 у больных 1-ой группы зафиксировано нарастание содержания CD4 и CD8 в 1,3 раза по сравнению с пациентами 2-ой группы ($p < 0,01$). Таким образом, применение исследуемого препарата в комплексной терапии ИКБ приводит к еще большему повышению уровня CD4 и CD8, продуцентов INF- γ – маркеров Th1-типа иммунного ответа.

Также до начала терапии у больных обеих групп зарегистрировано повышение абсолютного содержания в периферической крови NK-клеток (CD16), В-лимфоцитов (CD22), маркера адгезионной молекулы (CD54). Введение рекомбинантного ИЛ-2 не повлияло на их уровень в сыворотке крови по отношению с группой сравнения ($p > 0,05$).

При инфекциях для определения своевременности или досрочности программированной гибели инфицированной клетки большое значение имеет определение уровня CD95 – показателя экспрессии рецептора специфических индукторов апоптоза. И согласно концепции «апоптотического иммунодефицита» А.Н. Чередыева и Л.В. Ковальчук (1998) избыточный активационный апоптоз касается в основном Th1 лимфоцитов, что обуславливает снижение интенсивности иммунного ответа и перевес в Th2-сторону. Наши исследования CD95 до начала лечения показали достоверно усиленные процессы апоптоза ($p < 0,001$) с последующим снижением уровня CD95 в 1,8 раза ($p < 0,05$) у пациентов 1-ой группы. Следовательно, введение рекомбинантного ИЛ-2 снижает уровень экспрессии активационных маркеров на клетках крови и предохраняет Т-клетки от апоптоза.

Анализ оппозиционных пулов цитокинов (INF- γ и IL-4) показал (рис 1), что у пациентов обеих групп до начала лечения уровень INF- γ достоверно ($p > 0,05$) не отличался от значений, зарегистрированных у здоровых доноров.

В то же время концентрация IL-4 в сыворотке крови увеличивалась в 3-4 раза ($p < 0,001$), что свидетельствует о преувеличении Th2 типа иммунного ответа. Динамика цитокинов у больных обеих групп была различной. Так у пациентов 1-ой группы при терапии рекомбинантным ИЛ-2 нами отмечено существенное нарастание уровня INF- γ (в 1,7 раза, $p < 0,001$) тогда как у больных, получавших плацебо (2-ая группа), напротив, зафиксировано тенденция к снижению его уровня ($10,2 \pm 4,4$ пг/мл и $13,7 \pm 1,7$ пг/мл, соответственно, $p > 0,05$). Однако, на фоне терапии сохранялись высокие значения IL-4 в сыворотках крови у пациентов обеих групп ($31,9 \pm 3,7$ пг/мл в 1-ой группе и $27,6 \pm 6,4$ пг/мл во 2-ой, $p > 0,05$). Известно, что патогенетическое значение имеет не столько факт усиления или снижения продукции отдельных цитокинов, сколько соотношение альтернативных пулов – про- и противовоспалительных цитокинов. В связи с этим, мы рассчитали коэффициент соотношения уровней INF- γ и IL-4 у больных обеих групп. Он оказался ниже уровня здоровых людей уже при первом исследовании в 3,3 раза ($p < 0,001$) и не повышался на фоне применения рекомбинантного ИЛ-2. Однако данный показатель в 1-ой группе был достоверно выше, чем у больных получавших плацебо в динамике наблюдения ($1,1 \pm 0,1$ и $0,4 \pm 0,1$, соответственно, $p > 0,001$). Таким образом, применение рекомбинантного ИЛ-2 в комплексной терапии больных ИКБ стимулирует синтез клетками крови INF- γ , что приводит к формированию смешанного Th1/Th2 типа иммунного ответа.

Выводы: включение рекомбинантного ИЛ-2 в комплексную терапию больных ЭФ ИКБ:

- уменьшает степень выраженности общесиндромального синдрома, ускоряет сроки обратного развития МЭ.
- обеспечивает повышение уровня маркеров Th1-типа иммунного ответа, что в свою очередь приводит к формированию смешанного Th1/Th2 типа у больных ЭФ ИКБ.

Торговицкая И.П., Манаенкова Е.Д., Назарова Л.В., Елисеева Е.В.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТУПЕНЧАТОЙ ТЕРАПИИ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ФОРМЫ
ОФЛОКСАЦИНА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

Поликлиника № 7, Владивосток

Воспалительные заболевания органов малого таза (далее ВЗОМТ) на протяжении многих лет занимают первое место в структуре гинекологических заболеваний и являются одной из ведущих причин нарушения репродуктивной функции женщины. Острые ВЗОМТ чаще возникают в молодом возрасте, нередко принимают затяжное или тяжелое течение, в результате женщины теряют трудоспособность и лишаются радости материнства. За последние 5 лет возросли показатели гинекологической заболеваемости сальпингитом и оофоритом на 15,6%, женским бесплодием на 5,8%.

В развитии инфекционно-воспалительных осложнений у пациенток наряду с инфицированием матки и придатков и снижением защитных звеньев иммунитета, существенную роль иг-

рают поведенческие и социальные факторы, экстрагенитальные заболевания.

Повышение роли условно-патогенной микрофлоры в этиологии воспалительных заболеваний, а также рост числа устойчивых к лекарственным препаратам штаммов оказали существенное влияние на клиническое течение отдельных нозологических форм инфекций, привели к снижению эффективности антибактериальной терапии и увеличению риска инфекционных осложнений.

С развитием стационарно-замещающих технологий – дневные стационары, появилась возможность лечения группы больных острым сальпингоофоритом, амбулаторно без снижения его эффективности.

Залогом успеха такого лечения следует признать появление пролонгированных парентеральных и пероральных форм химиопрепаратов с широким спектром антимикробного действия.

Цель исследования: Определить эффективность пролонгированного офлоксацина (Zapocin OD) в лечении больных острым сальпингоофоритом и метроэндометрием в амбулаторно-поликлинических условиях. Клинический диагноз верифицирован микробиологическим исследованием крови и отделяемого из влагалища, уретры и шеечного канала, а также данными гематологических, иммунологических маркеров воспаления, а также данными абдоминальной и трансвагинальной эхографии. Для лечения пациенток применяли схему антимикробной химиотерапии: Офлоксацин (Zapocin OD 800мг/сутки) в сочетании с метронидазолом 1500мг/сутки — 54 наблюдения. Общая продолжительность приема препаратов составила 10 суток. Установлено, что при правильном соблюдении режима приема препаратов эффективность схемы антимикробной терапии Zapocin OD + метронидазол более оправдано при амбулаторном лечении больных острыми ВЗОМТ. Однократность применения обеспечивает удобства для пациента и возможность контроля выполняемости назначений врача.

Задачи исследования предусматривали изучение клинической эффективности схемы антимикробной терапии у пациенток с острыми воспалительными заболеваниями матки и придатков неспецифической этиологии.

Провести клиническую апробацию режима приема препарата Zapocin 800мг/сутки в/в + метронидазол 1500мг/сутки у пациенток с острыми воспалительными заболеваниями матки и придатков неспецифической этиологии — в течение 4 дней. В последующем переход на таблетированные формы — Zapocin OD 800мг/сутки + метронидазол 1500мг/сутки — 54 женщины. Курс лечения составил 10 дней.

Проводилось проспективное исследование с учетом репродуктивного возраста пациентов. Оценка эффективности проводилась на основании клинического осмотра, клинического анализа крови, данных крови на ИФА, ЦИК, СРБ, бактериоскопии нативного и фиксированного мазка на флору, ПЦР, РИФ, бактериологического посева содержимого цервикального канала и чувствительности к антибиотикам, взятие содержимого из цервикального канала для исследования на секреторный иммуноглобулин «А».

Материалы и методы. Нами обследованы 54 пациентки с острыми ВЗОМТ в возрасте 18-42 лет/ средний возраст — 25,01 ± 0,75 лет. При изучении особенностей менструальной функции установлено, что у всех женщин менструации установились с менархе. Длительность менструального цикла — 28,81 ±

2,4 дней. Средний возраст начала половой жизни 16,96 ± 3,47 лет. К моменту обследования 30% пациенток указывали на наличие 2х и более половых партнеров, высокая частота половых контактов 19%, половые сношения во время менструации — 56%.

Анализ репродуктивной функции показал, что одну и более беременностей имели 48,1% пациенток. Роды в анамнезе установлены у 44,4% женщин, аборт — у 38,8%, самопроизвольные аборт — 1,85%, контрацепцию использовали 33 (61%) женщин, среди которых 5,5% использовали спермициды, 7,4% внутриматочные средства, длительность применения которых не превышала 3 лет, 37% гормональная контрацепция, 16,6% барьерная контрацепция.

Среди перенесенных гинекологических заболеваний преобладали воспалительные заболевания матки и/или ее придатков. Из них воспалительные процессы придатков матки отмечены в 52(96,3%) наблюдениях, эндометрит после абортов — 2(3,7%). Длительность основного заболевания варьировала от 2х до 10 дней.

Основными его клиническими проявлениями были боли различной интенсивности, локализованные в нижних отделах живота 50 (92,5%), лихорадка 52 (96,2%), нарушение менструального цикла по типу гиперполименореи и дисменореи 6 (11,1%), дисурические расстройства 19 (35,1%).

Жалобы на обильные гнойные выделения из половых путей предъявляли 31 (57,4%) женщин, умеренные — 23 (42,5%). При этом выделения из половых путей с неприятным запахом отмечали у 22 (40,7%) больных.

У 7х (12,9%) пациенток с началом воспалительного процесса установлены различные нарушения менструальной функции, преимущественно по типу метrorрагии.

Жалобы на нарушение мочеиспускания предъявляли 19 женщины (35,1%).

Наиболее частой патологией среди больных ВЗОМТ является хр.2-х сторонний аднексит 30 (55,5%), эктопия шейки матки 31 (57,4%), ИППП в анамнезе у 21 (38,8%).

При анализе репродуктивной функции у 27(50%) женщин не было беременностей (по нежеланию), охват контрацепцией 61% (КОК-37%, барьерная контрацепция — 16,6%).

При изучении показателей крови отмечается нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, ускорение СОЭ, активность С-реактивного белка, рост уровня иммунных комплексов (ЦИК).

При изучении морфологии крови изменение острофазных показателей: нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, ускоренная скорость оседания эритроцитов (100%),повышение СРБ выявлено у 45 женщин (83,3%),повышение цифр ЦИК у 43 (79,6%)пациенток,

Динамика гематологических маркеров воспаления.

Наименование показателей	До лечения n=54	4 день лечения n=54	10 день лечения n=54	1 месяц после лечения n=54
Лейкоциты * 10 ⁹	9,8±0,05	8,4±0,08	7,1±0,11	5,8±0,07
п/я нейтрофилы %	5,05±0,09	2,8±0,11	2,0±0,11	1,6±0,08
с/я нейтрофилы %	71,1±0,84	65,9±0,27	64,2±0,84	63,6±0,13
СОЭ мм/час 33,07±0,84	18,9±0,72	11,5±0,84	7,4±0,44	

Показатели периферической крови отражают стадии воспалительного процесса и глубину интоксикации. На основании полученных нами результатов, тяжесть интоксикации соответствует легкой степени. Нормализация гематологических показателей начинается с 4 дня лечения,

Проводилось количественное определение секреторного иммуноглобулина А в вагинальном секрете с помощью моноклональных антител. Содержание секреторного иммуноглобулина «А» в вагинальном секрете в норме — 85,03 ± 27,16.

Динамика показателей секреторного иммуноглобулина «А» в вагинальном секрете

Наименование показателей	До лечения n=54	4 день лечения n=54	10 день лечения n=54	1 месяц после лечения n=54
IgA секреторный	121,5±4,9	97,2±3,16	90,5±1,63	89,7±0,94

Отмечается снижение повышенных цифр секреторного иммуноглобулина «А» в процессе лечения.

Определение уровня иммунных комплексов в сыворотке крови имеет важное значение в диагностике острых воспалительных процессов и аллергических реакций 3-го типа, при которых уровень ЦИК повышается, а так же в оценке эффективности проводимого лечения.

ЦИК — комплексы, состоящие из антител и связанных с ними компонентов комплемента С3, С4, С1q. В норме иммунные комплексы, образовавшиеся в кровотоке, фагоцитируются и разрушаются как фагоцитами, так и печенью. Однако при увеличе-

нии их размера (при избытке антигена и наличии их в структуре IgM, C1q — компонента комплемента) комплексы могут откладываться в периваскулярном пространстве и корковом слое почек, вызывая активацию комплемента и воспалительные процессы. Патологические реакции на иммунные комплексы могут быть обусловлены повышением скорости их образования над скоростью элиминации, дефицитом одного или нескольких компонентов комплемента или функциональными дефектами фагоцитарной системы.

Повышение уровня ЦИК в крови характерно для острых бактериальных, грибковых, паразитарных и вирусных инфекций.

Показатели гуморального иммунитета воспаления

Наименование показателей	До лечения n=54	4 день лечения n=54	10 день лечения n=54	1 месяц после лечения n=54
Циркулирующие иммунные комплексы	0,046±0,004	0,035±0,004	0,035±0,004	0,031±0,001

Содержание ЦИК в сыворотке в норме — 0.038-0.42. Отмечается тенденция снижения циркулирующих иммунных комплексов в процессе лечения.

Анализируя результаты исследования, необходимо отметить положительную динамику всех показателей воспаления.

Бактериологическое исследование, отделяемого из цервикального канала и уретры, обнаружило преобладание ассоциированных возбудителей. *S.Epidermidis* (27,7%), *E.Coli* (24%), *E.faecium* (7,4%), *E.faecalis* (7,4%). Характерна полимикробная этиология воспалительных заболеваний органов малого таза с преобладанием условно-патогенной микрофлоры и анаэробов, она составила 51,8% (28 женщин).

Все пациентки с острыми воспалительными заболеваниями матки и придатков получали традиционную противовоспалительную терапию.

При выборе антибактериального препарата принимали во внимание тяжесть состояния больных, клиническую форму воспалительного поражения придатков матки и тип возбудителя патологического процесса.

Учитывая полимикробную флору заболевания, предпочтительнее отдавали комбинированному применению антибактериальных препаратов, эффективных в отношении грамотрицательных и грамположительных аэробов и анаэробов, хламидий и др.

Как показали наши исследования, эффективность консервативной терапии больных острым метроэндометритом и сальпингоофоритом зависела в первую очередь от своевременного назначения и рационального выбора антибиотика или комбинации антибиотиков, а также правильного определения оптимальной суточной дозы, формы введения.

Общая продолжительность антибактериальной терапии составила 10 суток. Оценку эффективности медикаментозной терапии осуществляли в следующие сроки: 1,4,10 сутки от момента начала лечебных мероприятий и далее через 1 месяца после проведенного лечения. Основными критериями эффективности лечения считали:

1. Исчезновение болей внизу живота.
2. Отсутствие гнойных, сукровично-гнойных выделений из половых путей.
3. Нормализацию температуры тела.
4. Нормализацию лейкоцитов, уменьшение СОЭ.
5. Нормализацию СРБ.
6. Нормализацию секреторного иммуноглобулина А.
7. Нормализацию гуморального иммунитета (ЦИК).
8. Нормализацию микроциноза влагалища.
9. Отсутствие патогенных возбудителей при бактериологическом исследовании, РИФ, ПЦР, ИФА.

Анализ результатов исследования показал, что эффективность применения схемы антимикробной терапии высока — 96,3% при амбулаторном лечении больных ВЗОМТ (1 пациентка госпитализирована в стационар в связи с неэффективностью амбулаторного лечения).

Современное лечение любого воспаления предъявляет требования отказаться от полипрагмазии и провозглашает принцип «необходимости и достаточности» в отношении выбора лекарственных препаратов.

Эффективность лечения препаратом Заноцин ОД обеспечивается фармакокинетикой офлоксацина — биодоступностью

98-100%, достижением терапевтической концентрации в сыворотке крови через 2 часа от момента приема препарата и ее сохранением в течение 24 часов, высокой концентрацией в тканях мочеполовой системы; высокой, быстрой и продолжительной бактерицидной активностью, высоким уровнем чувствительности клинически значимых возбудителей, хорошей переносимостью, возможностью проведения ступенчатой терапии, оптимальным соотношением цена/качество.

Таким образом, на основании полученных результатов лечения пациенток с острыми ВЗОМТ неспецифической этиологии, можно сделать выводы:

1. Схема ступенчатой антимикробной терапии офлоксацином (Zanocin инфузии) в дозе 800мг в сутки в/в кап. и метронидазолом 1500мг/сутки в течение 4 дней, с последующим переходом на таблетированные формы: офлоксацин (Заноцин ОД) 800 мг/сутки и метронидазол 1500 мг в сутки в течение 6 дней у 54 пациенток с острыми воспалительными заболеваниями матки и придатков неспецифической этиологии является высокоэффективной, поскольку у большинства пациенток достигнуто полное выздоровление (96,3%).

2. Динамика нормализации клинических, гематологических, иммунологических маркеров воспаления показала, что на фоне применения пролонгированного офлоксацина происходит быстрое и достоверно значимое купирование воспалительного процесса.

3. Однократный прием офлоксацина — простота осуществления врачебного контроля за пациентами в амбулаторных условиях.

4. При проведении антибактериальной терапии у больных с острым сальпингоофоритом и метроэндометритом, установлена высокая эффективность 10-дневного курса ступенчатой терапии офлоксацином ОД в дозе 800мг/сутки и метронидазолом в дозе 1500мг/сутки. В течение первых 4х дней антибактериальный препарат вводился внутривенно, в дальнейшем осуществлялся прием перорально.

5. Надежная санация очага воспаления к 10 дню и удобство однократного приема антибиотика, высокая приверженность пациенток лечению, позволяет рассмотреть вопрос о целесообразности терапии большинства случаев таких заболеваний в амбулаторных условиях.

6. Использование в работе врача женской консультации протокола ведения больных с ВЗОМТ включает современную диагностику, эффективное лечение, просвещение (снижение риска рецидива, использование латексного презерватива и орального контрацептива, санацию половых партнеров), мониторинг излеченности: нормализация менструальной функции и репродуктивного здоровья обоих партнеров.

В заключении хочется подчеркнуть, что на современном этапе неуклонно отмечается рост ВЗОМТ, лечение которых может проводиться в амбулаторно-поликлинических условиях без снижения его эффективности.

Эффективность ступенчатой терапии пролонгированной формой офлоксацина (Заноцин ОД) обеспечивает элиминацию широкого спектра клинически значимых возбудителей, сохраняет качество жизни пациенток, обеспечивает лучшую выполняемость назначений врача, направлена на сохранение и восстановление репродуктивного здоровья населения.

Юдин С. В., Ткачева Е. Ф.

АНАЛИЗ ОНКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ И ФИНАНСОВЫХ РЕСУРСОВ КРАЕВОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА

Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток

Злокачественные новообразования занимают третье место в Приморском крае в структуре всех причин смерти населения края, что соответствует 13,3% с показателем смертности 159,1 на 100 тыс. населения (РФ — 203,2 на 100 тыс. населения в 2002 г.). По данным краевого онкологического диспансера в 2004 г. в крае умерли 3263 человек из числа учтенных больных, в 2003 г. — 3486.

Отрицательный прирост показателя смертности населения края от опухолевых заболеваний в 2004 составил (- 3,75%) по сравнению с 2003 г.

Вероятно, единственным убедительным аргументом способ-

ным обосновать причину относительной стабилизации интенсивного показателя общей смертности от онкопатологии в крае будет высокая обеспеченность в течение последних лет специфическими противоопухолевыми препаратами больных, получающих лечение в стационаре, так и в амбулаторных условиях. С января 2005 г. повысилась доступность к дорогостоящим и более эффективным современным препаратам, которые назначаются больным по льготным рецептам в условиях реализации Федерального Закона Министерства здравоохранения и социального развития №178 — ФЗ от 17.07.99 и с вступлением Федерального Закона № 122-ФЗ от 22.08.04. Проводимые современные схе-