

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Основным морфологическим критерием плацентарной недостаточности при ХГБ является облитерационная ангиопатия, которая более выражена при сочетании двух патологий.

2. Редукция капиллярного русла терминальных ворсин, снижение СИ, увеличение ИИИ как следствие облитерационной ангиопатии коррелируют с ухудшением состояния новорожденного.

3. Комплексная терапия у беременных с дефицитом клинических проявлений ХГБ позволяет улучшить перинатальные исходы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурдули Г. М., Фролова О. Г. Репродуктивные потери (клинические и медико-социальные аспекты). – М.: Триада-Х, 1997.

2. Глуховец Б. И., Глуховец Н. Г. Патология последа. – СПб., 2002.

3. Дерябина Н. В., Айламазян Э. К., Воинов В. А. // Журн. акушерства и жен. болезней. – 2003. – № 1. – С. 13–18.

4. Кулида Л. В., Шарыгин С. А., Панова И. А. // Матер. V Всерос. форума "Мать и дитя". – М., 2003. – С. 120–121.

5. Линева О. И., Романова Е. Ю., Желнова Т. И. Холестатический гепатоз беременных. – Самара, 2002.

6. Милованов А. П. Патология системы мать-плацента-плод: Рук-во для врачей. – М.: Медицина, 1999.

7. Радзинский В. Е., Ордиянц И. М., Оразмурадов А. А. // Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного: сб. науч. трудов. – Екатеринбург, 1999. – С. 142–145.

8. Введение в клиническую морфологию плаценты / Степанов С. А., Исакова М. И., Миронов В. А. и др. – Саратов, 1991.

9. Little B. B. // Semin. Perinatol. – 1997. – Vol. 21, № 2. – P. 143–148.

УДК 616.61–085.254.2:616.523:576.8.097.5

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ В СИСТЕМЕ "ГЕРПЕСВИРУСЫ – ГУМОРАЛЬНОЕ ЗВЕНО ИММУНИТЕТА" ПРИ ПОЧЕЧНОЗАМЕСТИТЕЛЬНЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ

В. И. Петров, Б. Ю. Гумилевский, О. П. Гумилевская

*Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии
с курсами клинической фармакологии и клинической аллергологии ФУВ ВолГМУ,
Волгоградский областной уронефрологический центр*

У пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН) имеется иммунодефицитное состояние, проявляющееся сниженной выработкой высокоаффинных IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ) и слабой активацией Th1 пути иммунного ответа. Применение циклоспорина после трансплантации почки приводит к усилению дефицита противовирусного иммунитета. Это вызывает реактивацию вирусов ВПГ1,2 и ЦМВ.

Ключевые слова: трансплантация почки, цитомегаловирус, ВПГ 1,2, противовирусный иммунитет.

MUTUAL RELATIONS IN SYSTEM HERPES VIRUS – HUMORAL COMPONENT OF IMMUNITY IN RENAL REPLACEMENT

V. I. Petrov, B. Y. Gumilevskiy, O. P. Gumilevskaya

Abstract. Patients with terminal chronic kidney disease (CKD) display immunity dysfunction, which is manifested by a lower production of high-affinity IgG to cytomegalovirus (CMV) and a weak activation of Th1 route of immune response. Administration of Cyclosporine after transplantation of a kidney leads to aggravated deficiency of antiviral immunity. This causes activation of viruses HSV 1,2 and CMV.

Key words: transplantation of kidney, cytomegalovirus, HSV 1,2, antiviral immunity.

Трансплантация аллогенной донорской почки является единственным радикальным способом лечения больных хронической почечной недостаточностью (ХПН) в терминальной стадии. Однако, решая проблему почечной недостаточности, пересадка органа вызывает новую проблему – необходимость иммуносупрессии, что приводит к высокой частоте инфекционных осложнений [4]. Чаще всего у таких пациентов реактивируются вирусы семейства герпесвирусов

и особенно цитомегаловирус (ЦМВ) [3, 7, 8]. Причины, по которым активируются герпесвирусные инфекции у пациентов с разными заболеваниями активно изучаются, но остаются до сих пор окончательно не выясненными [2, 5, 6]. Следует заметить, что до пересадки почки пациенты находились на почечно-заместительных методах лечения: программный гемодиализ, перитонеальный диализ, которые сами по себе и вкупе с основным заболеванием оказывают подавляющее

влияние на иммунную систему [1]. Поэтому можно предполагать, что реактивация герпесвирусов происходит еще до трансплантации почки, а применение иммуносупрессанта циклоспорина после пересадки, блокирующего Th1 путь иммунного ответа, полностью оставляет вирусы без иммунологического контроля.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить состоятельность иммунной защиты от ЦМВ и вируса простого герпеса (ВПГ) 1, 2 по состоянию гуморального иммунитета и цитокиновой регуляции у больных терминальной ХПН до и после трансплантации почки.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 93 пациента (35 женщин и 58 мужчин) с терминальной стадией ХПН, находящихся на лечении в Волгоградском областном уронефрологическом центре. Возраст больных колебался от 17 до 59 лет и составил в среднем $37 \pm 0,5$ лет.

Больные были разделены на две группы: 1-я группа – пациенты с ХПН из "листа ожидания"; находящиеся на гемодиализе и требующие в ближайшее время операции по пересадке почки (39 человек); 2-я группа – пациенты после трансплантации почки, принимающие иммуносупрессивные препараты (54 человека). В контрольную группу вошли 40 здоровых лиц, у которых отсутствовали клинические и лабораторные признаки поражения почек. Возраст обследуемых был в пределах 19–52 лет и в среднем составил 35 ± 4 года.

Качественное определение ДНК ЦМВ и ВПГ 1, 2 типа в крови и моче осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием тест-систем "АмплиСенс CMV-FRT", "АмплиСенс HSV 1,2-FRT" ГНИИ эпидемиологии (Россия).

Исследование уровня специфических антител (IgG, IgM) к ЦМВ и ВПГ 1, 2 типа проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы для качественного и количественного определения антител класса IgM к ВПГ 1, 2 и ЦМВ в сыворотке крови человека "HUMAN" (Германия), "ВектоВПГ-IgM-стрип", "ВектоВПГ-IgG-стрип", "ВектоЦМВ-IgG-стрип", ЗАО "Вектор-Бест" (Россия).

Оценка уровня интерлейкинов осуществлялась методом ИФА наборами реагентов "ProCon IL-2" (Россия), "Cytelisa Human TNF- α ", "Cytelisa Human IL-1 α " (США). Определение сывороточных иммуноглобулинов А, М, G проводили методом простой радиальной иммунодиффузии по Манчини.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы "Microsoft Excel 2003". При сравнении групп были использованы метод Пирсона χ^2 и метод Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Плановое обследование пациентов с терминальной ХПН на наличие ДНК ЦМВ и ВПГ позволило выявить значительное увеличение частоты встречаемости герпесвирусных инфекций (ЦМВ и ВПГ 1, 2 типа) в сравнении с контрольной группой (табл. 1). Так, методом ПЦР цитомегаловирус обнаруживался у 11 % пациентов из 1-й группы и 43 % у пациентов из 2-й группы. ДНК вирусов ВПГ1, 2 выявлялась у 7 % реципиентов из листа ожидания и у 9 % пациентов после трансплантации почки.

Ретроспективный анализ выявляемости ДНК герпесвирусов показал, что у многих пациентов вирусы выявлялись регулярно при повторных исследованиях, что говорит о хронической активной репликации вирусов. Количество таких больных среди пациентов, находящихся на диализе, составляет 7 % (5 % с ЦМВ и 2 % с ВПГ), в то время как после трансплантации почки – 23 % (20 % с ЦМВ и 3 % с ВПГ).

Для оценки гуморального специфического противовирусного иммунитета были определены уровни вирус-специфических сывороточных иммуноглобулинов классов М и G (табл. 2).

Оказалось, что антитела класса М к цитомегаловирусу встречались у 32 % больных, находящихся на диализе, и у 81 % пациентов с трансплантацией почкой, иммуноглобулины М к ВПГ 1, 2, у 4 и 12 % пациентов соответственно.

Факт обнаружения иммуноглобулинов класса М к ЦМВ и ВПГ может расцениваться, с одной стороны, как показатель текущего заболевания, с другой – выработка вирус-специфических IgM свидетельствует об активации гуморального иммунитета до уровня синтеза низкоаффинных антител.

Таблица 1

Частота обнаружения ДНК ЦМВ и ВПГ у исследуемых групп, %

Показатель	Реципиенты (n = 39)	Пациенты после трансплантации почки (n = 54)	Контрольная группа (n = 40)
ДНК ЦМВ	11*	43*#	0
ДНК ВПГ 1, 2	7*	9*	0

* – значимые отличия от контрольной группы, $p < 0,05$; # – значимые различия между исследуемыми группами, $p < 0,05$.

Таблица 2

Частота выявления антител у реципиентов и пациентов после трансплантации почки, %

Показатель	Реципиенты (n = 39)	Пациенты после трансплантации почки (n = 54)
Ig M к ВПГ 1, 2	4	12*

Ig M к ЦМВ	32	81*
Ig G к ВПГ 1, 2	97	100
Ig G к ЦМВ	96	100

* – значимые различия между исследуемыми группами $p < 0,05$.

Таким образом, у пациентов с терминальной стадией хронических болезней почек происходит реактивация герпесвирусных инфекций, однако частота виремии у пациентов из листа ожидания намного меньше уровня встречаемости сывороточных маркеров реактивации вирусных инфекций. Это свидетельствует о том, что противовирусная защита у пациентов до трансплантации почки менее эффективна на ранних стадиях реактивации герпесвирусов. То есть у больных ХПН есть определенный иммунодефицит, который может быть связан с неспособностью их иммунной системы сформировать адекватную иммунологическую память и развить быстрые реакции антигенспецифического адаптивного иммунитета.

Одним из факторов иммунологической памяти являются антигенспецифические IgG. Антитела класса G к ЦМВ обнаруживаются у 92 % здоровых людей, у 96 % пациентов на диализе и у всех пациентов после трансплантации почки. Проследив за уровнем иммуноглобулина G, удалось выяснить, что содержание IgG к ЦМВ у пациентов после трансплантации почки в 3 раза превышает таковой у реципиентов, в 4,6 раз превышает значение в контрольной группе. У пациентов с ХПН содержание противоцитомегаловирусных IgG выше, чем у здоровых, на 54 % (рис. 1).

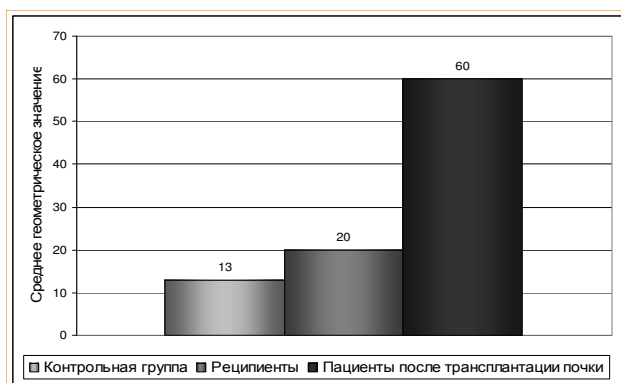


Рис. 1. Сравнительная характеристика уровней Ig G к ЦМВ у обследованных пациентов (титр)

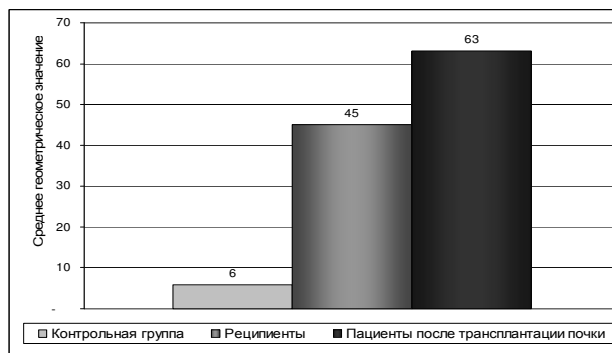


Рис. 2. Сравнительная характеристика уровней Ig G к ВПГ у обследованных пациентов (титр)

Возрастание уровня вирус-специфических иммуноглобулинов G свидетельствует об увеличении выработки высокоафинных антител в ответ на антигенный раздражитель.

Антитела класса G к ВПГ встречаются у 97 % пациентов из листа ожидания и в 100 % случаев после аллотрансплантации трупной почки (АТПП). Самое высокое содержание антител против ВПГ класса G было обнаружено у пациентов после трансплантации почки (в 10,5 раз больше, чем у здоровых). И у больных, находящихся на диализе, уровень этих антител также был повышен (в 7,5 раз выше, чем в контроле).

Таким образом, обнаруживаются признаки повышенного синтеза специфических противовирусных антител у пациентов с почечнозаместительными методами терапии. Можно заключить, что гуморальное звено адаптивного вирус-специфического иммунитета у пациентов с ХПН активировано, но не обладает протективным действием.

Привлекает внимание тот факт, что у больных с ХПН уровень IgG анти-ЦМВ намного ниже уровня IgG анти-ВПГ, хотя соотношение частот обнаружения вирус-специфических IgM противоположное, и следовало бы ожидать более высокий уровень антител класса IgG к ЦМВ. Можно предположить, что у больных с ХПН иммунодефицитное состояние отражается на способности В-лимфоцитов переключаться на синтез высокоафинных анти-ЦМВ антител или неспособности их синтезировать. Это может быть следствием влияния самого вируса ЦМВ и (или) нарушенной цитокиновой иммунорегуляции.

При исследовании ключевых иммунорегуляторных цитокинов выявлено значимое увеличение уровней IL-1, TNF у пациентов из листа ожидания в сравнении со здоровыми (табл. 3). Это свидетельствует о наличии системного воспаления и активации врожденного иммунитета у этих больных. Уровень IL-2 значимо не отличался от здоровых, хотя среднее значение сывороточного уровня цитокина у больных ХПН было на 28 % выше. Это свидетельствует о незначительной активации Т-клеточного иммунитета, что может быть одной из причин неэффективного противовирусного иммунитета.

Таблица 3

Уровни цитокинов у реципиентов и пациентов после трансплантации почки

Показатель, пг/мл	Здоровые	"Лист ожидания"	После АТПП
IL-1α	373,0±10,0	414,86±15,61 *	442,61±29,60 *
TNF-α	324,88±6,59	407,14±24,26 *	418,35±20,49 *
IL-2	112,34±12,43	145,25±27,42	71,89±8,12* #

* – значимые отличия от здоровых, $p < 0,05$; # – значимые различия между исследуемыми группами $p < 0,05$.

У пациентов после трансплантации почки содержание IL-1 и TNF-α остается на высоком уровне, а концентрация IL-2 становится 2 раза меньше чем у реципиентов. Снижение уровня IL-2 происходит за счет влияния циклоспорина, что и приводит к увеличению частоты реактивации герпесвирусных инфекций. Однако влияние циклоспорина не является единственным фактором, вызывающим нарушение противовирусного иммунитета, а скорее выступает дополнительным усугубляющим воздействием на сформировавшийся на фоне ХПН дефицит противовирусного иммунитета. Это подтверждается невысоким уровнем IL-2 у реципиентов, имеющих в то же время высокий уровень репликации герпесвирусов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

УДК 616.379–008.64–085.272:615.017(470.45)

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2 В ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ г. ВОЛГОГРАДА

Н. В. Рогова, О. И. Бутранова

Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолГМУ

В работе приведены результаты регионального фармакоэпидемиологического исследования лекарственной терапии сахарного диабета второго типа, анализ которой выявил случаи нерационального применения пероральных сахароснижающих препаратов, узость спектра врачебных назначений. Анализ назначений для терапии осложнений сахарного диабета также свидетельствует о недостаточной информированности врачей-эндокринологов в вопросах клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. Результаты исследования представляют интерес для организации и проведения дальнейшего изучения фармакоэпидемиологии лекарственной терапии с целью оптимизации медикаментозной помощи и структуры затрат при сахарном диабете второго типа.

Ключевые слова: лекарственное лечение, сахарный диабет II типа, фармакоэпидемиологическое исследование.

PHARMACOEPIDEMIOLOGIC STUDY OF DRUG THERAPY OF DIABETES MELLITUS TYPE 2 IN HOSPITALS OF VOLGOGRAD

N. V. Rogova, O. I. Butranova

Abstract. The article contains the results of regional pharmacoepidemiologic research of diabetes mellitus type 2 drug therapy. Analysis of therapy of complications of diabetes with certain drugs demonstrates irrational administration schemes of hypoglycemic drugs, narrowness of hypoglycemic drug spectrum. Therapy analysis reveals insufficient en-

Исходя из полученных результатов, можно заключить, что у больных ХПН имеется иммунопатологическое состояние, связанное с дисфункцией Т- и В-клеточного звена иммунной системы. Это приводит к снижению выработки высокоаффинных антител класса G к ЦМВ и слабой активации Th1 пути иммунного ответа. После трансплантации почки за счет иммуносупрессии циклоспорином Th1-зависимый иммунный ответ подавляется практически полностью и это усугубляет уже имеющийся дефицит противовирусного иммунитета. Это вызывает реактивацию ВПГ и ЦМВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Г. В., Гуревич К. Я., Шумилкин В. Р. и др. // Нефрология. – 2005. – № 5 – С. 33–37.
2. Казанцева И. А. // Вестн. ВолГМУ. – 2007. – № 2. – С. 10–16.
3. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник / Под ред. А. А. Воробьева. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 691 с.
4. Столяр А. Г., Будкарь Л. Н., Злоказов В. Б. и др. // Нефрология и диализ. – 2007. – Т. 9, № 3. – С. 309.
5. Стрижаков А. Н., Каграманова Ж. А., Малиновская В. В. и др. // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8. – № 2-3. – С. 291.
6. Michalek J., Horvath R. // BMC Pediatr. – 2002. – Vol. 2. – P. 1.
7. Ozaki K. S., Câmara N. O. S., Nogueira E., et al. // Clinical Transplantation. – 2007. – Vol. 21, № 5. – P. 675–680.
8. Schwab M., Boswald M., Korn K., et al. // Clin. Nefrol. – 2000. – Vol. 53, № 2. – P. 132–139.