

© Коллектив авторов, 2015

УДК 616.344-002-031.84:616-018

DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2015.10105>

ISSN – 2073-8137

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ УСПЕХА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

В. В. Павленко¹, Г. А. Катаганова¹, Л. З. Амирханова¹, А. Ф. Павленко¹, В. Ю. Амиянц²

¹ Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

² Государственный научно-исследовательский институт курортологии,
Пятигорск, Россия

NEW CAPABILITIES FOR THE PREDICTION OF SUCCESS OF BIOLOGICAL THERAPY FOR ULCERATIVE COLITIS

Pavlenko V. V.¹, Kataganova G. A.¹, Amirhanova L. Z.¹, Pavlenko A. F.¹, Amiyants V. Yu.²

¹ Stavropol State Medical University, Russia

² National Research Institute of Health Resort, Pyatigorsk, Russia

Изучены некоторые показатели апоптоза, содержание молекул адгезии и ФНО- α в периферической крови больных язвенным колитом (ЯК) в динамике индукционного курса инфликсимабом (Ремикейд). В период выраженной активности ЯК уровень растворимых молекул адгезии в сыворотке крови, синтез ФНО- α мононуклеарами был повышен, а готовность лимфоцитов к апоптозу была снижена. После окончания индукционного курса у 43 пациентов (66 %) индекс Рахмилевича снизился, что знаменовало начало клинической ремиссии. В этой группе пациентов отмечалось нарастание апоптотической готовности лимфоцитов, при этом продукция ФНО- α нормализовалась, а содержание ICAM-1 и ICAM-2 в плазме крови снизилось. Динамика синтеза ФНО- α , плазменный уровень молекул адгезии и степень готовности иммунных клеток к апоптозу под влиянием инфликсимаба может прогнозировать клинический ответ на биологическую терапию.

Ключевые слова: язвенный колит, апоптоз, молекулы межклеточной адгезии, инфликсимаб

We studied some of the indicators of apoptosis, the content of adhesion molecules and TNF- α in peripheral blood of patients with ulcerative colitis (UC) in the dynamics of the induction course with infliximab (Remicade). During severe UC activity the level of soluble adhesion molecules in serum TNF- α synthesis by mononuclear cells was increased and willingness of lymphocytes to apoptosis was decreased. After the end of the induction course in 43 patients (66 %) Rachmilewitz index declined that marked the beginning of clinical remission. This group of patients showed increase of apoptotic lymphocytes readiness, but the TNF- α production was normalized, and the content of ICAM-1 and ICAM-2 in plasma is decreased. The dynamics of the synthesis of TNF- α , plasma level of adhesion molecules and the readiness of immune cells to apoptosis under the influence of infliximab may predict clinical response to biological therapy.

Key words: ulcerative colitis, apoptosis, cell adhesion molecules, infliximab

Воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), в том числе язвенный колит (ЯК), представляет собой хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиологии [2]. Персистенция иммунновоспалительного процесса в толстой кишке при ЯК может быть связана с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов (в первую очередь, ФНО- α) в результате нарушений в механизмах апоптоза. Реализация апоптоза происходит через специфические рецепторы, относящиеся к семейству ФНО – Fas и

семейству Vcl-2-генов [1]. Новой эрой в терапии ВЗК стало появление ряда таргетных биологических препаратов (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, ведолизумаб и др.), нацеленных на различные звенья патогенеза, в частности на ФНО- α [3, 4]. Хотя они оказались эффективными у многих пациентов, в значительном числе случаев при их использовании не удается достичь полного и стойкого контроля над патологическим процессом [5].

Цель исследования: изучить некоторые показатели апоптоза, содержание молекул адгезии

и ФНО- α в периферической крови больных тяжелым ЯК и оценить их динамику под влиянием индукционного курса инфликсимаба.

Материал и методы. Обследовано 65 пациентов с тяжелым течением и высокой степенью клинической активности ЯК (индекс Рахмилевича 16–30 баллов). Инфликсимаб (Ремикейд) назначали по индукционной схеме (0–2–6 недели), всего 3 введения в дозе 5 мг/кг. Экспрессию маркеров апоптоза CD-95-L и Vcl-2 лимфоцитами периферической крови исследовали на проточном цитометре Facs Callibur (USA). Результат выражали в % клеток, экспрессирующих изучаемый маркер. Содержание ФНО- α (нг/2x10⁶ клеток) в мононуклеарных клетках (МНК) и sL-Селектина, ICAM-1, ICAM-2 в сыворотке крови (нг/мл) определяли методом ИФА с помощью стандартных тест-систем. Контрольную группу составили 10 практически здоровых добровольцев. Статистическую обработку результатов проводили методами параметрического и непараметрического анализа (парный t-критерий Стьюдента, точный критерий Фишера, критерий Мак-Немара). Статистически достоверными считали различия при P<0,05.

Результаты и обсуждение. Установлено, что в период выраженной активности ЯК исходное количество лимфоцитов, экспрессирующих Vcl-2 (71,8±1,9 %, P<0,05), повышено, а экспрессия CD-95-L (5,9±1,9 %, P<0,05), наоборот, снижена. Уровень растворимых молекул адгезии в сыворотке крови в этот период болезни был повышен и составил для L-Селектина – 1788,54±25,66 нг/мл, ICAM-1 – 426,9±12,7 нг/мл, ICAM-2 – 351,7±8,7 Е/мл, (P_{1,2,3} <0,05 в сравнении с контролем). Исходный спонтанный и стимулированный синтез ФНО- α МНК больных активным ЯК был значительно выше контрольных значений (спонтанный – 5,9±0,8 и стимулированный 8,2±0,9 нг/2x10⁶, P<0,05). После трехкратного внутривенного введения Ремикейда у 43 пациентов (66 %) отмечалось снижение количества лимфоцитов, экспрессирующих Vcl-2, и повышение экспрессии CD-95-L, что знаменовало нарастание апоптотической готовности имму-

ноцитов и начало формирования клинической ремиссии (индекс Рахмилевича <16 баллов). В этот же срок у пациентов обсуждаемой группы содержание ICAM-1 и ICAM-2 в плазме крови снизилось, однако не до контрольного уровня, а синтез цитокина МНК (спонтанный и стимулированный) нормализовался. Полученные результаты свидетельствуют, что развитие иммунопатологического процесса при ЯК сопровождается увеличением продукции провоспалительных медиаторов, в частности молекул межклеточной адгезии ICAM-1, ICAM-2, L-Селектина, цитокина ФНО- α , и нарушением процесса апоптоза иммунокомпетентных клеток. Механизмы, посредством которых биологические препараты, в том числе ингибиторы ФНО- α , подавляют продукцию провоспалительных факторов, в настоящее время изучаются [2]. Показано, что позитивный эффект биологической терапии отчасти связан с подавлением цитокининдуцированной гиперэкспрессии клеточных молекул адгезии – ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, интегринов и селектинов, что обеспечивает костимуляторный сигнал для активации лейкоцитов, пролиферации лимфоцитов и последующую миграцию лейкоцитов из кровяного русла в зону воспаления [5]. Считаем, что позитивное влияние инфликсимаба при ЯК связано с нейтрализацией растворимого ФНО- α , с восстановлением баланса цитокинов различной воспалительной направленности с частичной нормализацией эндотелиальной функции и преодолением резистентности иммуноцитов к факторам апоптоза.

Заключение. Высокоселективная блокада провоспалительных цитокинов и молекул, участвующих в иммуновоспалительной реакции в толстой кишке, представляется одной из наиболее перспективных альтернатив обычным (базисным) методам лечения ЯК, а динамика синтеза мононуклеарами ФНО- α , плазменный уровень молекул адгезии и степень готовности иммуноцитов к апоптозу под влиянием инфликсимаба могут прогнозировать клинический ответ и необходимость в продолжении биологической терапии.

Литература

1. Павленко, В. В. Растворимые молекулы адгезии при язвенном колите / В. В. Павленко, Л. З. Амирханова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – № 1 – С. 4–6.
2. Baumgart, D. C. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology / D. C. Baumgart, S. R. Carding // Lancet. – 2007. – Vol. 369. – P. 1627–1640.
3. Danese, S. New therapies for inflammatory bowel disease: from the bench to the bedside / S. Danese // Gut. – 2012. – Vol. 61. – P. 918–932.

References

1. Pavlenko V. V., Amirhanova L. Z. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus.* 2012;1:4-6.
2. Baumgart D. C., Carding S. R. *Lancet.* 2007;369:1627-1640.

4. Oussalah, A. Multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization / A. Oussalah, L. Evesque, D. Laharie [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105. – P. 2617–2625.
5. Peyrin-Biroulet, L. Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease / L. Peyrin-Biroulet, M. Lemann // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 33. – P. 870–879.

3. Danese S. *Gut.* 2012;61:918-932.
4. Oussalah A., Evesque L., Laharie D. *Am. J. Gastroenterol.* 2010;105:2617-2625.
5. Peyrin-Biroulet L., Lemann M. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011;33:870-879.

Сведения об авторах:

Павленко Владимир Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней; тел.: 89034451748; e-mail: PavlenkoVV@yandex.ru

Катаганова Гульнара Арсланбековна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней; тел.: 89283194531; e-mail: gulj081181@yandex.ru

Амирханова Лейла Заурбековна, врач-кардиолог первичного сосудистого отделения (ПСО) ГБУЗ ГКБ № 3 г. Ставрополя, соискатель кафедры; тел.: 89624499026; e-mail: leila-14@mail.ru

Павленко Алла Федоровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии с курсом диетологии; тел.: 89034451747; e-mail: PavlenkoVV@yandex.ru

Амианц Владимир Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, главный врач филиала Кисловодской клиники; тел.: 89624025836; e-mail: vladami@mail.ru

© Коллектив авторов, 2015

УДК 614.2:618

DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2015.10106>

ISSN – 2073-8137

МОДЕРНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ВЗГЛЯД АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА

**М. С. Селихова, Л. В. Ткаченко, М. В. Андреева, С. В. Вдовин,
Н. А. Жаркин, Д. Л. Сперанский**

Волгоградский государственный медицинский университет, Россия

MODERNIZATION OF HEALTH CARE: OBSTETRICIAN-GYNECOLOGIST'S VIEW

**Selikhova M. S., Tkachenko L. V., Andreeva M. V., Vdovin S. V.,
Zharkin N. A., Speransky D. L.**

Volgograd State Medical University, Russia

Целью исследования стало определение отношения врача акушера-гинеколога к проводимой модернизации службы родовспоможения. Приведены результаты анонимного опроса практикующих врачей акушеров-гинекологов.

Ключевые слова: модернизация родовспоможения, качество медицинской помощи, клинические протоколы, взгляд акушера-гинеколога

The aim of the study was to determine the view of the doctors to the ongoing modernization of the service of obstetrics. The results of an anonymous survey of practicing obstetricians and gynecologists are given.

Key words: modernization of the service of obstetrics, quality of medical care, clinical protocols, obstetrician-gynecologist's view

Модернизация здравоохранения в России, проводимая в последние годы, существенно повлияла на организацию системы медицинской помощи матери и ребенка. С вступлением в действие приказа № 572-н, регламентирующего порядок оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология», существенно возрастает роль амбулаторного звена, все большее значение придается дневным стационарам; показаниями к госпитализации остаются только случаи, требующие оперативного лечения, или тяжесть состояния пациентки. В повседневную практику врача входят клинические протоколы, на основе которых оцени-

вается качество оказания медицинской помощи в учреждении. Успех проводимых реформ определяется не только степенью оснащенности современных медицинских учреждений, хотя это, безусловно, крайне важно, но, во многом, отношением к ним самих врачей.

Целью настоящего исследования стало определение отношения к проводимой модернизации службы родовспоможения врача акушера-гинеколога.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели было проведено исследование в категориальном поле социологии медицины в соответствии с современными рекомендациями [4, 5]. В опросе на анонимной и добровольной