

Результаты обработаны с использованием *t*-критерия Стьюдента.

На фоне терапии у всех больных отмечалась положительная клиническая динамика: уменьшилось количество приступов стенокардии, повысилась толерантность к физической нагрузке.

После расчета основных показателей получились следующие результаты: на 40 %, по данным теста 6-минутной ходьбы, достоверно возросла толерантность к физической нагрузке в группе, принимавшей дополнительно бемитил – у больных с перенесенным инфарктом миокарда; в такой же группе больных, принимавших рибоксин, этот показатель снизился на 10 % (статистически незначимо); у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) без перенесенного инфаркта миокарда на фоне терапии бемитилом, по данным теста 6-минутной ходьбы, возросла толерантность на 47 %, у той же группы больных, дополнительно получавшей рибоксин, этот показатель увеличился на 2,3 % (статистически незначимо). По данным ЭхоКГ, наблюдалась тенденция к возрастанию фракции выброса: у больных с ишемической болезнью сердца с перенесенным инфарктом миокарда в группе бемитила – на 1,63 %, в группе рибоксина – на 4,3 %, у больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью без перенесенного инфаркта миокарда в группе бемитила – на 8 %, в группе рибоксина у данной категории больных на этот показатель практически не изменился. Ударный объем у боль-

ных с перенесенным инфарктом миокарда в группе бемитила увеличился на 26,2 %, в группе рибоксина снизился на 16,6 %, в группе больных без перенесенного инфаркта миокарда, получавших бемитил, ударный объем возрос на 4,1 %, у получавших рибоксин увеличился на 8,5 %. Также отмечалась тенденция к повышению качества жизни во всех описанных группах.

Таким образом, добавление к базисной терапии бемитила обуславливает легкий кардиотонический эффект за счет увеличения ударного объема, в результате чего мы наблюдаем повышение толерантности к физической нагрузке, что переводит больных из более тяжелого ФК хронической сердечной недостаточности в более легкий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т. и др. // Сердеч. недостаточность. – 2003. – Т. 4. – № 1. – С.17–18.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. – М.: Медиа Медика, 2000.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Арутюнов Г.П. и др. // Сердеч. недостаточность. – 2003. – Т. 4. – № 6. – С. 276–297.
4. Сайфутдинов Р.И., Коц Я., Тухадзе А.К. и др. // Кардиология. – 1990. – № 3. – С. 65–68.
5. Лукьянова Л.Д. // Итоги науки и техники. Фармакология. Химиотерапевтические средства / Под ред. Л.Д. Лукьяновой. – М., 1991. – С. 5–26.

УДК 616.61–002.3–036.11

К ВОПРОСУ О ПРЕДИКТОРАХ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ГЕСТАЦИОННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

П.В. Глыбочко, И.В. Михайлов, М.Л. Чехонацкая, Т.Ю. Храбров
Саратовский государственный медицинский университет

ON PREDICTORS OF AN ACUTE COURSE OF GESTATIONAL PYELONEPHRITIS

P.V. Glibochko, I.V. Mikhailov, M.L. Chekhonatskaya, T.Y. Hrabrov

Abstract. The purpose of the research was to define some factors influencing the course of pyelonephritis in pregnancy. We have studied 95 pregnant patients with pyelonephritis. Clinical, microbiological and immunological methods of research have been used in examination of the patients. Distinctions in etiology of disease, parameters of cellular immune status, serum level of Interleukin-1-beta, Interleukin-8, Interleukin-4, Interleukin-10 and Interferon-gamma, colon bacterial microflora in pregnant patients with recurrent course of pyelonephritis were evaluated.

Key words: pyelonephritis in pregnancy, cellular immune status, cytokines.

Проблемы профилактики, своевременной диагностики и лечения воспалительных заболеваний мочевыводящих путей у беременных остаются окончательно нерешенными и продолжают привлекать внимание клиницистов и исследователей. В последние годы острый гестационный пиелонефрит

(ОГП) вышел на второе место по частоте среди экстрагенитальных заболеваний у беременных, что определяет его значение среди факторов, влияющих на исходы беременности и родов [1, 4, 7].

До настоящего времени многие аспекты патогенеза ОГП окончательно не выяснены, а ле-

чение остается одной из сложных задач для урологов и акушеров-гинекологов. В научной литературе имеются лишь единичные исследования патогенетической роли цитокинов при гестационном пиелонефрите. Между тем эти данные позволяют определить новые клинико-диагностические критерии данной патологии.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить факторы риска рецидивирующего течения гестационного пиелонефрита.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 95 пациенток с серозной формой ОГП, из них у 70 заболевание во время беременности развилось однократно, у 25 отмечено рецидивирующее течение ОГП. Пациентки были ретроспективно разделены на группы согласно характеру течения заболевания, установленному при наблюдении за пациентками в течение беременности. Контрольную группу составили 30 первородящих здоровых беременных женщин и 25 небеременных практически здоровых женщин.

При постановке диагноза использовали классические клинические, лабораторные и ультразвуковые методы исследования [5]. Критериями исключения пациенток из обследования служили мочекаменная болезнь и аномалии органов мочевыделительной системы.

Бактериологическому исследованию подвергалась моча, полученная при естественном мочеиспускании. Степень бактериурии изучали по методике В.В. Меньшикова (1987), производя посев мочи секторным методом на питательные среды [2]. В работе использованы методы диагностики дисбактериоза кишечника согласно Отраслевому Стандарту "Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника" (ОСТ 91500.11.0004–2003, утвержден Приказом МЗ РФ № 231 от 09.06.2003) [3].

Иммунологические тесты включали фенотипирование лимфоцитов периферической крови непрямым иммунофлюоресцентным методом с помощью моноклональных антител по CD-рецепторам производства "Sorbent Ltd." института Иммунологии МЗ и СР России и "Медбиосервис" на люминесцентном микроскопе "Люминал Р-8". Определение содержания цитокинов [интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10 и интерферона (ИФН)- γ] в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов "BioSource Int." (Бельгия) согласно прилагаемой инструкции на иммуноферментном анализаторе "Multiscan" (Финляндия). Расчет количества цитокинов производили путем построения калибровочной кривой, количество выражали в пг/мл.

Всем пациенткам с серозной формой острого гестационного пиелонефрита проведена кон-

сервативная терапия: клафоран 1,0 г 2 раза в сутки внутримышечно или офлоксацин 200 мг 2 раза в сутки; метронидазол 500 мг 2 в 2 раза в сутки внутривенно капельно в течение 5 дней; дезинтоксикационная инфузионная терапия. Выбор тактики антибактериальной терапии пациенток с гестационным пиелонефритом обоснован изучением чувствительности выделенных из мочи культур факультативно-анаэробных микроорганизмов к антибактериальным препаратам методом серийных разведений последних в жидкой питательной среде.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ "STATISTICA" с использованием критериев достоверности Стьюдента и Манна–Уитни. Исследование одобрено этическим комитетом Саратовского медицинского университета.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании результатов клинико-инструментального обследования у 76 % пациенток с рецидивирующим гестационным пиелонефритом выявлены правосторонняя, реже – левосторонняя (24 %) локализации процесса.

При посеве мочи на питательные среды микрофлора выделена у 87,1 % беременных с однократным развитием пиелонефрита и у 92 % пациенток с рецидивирующим ОГП. При этом у всех пациенток с рецидивирующим течением заболевания и у 84,3 % больных с однократным развитием ОГП регистрировали истинную бактериурию (более 10^5 КОЕ/мл). При ОГП кишечная палочка выделена у 62,9 %, протей – у 10 %, стафилококк – у 8,6 %, клебсиелла – у 5,6 % пациенток. Если при остром процессе в абсолютном большинстве случаев выявляли монокультуры возбудителей, то для рецидивирующего течения пиелонефрита было характерно наличие в моче ассоциаций возбудителей. Так, у пациенток с рецидивирующим течением заболевания в 36 % случаев из мочи нами выделена ассоциация кишечной палочки и золотистого стафилококка, только кишечная палочка – у 40 %, протей – у 16 % пациенток.

Разнохарактерность полученных результатов клинических и микробиологических исследований позволила предположить неодинаковое изначальное состояние иммунитета в группах пациенток с однократным развитием и рецидивирующим течением гестационного пиелонефрита.

Анализ данных, полученных до лечения, показал, что заболевание ОГП сопровождается снижением общей популяции Т-лимфоцитов (CD3), где у пациенток с рецидивирующим течением заболевания отмечены более значительные изменения абсолютных и относительных показателей Т-клеток в крови, чем у беременных с однократным развитием пиелонефрита.

На фоне лимфопении при рецидивирующем течении гестационного пиелонефрита отмечался и дисбаланс субпопуляций *T*-клеток с уменьшением абсолютных и относительных показателей их хелперной части (CD4) и возрастанием относительного количества супрессоров (CD8) по сравнению со значениями в контрольной группе, что свидетельствовало о более выраженной иммуносупрессии, чем у больных с однократным развитием заболевания. Пациентки с рецидивирующим гестационным пиелонефритом имели низкие значения индекса CD4/CD8, что указывает на более глубокие изменения реактивности у этих больных. Изменения абсолютных и относительных показателей числа В-лимфоцитов при рецидивирующем течении гестационного пиелонефрита нами не обнаружено.

У беременных с однократным развитием ОГП исходные уровни естественных киллеров (ЕК) превышали показатель беременных с рецидивирующим пиелонефритом, у которых содержание ЕК было низким и не отличалось от данных в контрольной группе. Отмеченный факт также свидетельствует об анергии и дисбалансе в системе агрессии как защиты у беременных с рецидивирующим пиелонефритом.

Еще более значимые результаты для обоснования различного исхода лечения в сравниваемых группах пациенток с гестационным пиелонефритом были получены при исследовании содержания цитокинов в крови. Так, средние показатели содержания цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-6 у пациенток с рецидивирующим пиелонефритом были достоверно ниже аналогичных значений у беременных с однократным развитием пиелонефрита.

Исследование кала на дисбактериоз при рецидивирующем гестационном пиелонефрите обнаружило изменение биоценоза толстой кишки у всех пациенток. 1-я степень дисбактериоза отмечена у 20 %, 2-я – у 50 %, 3-я – у 30 % больных. В группе беременных с однократным развитием пиелонефрита дисбактериоз кишечника выявлен достоверно реже – в 67,1 % случаев ($p < 0,05$), при этом чаще регистрировали 1-ю (27,1 %) и 2-ю его степени (40 %). При количественном анализе микрофлоры толстой кишки у пациенток с рецидивирующим гестационным пиелонефритом установлено, что у них достоверно выше были показатели кишечной палочки, энтерококков, частота обнаружения кишечной палочки, имеющей гемолитические и лактозонегативные свойства, золотистого стафилококка и протей, а содержание бифидобактерий и лактобактерий было ниже по сравнению с аналогичными показателями у пациенток с однократным развитием пиелонефрита

во время беременности. Следовательно, существенное ухудшение микроэкологии толстой кишки у беременных способствует развитию и рецидивирующему течению гестационного пиелонефрита, усугубляя иммунный дисбаланс.

Нами проведено микробиологическое исследование мочи и оценка иммунологического статуса организма в динамике лечения в целом у беременных с пиелонефритом, у которых заболевание развилось однократно и инфекционно-воспалительный процесс в почках рецидивировал.

Как показывают проведенные микробиологические исследования, в результате антибактериальной терапии у всех пациенток с однократным развитием гестационного пиелонефрита была достигнута элиминация возбудителя из мочевыделительной системы. Вместе с тем, у 76 % пациенток с рецидивирующим течением гестационного пиелонефрита из мочи была выделена кишечная палочка, а у 8 % больных – протей в концентрации 10^2 – 10^3 КОЕ/мл.

Анализ полученных данных показал (табл. 1), что уровень лейкоцитов в обследованных группах пациенток с гестационным пиелонефритом после лечения снизился и достоверно не отличался от данных контрольной группы. Лимфоцитопения, имевшая место в момент развития гестационного пиелонефрита, сохранилась только в группе пациенток с рецидивирующим течением заболевания, достоверно отличаясь от уровня лимфоцитов в контрольной группе и у больных с однократным развитием пиелонефрита.

При однократном развитии гестационного пиелонефрита в результате проведенной терапии восстанавливались показатели как общей популяции *T*-клеток (CD3), так и ее хелперной составляющей (CD4). В этой же группе пациенток отмечалось уменьшение количества субпопуляции *T*-супрессоров (CD8) с одновременным улучшением показателей иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, что подтверждает позитивный корригирующий эффект лечения на состояние иммунитета. Подобные изменения свидетельствуют как об активации иммунных процессов, в частности *T*-хелперного звена, так и об увеличении содержания в периферической крови молодых незрелых лимфоцитов, предшественников *T*-клеток, повышающих реактивность организма [6]. По-видимому, такой позитивный сдвиг в состоянии *T*-иммунного функционирования, а также адекватная реакция и субпопуляция ЕК, проявившаяся в ее активации на высоте обострения и снизившаяся в процессе лечения, внесли свой вклад в успешное лечение больных гестационным пиелонефритом.

Таблица 1

Показатели иммунитета у пациенток с различным течением острого гестационного пиелонефрита в динамике лечения

Показатель		Здоровые беременные женщины, $n = 30$	Пациентки с острым серозным гестационным пиелонефритом			
			Пациентки с однократным развитием ОГП, $n = 70$		Пациентки с рецидивирующим ОГП, $n = 25$	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Лейкоциты $\times 10^9$ /л		6,11 $\pm$ 0,19	9,76 $\pm$ 0,42*	6,31 $\pm$ 0,18	9,91 $\pm$ 0,72*	6,05 $\pm$ 0,18
Лимфоциты	%	26,10 $\pm$ 0,40	18,65 $\pm$ 0,64*	25,80 $\pm$ 0,32	15,67 $\pm$ 0,56*#	21,71 $\pm$ 0,62*#
	Кл/мкл	1597,70 $\pm$ 56,95	1758,75 $\pm$ 67,05	1631,18 $\pm$ 53,89	1550,38 $\pm$ 85,20#	1315,63 $\pm$ 57,00*#
CD3-(Т)	%	55,88 $\pm$ 0,78	50,02 $\pm$ 0,46*	55,12 $\pm$ 0,50	48,78 $\pm$ 0,39*#	52,11 $\pm$ 0,48*#
	Кл/мкл	864,45 $\pm$ 26,03	875,08 $\pm$ 36,44	900,61 $\pm$ 31,79	761,19 $\pm$ 33,28*#	688,17 $\pm$ 33,69*#
CD4-(Х)	%	42,11 $\pm$ 0,51	40,74 $\pm$ 0,42*	42,36 $\pm$ 0,52	40,41 $\pm$ 0,65*	40,12 $\pm$ 0,55*#
	Кл/мкл	674,23 $\pm$ 19,38	707,84 $\pm$ 27,83	695,56 $\pm$ 27,74	622,04 $\pm$ 17,33*#	531,18 $\pm$ 28,33*#
CD8-(С)	%	27,54 $\pm$ 0,42	29,09 $\pm$ 0,36*	27,26 $\pm$ 0,42	30,15 $\pm$ 0,40*#	28,59 $\pm$ 0,25*#
	Кл/мкл	438,89 $\pm$ 17,26	509,89 $\pm$ 32,39	455,79 $\pm$ 16,65	467,87 $\pm$ 27,86	371,35 $\pm$ 17,21*#
CD4/CD8		1,58 $\pm$ 0,06	1,41 $\pm$ 0,02*	1,56 $\pm$ 0,05	1,34 $\pm$ 0,02*#	1,43 $\pm$ 0,03*#
CD72(В)	%	12,02 $\pm$ 0,26	12,00 $\pm$ 0,36	12,33 $\pm$ 0,37	11,78 $\pm$ 0,25	11,94 $\pm$ 0,37
	Кл/мкл	194,33 $\pm$ 11,50	207,74 $\pm$ 9,70	204,07 $\pm$ 10,48	183,39 $\pm$ 9,80	192,97 $\pm$ 12,03
CD16(ЕК)	%	15,86 $\pm$ 0,20	18,55 $\pm$ 0,37*	15,74 $\pm$ 0,38	14,42 $\pm$ 0,35*#	14,72 $\pm$ 0,29*#
	Кл/мкл	253,98 $\pm$ 10,18	325,76 $\pm$ 14,38*	261,09 $\pm$ 12,28	223,36 $\pm$ 12,27*#	198,65 $\pm$ 14,34*#

Здесь и в табл. 2: * – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе здоровых беременных женщин; # – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе пациенток с однократным развитием острого гестационного пиелонефрита ($p < 0,05$).

У пациенток с рецидивирующим гестационным пиелонефритом и после лечения сохранялось состояние лимфопении, а общая популяция Т-лимфоцитов CD3 оставалась низкой, как и ее хелперная фракция CD4, при высоком уровне супрессоров CD8, достоверно отличаясь от аналогичных показателей в группе с позитивным исходом лечения. Показатели иммунорегуляторного индекса также подтверждали более значительную разбалансировку в системе CD4/CD8 в этой группе беременных (1,43 против 1,56 % у пациенток с однократным развитием гестационного пиелонефрита). Эти

данные, следуя канонам иммунного регулирования, подтверждают выраженные нарушения в клеточном звене у пациенток с рецидивирующим гестационным пиелонефритом, которое не смогло активизировать систему иммунитета в этой группе.

Оценивая в целом функциональную активность клеточного звена иммунитета, следует отметить, что у пациенток с однократным развитием заболевания после лечения содержание изучаемых цитокинов восстанавливалось и соответствовало показателям в группе здоровых беременных (табл. 2).

Таблица 2

Содержание цитокинов в сыворотке крови у пациенток с различным течением острого гестационного пиелонефрита в динамике лечения

Показатель	Здоровые беременные женщины, $n = 30$	Пациентки с острым серозным гестационным пиелонефритом			
		Пациентки с однократным развитием ОГП, $n = 70$		Пациентки с рецидивирующим ОГП, $n = 25$	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИЛ-1 β , пг/мл	18,12 $\pm$ 1,80	146,18 $\pm$ 4,78*	22,15 $\pm$ 3,45	78,88 $\pm$ 4,22*#	63,29 $\pm$ 5,87*#
ИЛ-8, пг/мл	21,12 $\pm$ 1,04	107,35 $\pm$ 4,29*	23,76 $\pm$ 2,72	75,54 $\pm$ 4,58*#	58,18 $\pm$ 3,75*#
ИНФ γ , пг/мл	25,53 $\pm$ 1,10	212,33 $\pm$ 4,41*	27,23 $\pm$ 3,58	162,17 $\pm$ 4,38*#	83,45 $\pm$ 3,54*
ИЛ-4, пг/мл	28,32 $\pm$ 1,64	232,13 $\pm$ 3,70*	30,74 $\pm$ 3,36	226,13 $\pm$ 6,11*	145,34 $\pm$ 4,72*#
ИЛ-10, пг/мл	15,41 $\pm$ 1,58	151,91 $\pm$ 6,36*	28,75 $\pm$ 1,93	170,58 $\pm$ 7,61*	128,47 $\pm$ 4,52*#

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Факторами риска рецидивирующего течения гестационного пиелонефрита являются: наличие в моче ассоциаций возбудителей, показатели недостаточности клеточного звена иммунитета, низкое содержание в крови интерлейкина-1 β , интерлейкина-8, интерферона- γ , кишечный дисбактериоз. Изучение этих показателей может служить основой для дифференцированного подхода к наблюдению и лечению пациенток с гестационным пиелонефритом, выделения среди них группы с высоким риском рецидивирующего течения заболевания и своевременной коррекции выявленных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лоран О.Б. // Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных: матер. симпозиума. – М., 1999. – С. 5–9.
2. Методы клинической микробиологии // В кн.: Лабораторные методы исследования в клинике: справ. / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – С. 312–344.
3. Отраслевой Стандарт "Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника" (ОСТ 91500.11.0004-2003, утвержден Приказом Министерства здравоохранения РФ № 231 от 09.06.2003).
4. Петричко М.И., Мартынова М.М., Левша С.Ю. // Дальневост. мед. журнал. – 1999. – № 2. – С. 93–99.
5. Руководство по урологии. В 3 т. / Под ред. Н.А. Лопаткина. – М.: Медицина, 1998. – Т. 2. – 768 с.
6. Фрейдлин И.С. // Иммунология. – 2001. – № 5. – С. 3–8.
7. Nowicki B. // Curr. Infect. Dis. Rep. – 2002. – Vol. 4 (6). – P. 529–535.

УДК 615.281`453.3.014.21`47

ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ГРАНУЛ, СОДЕРЖАЩИХ ИЗОНИАЗИД И ЭТАМБУТОЛА ГИДРОХЛОРИД

Л.П. Овчаренко, Е.В. Компанцева, В.А. Ушакова, Л.С. Кузнецова
Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

JUSTIFICATION OF STRUCTURE AND ANTIMICROBIC ACTIVITY OF GRANULES CONTAINING ISONIAZID AND ETAMBU TOLE HYDROCHLORIDE

L.P. Ovcharenko, E.V. Kompantseva, V.A. Ushakova, L.S. Kuznetsova

Abstract. Research on development of the granules providing prolonged release of isoniazid and etambutole hydrochloride from a medical product was carried out for the purpose of improving the care of out-patients. During research the auxiliary substance and a dampener are chosen, the optimum structure of a medical product is developed.

Key words: tuberculosis, isoniazid, etambutol hydrochloride.

По данным медицинской статистики, заболеваемость туберкулезом в РФ в настоящее время остается на высоком уровне. Для борьбы с этим инфекционным заболеванием разработаны схемы лечения, включающие одновременное назначение препаратов первого и второго ряда, таких, как изониазид и этамбутола гидрохлорид [6, 7]. При этом больные должны 3–4 раза в день принимать по 4–5 таблеток или капсул. Поэтому для удобства применения за рубежом созданы комбинированные лекарственные препараты (ЛП), в состав которых входят несколько лекарственных веществ (ЛВ). В России только на ОАО "Акрихин" разработан ряд комбинированных ЛП, что не может в полной мере обеспечить потребности больных туберкулезом отечественными лекарственными средствами (ЛС). Кроме того, фтизиатры отмечают необходимость разработки пролонгированных ЛП, которые позволят сократить количество приемов лекарств и обеспечить

бактериостатическую концентрацию действующих веществ в крови. Это особенно важно для лечения больных в амбулаторных условиях.

В Пятигорской государственной фармацевтической академии на протяжении нескольких лет ведется работа по созданию пролонгированных ЛП, и в том числе противотуберкулезных [5]. В настоящее время проводятся исследования по разработке комбинированного ЛП, содержащего изониазид и этамбутола гидрохлорид.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Обосновать состав гранул, обеспечивающий пролонгированное высвобождение изониазида и этамбутола гидрохлорида из лекарственного препарата.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектами исследования являлись ЛВ: изониазид и этамбутола гидрохлорид. В качестве вспомогательных веществ были использованы