

УДК 617.001.41-021.4

Н. П. Картавенкова

ОСОБЛИВОСТІ ЗАПАЛЬНО-ДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗМІН М'ЯКИХ ТКАНИН РОТОГЛОТКОВОЇ ДІЛЯНКИ ТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ ПРИ РІЗНИХ УМОВАХ ЛІКУВАННЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 617.001.41-021.4

Н. П. Картавенкова

ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ РОТОГЛОТОЧНОЙ ОБЛАСТИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ ПРИ РАЗНЫХ УСЛОВИЯХ ЛЕЧЕНИЯ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Освещены вопросы нарушений местного иммунитета у больных с туберкулезной инфекцией. Наведены данные об эффективности использования разработанного комбинированного лечения с применением пентоксифиллина и контрикала, которые свидетельствуют о восстановлении и нормализации работы местных факторов слизистой оболочки ротоглоточной области, что является одним из важных моментов предупреждения развития воспалительно-деструктивных процессов слизистой оболочки у больных с туберкулезной инфекцией.

Ключевые слова: местный иммунитет, туберкулезная инфекция, воспалительно-дегенеративные изменения, слизистая оболочка ротоглотки.

UDC 617.001.41-021.4

N. P. Kartavenkova

PECULIARITIES OF OROPHARYNGEAL REGION SOFT TISSUES INFLAMMATORY-DEGENERATIVE CHANGES OF TUBERCULOSIS ETIOLOGY WITH DIFFERENT TREATMENT MODES

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The paper described disturbance of local immunity in patients with tuberculosis infection. The data presented efficacy of using Pentoxifyllinum and Contrical in restoration and normalization of local factors of oropharyngeal region mucous membranes. It is important in prophylaxis and prevention of inflammatory destructive processes of mucous membranes in patients with tuberculosis infection.

Key words: local immunity, tuberculosis infection, inflammatory-degenerative changes, mucous membranes of oropharynx.

В активації запального процесу м'яких тканин ротової порожнини, в тому числі індукованого туберкульозною інфекцією, важливу роль відіграють прозапальні цитокіни — фактор некрозу пухлин альфа (ФНП- α) й інтерлейкін-1 β [7; 10]. У формуванні запального процесу слизової оболонки ротоглотки та регуляції місцевої імунологічної реактивності має значення протеолітична активність слини: розвиток запалення в тканинах ротоглоткової порожнини, яке супроводжується підвищенням протеолізом, за механізмом хибного кола додатково посилює запалення за рахунок деструкції білкових факторів, які визначають місцеву імунологічну реактивність [3; 4; 7]. Але до останнього часу не досліджувалася дія сумісного використання інгібіторів продукції прозапальних цитокінів і гальмування протеолітичної активності на активність запального процесу м'яких тканин ротової порожнини.

Метою дослідження є вивчення показників місцевого імунітету у пацієнтів із запальними процесами ротоглоткової ділянки, що індуковані туберкульозною інфекцією, в умовах комбінова-

ного лікування, яке включає в себе використання контрикалу та пентоксифіліну.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом знаходилися 35 хворих (19 чоловіків і 16 жінок) із підтвердженим діагнозом туберкульозу. Основним критерієм включення пацієнта в групу була наявність інфільтративно-запальних змін слизової оболонки ротоглотки, які відмічалися у 27 пацієнтів у ділянці слизової оболонки глотки, а у 8 осіб — ясен. У всіх випадках зміни на слизовій оболонці відмічалися протягом не менше ніж 2 тиж. і слабо піддавалися неспецифічній протизапальній терапії. Крім того, 10 пацієнтам (6 чоловікам і 4 жінкам) було призначене традиційне лікування запальних процесів слизової оболонки ротоглотки. Середній вік досліджуваних становив (39,4 \pm 3,6) року.

Після госпіталізації пацієнтам коригували протитуберкульозну терапію, включаючи в лікувальний комплекс контрикал (апротинін, "AWD.pharma GmbH & Co.KG", Німеччина), який використовували з розрахунку 200 000 АтрЕ на добу протягом

7 діб, а також пентоксифілін (ПТФ) (“Gedeon Richter”, Угорщина) з розрахунку 0,1–0,2 г на добу у вигляді внутрішньовенних інфузій.

Ротоглоткову рідину піддавали біохімічним дослідженням, приводили до загального знаменника за рівнем білка, виходячи з розрахунку 20 мг тканини на 1 мл розчину. Після центрифугування при 2500 g протягом 15 хв, відбирали надосадову рідину. Вміст білка визначали за методом Лоурі [8]. Дослідження проводили до початку лікування та через 10 днів після початку лікувальних заходів.

Активність лужної протеази визначали за розщепленням казеїну при рН 7,6; катепсину D — за розщепленням гемоглобіну при рН 3,5; активність лужної та кислотої фосфатаз — за швидкістю гідролізу р-нітрофенілфосфату при рН 10,5 і 4,8 відповідно. Активність усіх ферментів визначали за методом у модифікації А. П. Левицького та виражали в нанокаталах на 1 кг тканини [3; 6; 9].

Активність лізоциму визначали на основі хітиназної активності цього ензиму [1] та застосовували флуорометричні методи [2]. Готували змиви в стерильному фізіологічному розчині (1,0 г осаду на 10,0 мл). Для дослідження брали прозорий супернатант.

Визначення ФНП-α в ротоглоткових змивах проводили твердофазним імуноферментним методом ELISA за допомогою специфічних антитіл (“Biotrak” система, “Amersham Pharmacia Biotech”, Великобританія). Абсорбцію досліджували при довжині хвилі 450 нм. Вірогідність визначення становила 4,0 пг/мл.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою загальноприйнятих у медико-біологічних дослідженнях критеріїв оцінки відмінностей між групами (t-критерій Стьюдента).

Результати дослідження та їх обговорення

При розвитку запально-дегенеративних змін м'яких тканин ротоглоткової ділянки відмічало-

ся підвищення протеазної активності (таблиця). Так, зокрема, реєстрували збільшення активності лужної протеази на 33,5 % (P<0,05), катепсину D — на 25,4 %, а також лужної фосфатази — на 51,1 % (P<0,05).

За умови використання тільки пентоксифіліну активність лужної фосфатази залишалася більшою, ніж у контрольній групі, на 29,6 % (P>0,05), а при введенні контрикалу — на 23,6 % (P>0,05). Поєднане використання вказаних впливів супроводжувалося певним зниженням досліджуваного показника порівняно з показниками до початку лікування (на 26,5 %, P<0,05) та при цьому не відрізнялося від групи контролю (P>0,05). Активність катепсину D та лужної фосфатази збільшувалася порівняно з аналогічними показниками в контролі відповідно на 30,9 % (P<0,05) та 51,1 % (P<0,01). За умови окремого використання пентоксифіліну та контрикалу активність катепсину D залишалася більш високою порівняно з групою контролю — відповідно на 19,5 % і 15,0 % (P>0,05).

Водночас при поєднанні пентоксифіліну та контрикалу даний показник був вірогідно знижений порівняно з аналогічним показником до початку лікування (на 27,7 %, P<0,05). Окреме використання пентоксифіліну та контрикалу супроводжувалося деяким зменшенням активності лужної фосфатази, яка, однак, залишалася досить високою порівняно з контрольною групою — відповідно на 32,9 і 37,5 % (P<0,05). Поєднане використання лікувальних впливів приводило до зменшення активності лужної фосфатази на 43,0 % порівняно з цим показником до початку лікування (P<0,01).

Дослідження рівня активності лізоциму в ротоглоткових змивах пацієнтів групи контролю (практично здорові люди) показало, що хітиназна активність становить (1,57±0,07) ум. од. акт. Водночас у пацієнтів, яких лікували традиційними методами, даний показник був вищим, ніж у контролі, на 7,0 % (P<0,05) (рису-

Таблиця

Показники ферментативної активності ротоглоткових змивів у пацієнтів із запальними змінами слизової оболонки ротоглоткової ділянки на фоні туберкульозної інфекції, M±m

Група дослідження	Лужна протеаза, нкат/кг	Катепсин D, нкат/кг	Лужна фосфатаза, нкат/л	Кисла фосфатаза, нкат/л
Контроль (здорові люди), n=10	50,4±3,8	73,2±6,4	8,8±0,9	0,83±0,09
До початку лікування, n=17	67,3±5,0*	91,8±8,1*	13,3±1,1**	0,92±0,16
Пентоксифілін, n=10	65,3±4,7*	87,5±6,0	11,7±0,9*	0,89±0,11
Контрикал, n=10	62,7±5,1	84,2±7,2	12,1±1,0*	0,80±0,12
ПТФ + контрикал, n=15	53,2±4,0#	75,1±6,2#	9,3±0,7##	0,85±0,10

Примітка. * — P<0,05, ** — P<0,01 порівняно з показниками в контролі; # — P<0,05, ## — P<0,01 порівняно з показниками до початку лікування (t-критерій Стьюдента).

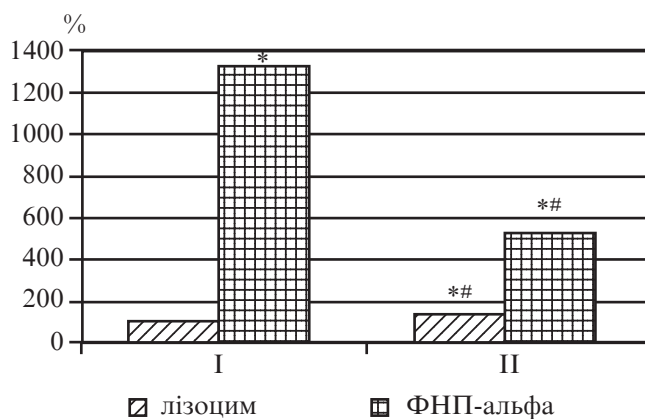


Рисунок. Динаміка показників місцевого імунітету в ротоглоткових змивах пацієнтів у різних умовах лікування. За віссю абсцис: I — традиційне лікування; II — розроблений комплекс лікування, який включає використання ПТФ і контрикалу. За віссю ординат: показники, що вивчаються, у відсотках щодо групи контролю (практично здорові люди), яких прийнято за 100 %; * — $P < 0,05$ порівняно з групою контролю (практично здорові особи); # — $P < 0,05$ порівняно з групою пацієнтів, яких лікували традиційними методами (ANOVA + Newmann-Keuls тест)

нок). Найвища хітиназна активність була в групі пацієнтів, яких лікували за допомогою розроблених комплексних лікувальних заходів, — даний показник перевищував показник контрольної групи на 35,7 %, а показник групи пацієнтів, яких лікували традиційно, — на 26,8 % ($P < 0,05$). Слід відмітити, що рівень ФНП- α в ротоглоткових змивах пацієнтів із традиційним лікуванням суттєво — в 13,3 разу — перевищував аналогічний показник у групі контролю (практично здорові люди), в якій він становив $(1,4 \pm 0,3)$ пг/мл ($P < 0,05$). Разом із тим, у пацієнтів, яких лікували за допомогою розробленого комплексу, рівень ФНП- α був вищим, ніж у групі контролю, в 5,6 разу ($P < 0,05$) та при цьому він був нижчим, ніж у пацієнтів із традиційним лікуванням, у 2,4 разу ($P < 0,05$).

Клінічна оцінка результатів використання розробленого лікування, що включало пентоксифілін і контригал, яку було проведено через 5 міс. з моменту завершення лікування, показала, що в умовах використання розробленого методу у 13 із 15 пацієнтів рецидивів запально-інфільтративних змін на слизовій оболонці ротоглоткової ділянки не було, тимчасом як у групі з традиційними методами лікування у 6 з 10 пацієнтів відмічалися рецидиви ($P < 0,025$).

Таким чином, наведені результати продемонстрували, що формування запально-інфільтративних змін туберкульозної етіології м'яких тканин ротоглоткової ділянки супроводжується характерними змінами метаболічних показників, які проявляються комплексними порушеннями

ферментативної активності змивної рідини зі слизової оболонки ротоглотки. Так, зокрема, підвищується протеазна активність разом зі збільшенням активності ферментів, які забезпечують мінеральний обмін тканин ротової порожнини, — кислій та лужної фосфатази. Наведені зміни поєднуються з високим рівнем фактора некрозу пухлин альфа та низькою активністю лізоциму, що вказує на зниження місцевого імунітету слизової оболонки ротоглотки, тому що одним з основних джерел лізоциму є нейтрофіли [2; 5].

З практичної точки зору, важливою є можливість проведення відповідних досліджень ротоглоткових змивів, отриманих у пацієнтів із запально-інфільтративними порушеннями туберкульозної етіології. Комплексний характер змін свідчить про те, що порушення місцевої імунологічної реактивності мають системний характер, який стосується не тільки стану самого бар'єра слизової оболонки, але й пов'язаний з порушеннями складу слини, які можуть забезпечити патологічні зміни мінерального обміну та спричинювати морфофункціональні дисфункції, в тому числі й кісткової тканини.

Ефекти ПТФ щодо нормалізації показників місцевої імунологічної реактивності ротоглоткових змивів суттєво збільшуються в умовах поєднання даного впливу з інгібуванням протеолітичної активності — компонента формування та розвитку запального процесу. Даний ефект можна пояснити участю механізмів протеолізу в контролі активації синтезу та вивільнення прозапальних цитокінів. Відомо, що підвищення протеолітичної активності є важливим патогенетичним фактором розвитку запального процесу [7]. Можливо, що при поєднаному використанні інгібіторів продукції прозапальних цитокінів і гальмуванні протеолітичної активності слизової оболонки ротоглотки зменшується ризик розвитку «хибного кола» — розвитку запальної реакції, що супроводжується підвищенням протеолізу, посилює запальний процес за рахунок деструкції білкових факторів, які визначають місцеву імунологічну реактивність. Крім того, дуже ймовірно, що гальмування протеолізу само собою затримує синтез прозапальних цитокінів. Втім, можливо, що на початку лікування (10-та доба) висока активність лізоциму свідчить про відновлення потенціалу місцевого імунітету, який може бути забезпечений нецитокіновими механізмами.

Клінічний ефект використання методики супроводжувався поліпшенням загального самопочуття пацієнтів, зменшенням дискомфорту й болісних відчуттів у ротоглотковій порожнині, які особливо посилювалися під час їжі. При об'єктивному дослідженні звертали на себе увагу зменшен-

ня гіперемії та зникнення білуватого нальоту на слизовій оболонці ротоглотки, відсутність виразково-некротичних ділянок, у пацієнтів з ураженням слизової оболонки ясен зменшувалися набряк та інфільтрація тканин. Тривалість ремісії у 13 пацієнтів із 15 становила 5 міс.

Висока ефективність клінічних результатів використання ПТФ та контрикалу при лікуванні місцевих запально-інфільтративних порушень туберкульозної етіології слизової оболонки ротоглотки свідчить про відновлення балансу в роботі місцевих імунних механізмів. А відновлення та нормалізація їх роботи є одним із важливих моментів профілактики та запобігання розвитку запально-деструктивних процесів у ротоглотковій порожнині, що може бути включене в комплексне лікування пацієнтів із туберкульозною інфекцією.

Висновки

1. Формування туберкульозного запального процесу в слизовій оболонці ротоглоткової ділянки супроводжується порушенням місцевого імунітету, що проявляється зниженням активності лізоциму, підвищенням рівня протеолітичних ферментів, збільшенням активності лужної та кислої фосфатаз, а також підвищенням рівнем ФНП- α в ротоглоткових змивах.

2. Використання пентоксифіліну, який блокує вивільнення прозапальних цитокінів, на фоні пригнічення протеолітичної активності супроводжується формуванням посиленого лікувального ефекту щодо запально-інфільтративних змін м'яких тканин ротоглоткової ділянки туберкульозної етіології.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Очерки иммунобиологии слизистой оболочки полости рта* : монография / И. П. Кайдашев, В. И. Шинкевич, Д. М. Король [и др.] ; под общ. ред. И. П. Кайдашева. – Полтава : Полимет, 2008.
2. *Карелин А. А.* Некоторые современные аспекты диагностической энзимологии с помощью органоспецифических ферментов / А. А. Карелин, Р. Н. Короткина // *Вестник АМН СССР*. – 1984. – № 8. – С. 89–94.
3. *Левицкий А. П.* Пищеварительные ферменты слюнных желез : автореф. дис. на соискание науч. степени д-ра биол. наук / А. П. Левицкий. — Одесса, 1974. – 53 с.
4. *Клінічна імунологія та алергологія* / за ред. проф. Г. Н. Драніка. – К. : Здоров'я, 2006. – 887 с.
5. *Knapp U.* Die Bestimmung des Lysozymgehaltes im Wundsekrete neue Methode zur Fruherkennung einer Wundinfektion / U. Knapp, A. Picard-Maureau, H. D. Rahn // *Langenbecks Arch. Chir. (Kongressbericht)*. – 1984. – Suppl. – N 364. – P. 303–304.
6. *Osteochondrodysplasia occurring in transgenic mice expressing interferon-gamma* / A. Nii, D. A. Reynolds, H. A. Young, J. M. Ward // *23th ASBMR meeting*. – 2001. – P. 431–441.
7. *Primary tuberculosis of the oral cavity in an elderly nonimmunosuppressed patient: case report and review of the literature* / W. Smolka, H. Burger, T. Iizuka, K. Smolka // *Arch. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* – 2008. – Vol. 134, N 10. – P. 1107–1109.
8. *Protein measurement with follin phenol reagent* / O. N. Lowry, N. J. Rosebrought, A. Z. Porr, R. J. Rendall // *J. Biol. Chem.* – 1951. – Vol. 193. – P. 265–275.
9. *Pentoxifylline and propentophylline are inhibitors of TNF-alpha release in monocytes activated by advanced glycation endproducts* / I. Meiners, S. Hauschildt, K. Nieber, G. Munch // *J. Neural. Transm.* – 2004. – Vol. 111. – P. 441–447.
10. *Takashiba S.* Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology / S. Takashiba, K. Naruishi, Y. Murayama // *J. Periodontol.* – 2003. – Vol. 74, N 1. – P. 103–110.

УДК 616.53-002.61

М. Н. Лебедюк, д-р мед. наук, проф.,
А. А. Шандра

ОСОБЕННОСТИ ЦИКЛА БОДРСТВОВАНИЕ — СОН У КРЫС С МОДЕЛИРУЕМЫМ КОНТАКТНЫМ ДЕРМАТИТОМ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.53-002.61

М. М. Лебедюк, О. О. Шандра
ОСОБЛИВОСТІ ЦИКЛУ НЕСПАННЯ — СОН У ЩУРІВ
ІЗ МОДЕЛЬОВАНИМ КОНТАКТНИМ ДЕРМАТИТОМ
Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

У роботі досліджувався функціональний стан циклу неспання — сон у щурів, у яких відтворювали контактний дерматит шляхом аплікації розчину біхромату калію. Показано, що в умовах розвитку контактного дерматиту у щурів відбувається зміна реактивності нейрональних структур мозку, яка виявляється в характерних порушеннях циклу неспання — сон. При цьому збільшувалася тривалість неспання і зменшувалася тривалість фаз повільнохвильового та парадоксального сну.

Ключові слова: цикл неспання — сон, біхромат калію, контактний дерматит, реактивність мозку.