

ЕФЕКТИВНІСТЬ ІМУНОФАНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ ОЖИРІННЯМ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ПРОКСИМАЛЬНОГО ВІДДІЛУ СТЕГНА У ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ ПЕРІОД

Б.С. Рудой

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

Переломи проксимального відділу стегна часто призводять до інвалідизації, що потребує застосування додаткових засобів для забезпечення життєдіяльності та реабілітації хворих [1, 7, 9]. В патогенезі іммобілізаційного остеопорозу (ОП) важлива роль належить прозапальним цитокінам, які синтезуються остеобластами та іншими клітинами, що можуть погіршувати мінералізацію кісток, а також відбувається індукція запалення (продукція цитокінів, білків гострої фази, ферментів та інші).

Операційна травма є міцним фактором активації окислених та імунних процесів. Запальні та імунні реакції виступають результатом взаємодії різних систем організму [4, 5]. Першою ланкою в процесі формування запалення є осідання комплексу антиген-антитіло на поверхні стінки судин, в подальшому відбувається потовщення внутрішнього шару судин. Індукторами запальної відповіді, які обумовлюють зміну фенотипу гладеньких м'язів клітин медії з активацією макрофагів є цитокіни. Деякі з них, такі як туморнекротизуючий фактор α (TNF α) та інтерлейкіни (IL) IL-1 β , IL-4 та IL-6 одночасно є медіаторами клітинної імунної системи [1, 4, 10].

Застосування пептидних імунокомодулюючих препаратів на фоні вираженої імуносупресії та дисфункції імунітету дозволяє позитивно впливати на активність інфекційного запального процесу, знижувати явища ендогенної інтоксикації. Вивчення структурно-активних взаємостосунків фрагментів сімейства гормонів імунітету – тимопоетинів продемонструвало, що у складі послідовності є специфічна активна ділянка з 5 амінокислотних залишків. На основі отриманого гексапептиду створена лікарська форма – імунофан, що є перспективним імуноактивним препаратом [3, 8].

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано відповідно до основного плану науково-дослідних робіт ДЗ «Луганський державний медичний університет» за темою «Оптимізація лікування хворих з ожирінням при наявності перелому проксимального відділу стегна» (№ держреєстрації 0112U003853).

Метою роботи було вивчення ефективності імунофану в комплексному лікуванні хворих із ожирінням при переломах проксимального відділу стегна при тривалій іммобілізації.

Матеріали та методи дослідження

Для аналізу ефективності імунофану у хворих з ожирінням при переломах проксимального відділу стегна всі хворі були розподілені на дві групи – основну (32 осіб) та групу зіставлення (34 хворих), що були рандомізовані за віком та статтю хворих. Лікування в обох групах включало оперативне втручання (остеосинтез), знеболюючі, детоксикуючі та протизапальні препарати. Пацієнтам основної групи додатково призначали імунофан. Препарат починали вводити одразу після надходження хворого до стаціонару, частіше на другу добу захворювання по 1 мл (50 мг) внутрішньом'язово один раз на добу 5-7 ін'єкцій щодня та ще 3 ін'єкції через день, всього на курс лікування до 10 ін'єкцій.

Визначення концентрації цитокінів (TNF α , IL-1 β , IL-4 та IL-6) у сироватці крові проводили на лабораторному обладнанні «Эфос-9305» (РФ) за допомогою сертифікованих в Україні тест систем виробництва «ProCon» (Протеиновый контур, СПб). Визначення цитокінів проводили в динаміці – перед операції, на 2-3-ю добу та через 12-14 днів після оперативного втручання.

Донорам контрольної групи одноразово визначали рівень цитокінів. Дослідження проводилися за методикою виробника. В якості контролю використовували 10 зразків сироватки донорів, які постійно живуть в Луганську і не мають маркерів інфікування вірусами парентеральних гепатитів, герпесу, цитомегаловірусів.

Достовірність відмінностей середніх величин двох вибірок оцінювали на підставі критерію Ст'юдента (t) з урахуванням його параметрів, прийнятих у медико-біологічних дослідженнях (пакекти ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Exel Stadia 6.1/prof та Statistica) [2, 6].

Отримані дані та їх обговорення.

В результаті проведених досліджень було встановлено, що в хворих з ожирінням з наявністю перелому проксимального відділу стег-

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

на виявлено дисбаланс сироваткових цитокінів - підвищення рівня прозапальних на фоні зменшеного вмісту протизапального (див. таблицю). Концентрація TNF α у крові обстежених була підвищена і складала у середньому 37,8 \pm 2,7 пг/мл в основній групі та 38,4 \pm 2,9 пг/мл - в групі зіставлення (при нормі 20,1 \pm 1,1 пг/мл; P<0,05). Вміст IL-1 β у хворих із переломами проксимального відділу стегна на фоні ожиріння зростав в 1,58 рази відповідно референтної норми в обох групах (при нормі 17,1 \pm 1,4 пг/мл; P<0,05). Рівень IL-6 у периферичній крові підвищувався в основній групі до 53,8 \pm 3,4 пг/мл і в групі зіставлення - до 52,9 \pm 3,2 пг/мл, тобто в 1,90 рази та 1,87 рази відповідно (P<0,01). У той же час не було виявлено вірогідних розбіжностей між показниками TNF α IL-1 β та IL-6 в основній групі та групі зіставлення (P>0,05), що свідчить про однакове вираження зсувів концентрації прозапальних цитокінів у даних групах.

Напередодні оперативного лікування з приводу перелому проксимального відділу стегна у хворих з ожирінням виявлено помірне зниження вмісту IL-4 в сироватці крові. В основній групі рівень IL-4 у середньому складав 32,6 \pm 2,1 пг/мл (при нормі 44,7 \pm 1,6 пг/мл; P<0,05), що було в 1,37 рази нижче норми. В групі зіставлення відмічалася аналогічна динаміка протизапального цитокіну. Так, вміст IL-4 дорівнював 33,2 \pm 2,2 пг/мл, тобто в 1,35 рази нижче референтного значення (P<0,05) (див. таблицю).

Таблиця

Вплив імунофану на рівень цитокінів у хворих із ожирінням при переломах проксимального відділу стегна (M \pm m)

Показник	норма	Групи обстежених	Термін обстеження		
			до операції	на 2-3-ю добу	через 12-14 днів
TNF α , пг/мл	20,1 \pm 1,1	основна (n=32)	37,8 \pm 2,7*	38,6 \pm 2,6*	23,2 \pm 1,7
		зіставлення (n=34)	38,4 \pm 2,9*	52,6 \pm 4,0**	32,9 \pm 3,7*
IL-1 β , пг/мл	17,1 \pm 1,4	основна (n=32)	26,8 \pm 3,5*	24,1 \pm 2,9*	19,3 \pm 1,6
		зіставлення (n=34)	27,1 \pm 3,2*	36,2 \pm 3,3**	26,4 \pm 1,5*
IL-4, пг/мл	44,7 \pm 1,6	основна (n=32)	32,6 \pm 2,1*	68,4 \pm 3,8	45,4 \pm 2,2
		зіставлення (n=34)	33,2 \pm 2,2*	89,4 \pm 4,2**	74,8 \pm 4,8**
IL-6, пг/мл	28,3 \pm 1,5	основна (n=32)	53,8 \pm 3,4**	37,3 \pm 3,1*	29,4 \pm 1,8
		зіставлення (n=34)	52,9 \pm 3,2**	64,2 \pm 3,9**	51,4 \pm 3,4**

Примітка: вірогідність розраховано між показниками групи та нормою:
* - P < 0,05 ** - P < 0,01 *** - P < 0,001.

Таким чином, при переломі проксимального відділу стегна у хворих із ожирінням відмічається зростання вмісту прозапальних цитокінів - TNF α , IL-1 β і IL-6 з переважанням зниженого рівня протизапального цитокіну - IL-4. Встановлено, що клітини жирової тканини є складовою частиною вродженої імунної системи, носієм її рецепторів. Жирні кислоти та молекулярні паттерни різних мікроорганізмів активують ці рецептори та викликають стимуляцію прозапальних цитокінів, хемокінів та сприяють розвитку запалення жирової тканини, інсулінорезистентності і, як наслідок, ожиріння [1, 9].

Використання імунофану, в комплексі з оперативним лікуванням хворих із переломами проксимального відділу стегна, приводило до поліпшення цитокінового статусу. На 2-3-тю добу після оперативного втручання в основній групі, хворим якої вводили імунофан вірогідної різниці із попередніми значеннями прозапальних цитокінів у крові не було. Вміст TNF α у крові складав 38,6 \pm 2,6 пг/мл, рівень IL-1 β - 24,1 \pm 2,9 пг/мл (P<0,05 щодо норми). Вміст IL-6 зменшувався до 37,3 \pm 3,1 пг/мл, тобто в 1,43 рази по відношенню до початкового рівня (P<0,05), при цьому залишався вище норми в 1,32 рази (P<0,05). Водночас концентрація протизапального IL-4 у крові в цей період обстеження поступово зростала (удвічі при порівнянні із вихідним рівнем) і був вище норми в 1,53 рази (P<0,05). Отже, у пацієнтів цієї групи формування системної запальної відповіді у ранній післяопераційний період не відмічалася.

Однак, в групі зіставлення, хворі якої отримували лише протизапальні та знеболюючі засоби у ранньому післяопераційному періоді (2-3 доба) спостерігалось зростання цитокінів у крові. Вміст у крові обстежених хворих TNF α складав у середньому 52,6 \pm 4,0 пг/мл а IL-1 β - 36,2 \pm 3,3 пг/мл, тобто спостерігалось підвищення даних показників відносно початкового значення в 1,37 та 1,34 рази відповідно. Показник IL-6 в групі зіставлення при повторному дослідженні помірно зростав (в 1,21 рази; P<0,05) щодо вихідного рівня (див. таблицю). Підвищення рівня прозапальних цитокінів спостерігалось одночасно з суттєвим зростанням концентрації протизапального IL-4 цитокіну. Так, в цілому рівень IL-4 дорівнював 89,4 \pm 4,2 пг/мл (при нормі 44,7 \pm 1,6 пг/мл; P<0,01), що вдвічі вище норми та в 2,7 рази вище початкового рівня.

У ранній післяопераційний період в основній групі, хворим якої було призначено імунокорекцію, визначалися менш виражені порушення цитокінової продукції порівняно з групою зіставлення, в якій обстежені одержували лише загальноприйняте лікування

ня. Продукція прозапальних цитокинів, зокрема TNF α , IL-1 β , IL-6, відноситься до розвитку ранньої імунної відповіді, що показує взаємодію антигену з макрофагом. Причому рання цитокинова відповідь формує наступну специфічну імунну відповідь [10].

Після завершення імунокорекції із застосуванням імунофану відмічалася нормалізація цитокинів у сироватці крові хворих основної групи. Так, рівень TNF α зменшувався в 1,66 рази і дорівнював 23,2 \pm 1,7 пг/мл, що було вище норми лише на 15,9% (P>0,05). Вміст IL-1 β у сироватці крові на момент завершення терапії складав у середньому 19,3 \pm 1,6 пг/мл, а рівень IL-6 досягав 29,4 \pm 1,8 пг/мл, тобто їх вміст досягав верхньої межі норми. Індивідуальний аналіз динаміки прозапальних цитокинів довів, що у 25 хворих (78,1%) основної групи відмічалася нормалізація всіх вивчених прозапальних цитокинів після завершення курсу імунокорекції, а у решти пацієнтів цей показник залишався декілька підвищеним. Відбувалася нормалізація протизапального цитокину IL-4 у крові (45,4 \pm 2,2 пг/мл проти 68,4 \pm 3,8 пг/мл; P<0,05). Отже, така динаміка цитокинів підтверджує регуляторні властивості імунофану.

Обстеження через 12-14 днів після оперативного втручання показало, що в групі зіставлення відбувалося поступове зменшення концентрації цитокинів у крові, однак більш повільніше ніж в основній групі. Вміст сироваткового TNF α дорівнював 32,9 \pm 3,7 пг/мл, що було в 1,17 рази нижче початкового значення (P>0,05), однак в 1,42 рази щодо основної групи (P<0,05). Концентрація IL-1 β в цей період обстеження зменшувалася до 36,2 \pm 3,3 пг/мл, тобто досягла початкового рівня (P>0,05) і був вище аналогічного показника основної групи в 1,37 рази (P<0,05). Вміст IL-6 у крові також досягав вихідного значення і складав у середньому 51,4 \pm 3,4 пг/мл (P>0,05), однак суттєво вище рівня цього цитокину стосовно пацієнтів основної групи (в 1,75 рази; P<0,05). Нормалізація прозапальних цитокинів (TNF α , IL-1 β та IL-6) у крові хворих групи зіставлення була зареєстрована у 26,5%, 29,4% та 41,2% обстежених відповідно.

Концентрація протизапального цитокину IL-4 в групі зіставлення, незважаючи на деяку позитивну динаміку, залишався суттєво вище нормальних значень (в 1,67 рази; P<0,01) та вихідного рівня (в 2,25 рази; P<0,01).

Таким чином, після завершення лікування за допомогою імунофану в основній групі хворих відмічалася практично повна нормалізація зі сторони показників інтерлейкінового профілю.

Висновки

1. У хворих з ожирінням при переломах проксимального відділу стегна до оперативного втручання відмічався дисбаланс сироваткових цитокинів, який характеризувався суттєвим зростанням медіаторів запалення на фоні недостатньої продукції інтерлейкіну із протизапальними властивостями.

2. У ранній післяопераційний період з приводу остеосинтезу у хворих із ожирінням, яким призначали протизапальні та знеболюючі засоби відмічалася помірне зростання як прозапальних, так і протизапальних цитокинів, що клінічно можна прогнозувати розвиток синдрому системного запалення.

3. Включення імунофану до комплексу післяопераційного лікування у хворих із ожирінням, обумовлює зменшення або ліквідацію вторинного імунодефіцитного стану - нормалізацію цитокинового профілю, і, таким чином, є патогенетично обґрунтованим.

Література

1. Бессен Д.Г. Избыточный вес и ожирение / Д.Г. Гессен, Р. Кушнер. - М.: Бином, 2006. - 240 с.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. - М.: Практика, 1999. - 459 с.
3. Караулов А.В. Иммунофан: непосредственные и отдаленные результаты лечения больных хроническим бронхитом / А.В. Караулов, С.И. Сокурченко // Медикал Маркет. - 2000. - № 34. - С. 21-24.
4. Корж Н.А. Нарушение регенерации костной ткани при переломах длинных костей (оценка факторов риска) / Н.А. Корж, Л.Д. Горидова // Проблемы остеологии. - 1999. - Т.2, № 1. - С. 87.
5. Корж Н.А. Факторы риска остеопороза / Н.А. Корж, Н.В. Дедух // МРЖ. - 2007. - № 2. - С. 70-74.
6. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.
7. Ожиріння: сучасний погляд на проблему: огляд літератури / І.П. Козярін, О.П. Івахно, І.М. Хоменко, Т.І. Мельниченко // Сімейна медицина. - 2005. - № 2. - С. 80-82.
8. Опыт применения препарата иммунофан в клинике инфекционных и неинфекционных болезней / под ред. В.И. Покровского. - СПб, 2004. - 64 с.
9. Старостина Е. Ожирение как психосоматическое заболевание / Е. Старостина // Врач. - 2005. - № 9. - С. 9-13.
10. Фрейдлин И.С. Цитокины и межклеточные контакты в противомикробной защите организма // Сорос. образ. журн. - 1996. - Т.7. - С. 19-25.

Резюме

Рудой Б.С. *Ефективність імунофану в комплексному лікуванні хворих із ожирінням при переломах проксимального відділу стегна у післяопераційний період.*

Було встановлено, що у хворих із ожирінням при переломах проксимального відділу стегна до оперативного втручання відмічався дисбаланс сироваткових цитокінів, який характеризувався суттєвим зростанням медіаторів запалення на фоні недостатньої продукції інтерлейкіну із протизапальними властивостями. Включення імунофану до комплексу післяопераційного лікування у цієї категорії хворих обумовило нормалізацію цитокінового профілю.

Ключові слова: ожиріння, перелом проксимального відділу стегна, цитокіновий профіль, імунофан.

Резюме

Рудой Б.С. *Эффективность иммунофана в комплексном лечении больных с ожирением при переломах проксимального отдела бедра в послеоперационный период.*

Было установлено, что у больных ожирением при переломах проксимального отдела бедра до оперативного лечения отмечается дисбаланс сывороточных цитокинов, что характеризуется возрастанием медиаторов воспаления на фоне недостаточной продукции интерлейкина с противовоспалительными свойствами. Включение иммунофана в комплекс лечения данной категории больных обусловило нормализацию цитокинового профиля.

Ключевые слова: ожирение, перелом проксимального отдела бедра, цитокиновый профиль, иммунофан.

Summary

Rudoy B.S. *Efficiency of immunofan in the complex treatment for patients with the break of proximal part of femur on a background alimentary obesity in afteroperation period.*

It was set that for patients with the break of proximal part of femur on a background alimentary obesity before operative treatment is mark the disbalance of whey cytokines, that is characterized growth of neurohumors of inflammation on a background the insufficient products of interleukin with antiinflammatory properties. Plugging of immunofan in the complex of treatment of this category of patients stipulated normalization of cytokines type.

Key words: obesity, break of proximal part of femur, cytokines type, immunofan.

Рецензент: д.мед.н., проф. Л.В. Савченкова

УДК 615.014.21:615.453.6

УДОСКОНАЛЕННЯ ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОК МЕТИЛУРАЦИЛУ

І.В. Сайко, О.А. Манський, К.С. Павленко

Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

Однією з основних проблем фармацевтичних підприємств України є недостача внутрішніх виробників субстанцій для виробництва високоякісних лікарських засобів. У зв'язку з цим підприємства вимушені закупляти субстанції за кордоном, значно відмінні як за ціною, так і якістю. Дана стаття присвячена питанням удосконалення виробництва таблеток метилурацилу 0,5 г, що випускаються АТ «Лекхім-Харків». Це пов'язано із заміною виробника субстанції метилурацилу. Через високу вартість німецької субстанції метилурацилу та враховуючи існуючу економічну кризу і зниження платоспроможності населення, підприємство було змушено змінити виробника. Під час виробництва таблеток з субстанцією китайського виробництва було отримано значну кількість продукції, яка не відповідає вимогам нормативної документації.

Мета: вивчення причин браку і обґрунтування заходів, що дозволять виробляти якісну продукцію.

Матеріали та методи дослідження

Для вирішення поставленої мети були вивчені порівняльні фізико-хімічні і технологічні характеристики субстанцій виробництва німецької фірми «Noveon Pharma GmbH & CO. KG» (субстанція 1) і китайської фірми «High Hope Intl Group Jiangsu Medicines & Health Products Import & Export corp. Ltd» (субстанція 2). В ході експерименту було запропоновано та вивчено 10 модельних гранулятів і таблеток.

Отримані результати та їх обговорення

В результаті проведеної мікроскопії встановлено, що порошки мають різну кристалічну структуру, а розмір часток не перевищує 50 мкм. Субстанція 2 має кристали пластинчастої форми на відміну від кристалів голчатої форми субстанції 1. Мікроскопія порошоків метилурацилу представлена на рис. 1.

Часто пластинчата форма кристалів є однією з причин отримання браку таблеток. Оскільки кристали пластинчастої форми щільно упа-