

9. Newman, M. (2011). The Hole in the Wall. *Bariatric Times*, 8 (4), 16–17.

10. Breuing, K., Butler, C. E., Ferzoco, S., Franz, M., Hultman, C. S., Kilbridge, J. F. et al (2010). Incisional ventral hernias: Review of the literature and recommendations regard-

ing the grading and technique of repair. *Surgery*, 148 (3), 544–558. doi: 10.1016/j.surg.2010.01.008

11. Novitsky, Y. W. (2006). Laparoscopic Ventral Hernia Repair in Obese Patients. *Archives of Surgery*, 141 (1), 57. doi: 10.1001/archsurg.141.1.57

Дата надходження рукопису 12.10.2015.

Усенко Олександр Юрійович, доктор медичних наук, професор, керівник наукового відділу хірургії шлунково-кишкового тракту, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова» НАМН України, вул. Героїв Севастополя, 30, м. Київ, Україна, 03680
E-mail: shalimovpress@gmail.com

Лаврик Андрій Семенович, доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник наукового відділу хірургії шлунково-кишкового тракту, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова» НАМН України, вул. Героїв Севастополя, 30, м. Київ, Україна, 03680
E-mail: andriy.lavryk@gmail.com

Тивончук Олександр Степанович, доктор медичних наук, головний науковий співробітник наукового відділу хірургії шлунково-кишкового тракту, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова» НАМН України, вул. Героїв Севастополя, 30, м. Київ, Україна, 03680
E-mail: o.tyvonchuk@gmail.com

Кондратенко Борис Миколайович, лікар-хірург, науковий відділ хірургії шлунково-кишкового тракту, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова» НАМН України, вул. Героїв Севастополя, 30, м. Київ, Україна, 03680
E-mail: boris2006@i.ua

УДК: 616.98:578.828:578.891.575174.015.3

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.54495

ПОШИРЕНІСТЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ TLR-4 У ХВОРИХ НА КО-ІНФЕКЦІЮ ВІЛ/ХГС

© К. В. Юрко

Досліджено поширеність поліморфізму Asp299Gly гену TLR-4 у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС вірусу імунodefіциту людини (ВІЛ)/хронічного гепатиту С (ХГС). Встановлено, що у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС достовірно частіше ніж в контрольній групі виявляється поліморфізм Asp299Gly гену TLR-4 ($\chi^2=4,5$; $p<0,05$). Виявлено сильну пряму залежність між наявністю поліморфізму Asp299Gly гену TLR-4 і клінічною стадією хвороби у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС ($r=0,43$; $p<0,001$)

Ключові слова: ко-інфекція ВІЛ/ХГС, Толл-подібні рецептори, метаболічні порушення, цитокіни, ліпідний обмін, інсулінорезистентність

There was studied the prevalence of Asp299Gly polymorphism of TLR-4 gene in patients co-infected with HIV-HCV.

Methods. *To define the frequency of Asp299Gly polymorphism of TLR-4 gene there were examined 47 patients co-infected with HIV/HCV and 30 healthy donors by the method of polymorphism of the long restrictive fragments (PLRF) – polymerase chain reaction (PCR). Among examined persons there were 21 (44,7 %) women, 26 (55,3 %) – men. The mean age was 36,2±2,4 years, from 21 to 52 years old.*

Results. *The correlative analysis indicates the reverse dependency between Asp299Gly polymorphism of TLR-4 gene and Zn content ($r=-0,34$; $p<0,05$), relative number of CD4+, % ($r=-0,32$; $p<0,05$) in blood serum of patients co-infected with HIV/HCV. At the same time in patients co-infected with HIV/HCV there was noticed the direct dependency between Asp299Gly polymorphism of TLR-4 gene and a tumor necrosis factor ($r=0,32$; $p<0,05$), C-reactive protein ($r=0,34$; $p<0,05$), absolute number of CD3+ T-lymphocytes ($r=0,34$; $p<0,05$), TG level ($r=0,39$; $p<0,02$), absolute number of CD45+ T-lymphocyte ($r=0,45$; $p<0,001$), insulin level ($r=0,66$; $p<0,001$) and insulin-resistance ($r=0,66$; $p<0,001$).*

Conclusions. *In patients co-infected with HIV/HCV the Asp299Gly polymorphism of TLR-4 gene is reliably more often than the control group ($\chi^2=4,5$; $p<0,05$). The correlative analysis demonstrated the powerful direct dependency between Asp299Gly polymorphism of TLR-4 gene and clinical stage of disease in patients co-infected with HIV/HCV ($r=0,43$; $p<0,001$)*

Keywords: HIV/HCV co-infection, Toll-like receptors, metabolic disorders, cytokines, lipid metabolism, insulin-resistance

1. Вступ

Хронічний гепатит С (ХГС) визначається у 60–70 % ВІЛ-інфікованих осіб, що пов'язано зі спільними шляхами передачі вірусів [1–3]. За результатами дослідження частоти виявлення маркерів HCV-інфекції серед ВІЛ-інфікованих осіб, що проводилася у лабораторії вірусних гепатитів і ВІЛ-інфекції ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського АМН України» анти-HCV виявлялися у 82,4 % пацієнтів, серед ВІЛ-інфікованих споживачів ін'єкційних наркотиків – 94,8 %.

Відомо, що першою лінією захисту організму від інфекційних агентів є система вродженого імунітету [4]. На тлі фізіологічної зміни балансу між системами вродженого та адаптивного імунітету у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС фактори вродженого імунітету набувають особливого значення в захисті від патогенів. Серед розпізнаючих структур вродженого імунітету основна роль належить Toll-подібним рецепторам (TLRs), активація яких призводить до продукції цитокінів: фактору некрозу пухлин (ФНП)- α , інтерлейкін (ІЛ)-1 β , ІЛ-6 та ін., необхідних для захисту організму від інфекційних агентів, у тому числі вірусів [5]. Захист на локальному рівні розвивається шляхом формування типової запальної реакції після взаємодії патогенів із мембранами TLRs, яка супроводжується активацією генів цитокінового каскаду, відповідальних за активацію імунокомпетентних клітин, імуноглобулінів, що означає блокування життєдіяльності, дезінтеграцію та видалення інфекційного агента з організму. Однак гіперактивація або пригнічення механізмів вродженого імунітету в свою чергу може приводити до розвитку патологічного процесу [6].

2. Обґрунтування дослідження

Виявлення TLRs у складі мембран клітин жирової тканини та дослідження їх функціональної ролі дозволяє розглядати жирову тканину як орган імунної системи. Одним з патогенетичних механізмів розвитку патологічної інсулінорезистентності (ІР) служить активація TLR-4, яка обумовлює запальну реакцію жирової тканини з інфільтрацією її макрофагами, підвищенням секреції адипокінів, цитокінів, хемокінів, а також призводить до ІР в адипоцитах, гепатоцитах і м'язових клітинах. Сукупність цих процесів сприяє розвитку метаболічних порушень ліпідного та вуглеводного видів обміну, цукрового діабету 2 типу, атеросклерозу [5].

ВІЛ активує рецептори вродженого імунітету (TLR 7 і 8) печінки, призводить до значного виснаження CD 4+ лімфоцитів в шлунково-кишковому тракті, що пов'язано з підвищенням рівня ліпополісахариду, який призводить до активації TLR4, який, в свою чергу, стимулює секрецію прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α) і сприяє виникненню та прогресуванню метаболічних порушень у хворих на ко-інфекції ВІЛ/ХГС [7].

За результатами дослідження поліморфізму генів TLR-4 у ВІЛ-інфікованих осіб виявлено, що на-

явність генотипу Asp/Gly є фактором прогресування захворювання. Також доведено, що у ВІЛ-інфікованих осіб з генотипом Asp/Gly вірогідно частіше діагностують опортуністичні захворювання (туберкульоз, оперізувальний герпес, лейкоплакію язика, ХГС, токсоплазмоз і мікст-патологію), а безсимптомний період ВІЛ-інфекції у осіб з зазначеним генотипом є коротшим [8]. Однак не знайдено досліджень щодо вивчення залежності розвитку метаболічних порушень у ВІЛ-інфікованих осіб, а особливо хворих на ВІЛ/ХГС, від поліморфізму генів TLR-4.

Саме тому, дослідження поліморфізму Asp299Gly гену TLR-4 на тлі хронічного запального процесу у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС можливо допоможе зрозуміти роль вродженого імунітету в патогенезі метаболічних порушень у даних пацієнтів.

3. Мета дослідження

Дослідження частоти поліморфізму Asp299Gly гену TLR-4 та його ролі в розвитку метаболічних порушень у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС.

4. Матеріали та методи

Дослідження за темою роботи проводилися на кафедрі інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету, розташованій на базі Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова, та Харківському обласному центрі профілактики та боротьби зі СНІДом.

Для визначення частоти поліморфізму гену Asp299Gly TLR-4 обстежено 47 хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС і 30 здорових донорів. Серед обстежених хворих жінок було 21 (44,7 %), чоловіків – 26 (55,3 %). Середній вік склав 36,2 \pm 2,4 роки, при діапазоні від 21 до 52 років.

Для визначення поліморфізму гену Asp299Gly TLR-4 у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС проводили забір букального епітелію. Для виділення ДНК із зразків з використовували набір «Выделение ДНК из эпителиальных мазков и соскобов на магнитных частицах» (Силекс-М, Москва). Аналіз Arg299Gly поліморфізму гену TLR4 проводили методом ПДРФ-ПЛР з використанням NcoI рестриктази та наступних олігонуклеотидних праймерів:

5'-GATTAGCATACTTAGACTACTACCTCCATG-3'

5'-GATCAACTTCTGAAAAAGCATGCCAC-3' [9]. Ампліфікацію ДНК проводили з використанням набору «Ампліфікація ДНК» (Силекс-М, Москва).

Вміст ФНП- α визначали методом твердофазного ІФА з використанням наборів реагентів ЗАТ «ВЕКТОР-БЕСТ» (Росія). (Вміст цинку в сироватці крові визначали методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії з використанням атомно-абсорбційного спектрофотометра „Сатурн” в центральній науково-дослідній лабораторії ХНМУ) Дослідження С-реактивного білку (СРБ) було проведено імуноферментним методом із використанням набору реагентів фірми “DRG-Diagnostics” (США). Дослідження

вмісту тригліцеридів (ТГ) було проведено ферментативно-колориметричним методом з використанням діагностичних наборів фірми «СпайнЛаб» (Іспанія). Дослідження вмісту інсуліну (Ін) проведено імунофлюоресцентним методом з використанням набору реагентів фірми «Tosoh Bioscience» (Японія). Визначення вмісту глюкози в сироватці крові проводили колориметричним методом. Наявність ІР визначали за індексом НОМА, який розраховували за формулою: [(глюкоза натще)х(інсулін натще)] ммоль/л/22,5.

Статистична обробка даних проводилася з використанням пакета прикладних програм «Statistica for Windows», 8.0. Використовувалися методи: критерієм згоди χ^2 Пирсона, t-критерій Стьюдента-Фішера в репрезентативних вибірках [10].

4. Результати дослідження

У хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС достовірно частіше ніж в контрольній групі виявляється поліморфізм Asp299Gly гену TLR-4 ($\chi^2=4,5$; $p<0,001$). Так, у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС поліморфізм Asp299Gly гену TLR-4 виявлявся у 8 пацієнтів із 47 обстежених, а у осіб контрольної групи він не був виявлений.

Аналіз характеристики частоти поліморфізму Asp299Gly гену TLR-4 залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції виявив, що у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС з IV клінічною стадією ВІЛ-інфекції значно частіше (у 5 пацієнтів) спостерігається поліморфізм TLR-4. Проведений кореляційний аналіз показав сильну пряму залежність між наявністю поліморфізму Asp299Gly гену TLR-4 і клінічною стадією хвороби у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС ($r=0,43$; $p<0,001$).

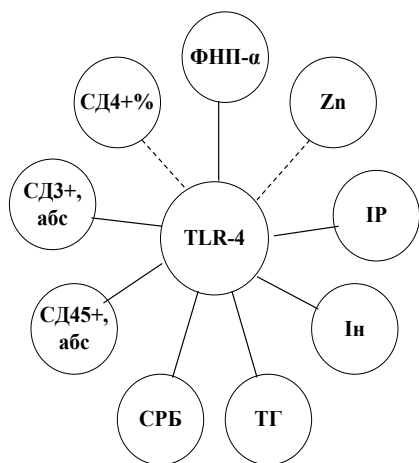


Рис. 1. Кореляційна структура поліморфізму генів TLR-4 у хворих на ко-інфекцією ВІЛ/ХГС

Примітки: — — пряма залежність;
----- — зворотна залежність

Враховуючи значну роль TLR-4 в розвитку метаболічних порушень ми вирішили дослідити кореляційний зв'язок між поліморфнозміненим генотипом TLR-4 і показниками різних видів обміну. Кореляційна структура поліморфізму Asp299Gly гену TLR-4 у хворих на ко-інфекцією ВІЛ/ХГС представлена на рис. 1. Дані рис. 1 свідчать про зворот-

ну залежність між поліморфізмом Asp299Gly гену TLR-4 і вмістом Zn ($r=-0,34$; $p<0,05$), відносною кількістю СД4+, % ($r=-0,32$; $p<0,05$) у сироватці крові хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС. Це означає, що чим частіше відзначається поліморфізм Asp299Gly гену TLR-4 тим менший вміст Ін і відносна кількість СД4+, % Т-лімфоцитів у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС.

5. Обговорення результатів досліджень

Крім того відзначається пряма залежність у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС між поліморфізмом Asp299Gly гену TLR-4 і вмістом ФНПа ($r=0,32$; $p<0,05$), СРБ ($r=0,34$; $p<0,05$), абсолютною кількістю СД3+ Т-лімфоцитів ($r=0,34$; $p<0,05$), рівнем ТГ ($r=0,39$; $p<0,02$), абсолютною кількістю СД45+ Т-лімфоцитів ($r=0,45$; $p<0,001$), рівнем Ін ($r=0,66$; $p<0,001$) та ІР ($r=0,66$; $p<0,001$). Отже, виявляються множинні кореляційні зв'язки поліморфізму Asp299Gly гену TLR-4 та показниками вуглеводного (Ін та ІР) і ліпідного обмінів (ТГ), імунітету (відносною кількістю СД4+, %, абсолютною кількістю СД3+ і СД45+ Т-лімфоцитів), цитокінами (ФНПа), мікроелементами (Zn).

При проведенні статистичного аналізу за критерієм згоди χ^2 Пирсона виявлено, що достовірно частіше у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС з поліморфізмом Asp299Gly гену TLR-4 визначається: вміст ФНПа $\geq 9,7$ пг/мл ($\chi^2=6,81$; $p<0,001$), вміст Zn $\leq 12,6$ мкмоль/л ($\chi^2=5,9$; $p<0,01$), рівень ТГ $\geq 2,92$ ммоль/л ($\chi^2=4,78$; $p<0,01$), Ін $\geq 14,5$ мкОд/мл ($\chi^2=8$; $p<0,001$) та індекс ІР $\geq 4,5$ ($\chi^2=16,25$; $p<0,001$).

5. Висновки

Результати проведених досліджень дозволяють зробити наступні висновки :

1. Доведено, що у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС достовірно частіше ніж в контрольній групі виявляється поліморфізм Asp299Gly гену TLR-4 ($\chi^2=4,5$; $p<0,001$).

2. Виявлено сильну пряму залежність між наявністю поліморфізму Asp299Gly гену TLR-4 і клінічною стадією хвороби у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС ($r=0,43$; $p<0,001$).

3. Проведений аналіз дозволяє розробити систему моніторингу метаболічних порушень у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС, а саме визначення поліморфізму Asp299Gly гену TLR-4, вмісту ФНПа, СРБ, Zn, ТГ, Ін та індексу ІР.

Література

1. Козько, В. Н. Характеристика епідемії ВІСІ-інфекції в Україні [Текст] / В. Н. Козько, Е. В. Юрко, М. І. Краснов // Провізор. – 2010. – № 23. – С. 7–12.
2. Максимов, С. Л. Клиническое течение, исходы и лечение вирусных гепатитов у больных ВІСІ-інфекцией [Текст]: автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.01.09/ С. Л. Максимов; ГОУ ВПО. – Москва, 2010. – 46 с.
3. Федорченко, С. В. Хроническая НСV-инфекция [Текст] / С. В. Федорченко: Киев: ВСИ «Медицина», 2010. – 271 с.

4. Jialal, I. Increased Toll-Like Receptor Activity in Patients With Metabolic Syndrome [Text] / I. Jialal, B. A. Huet, H. Kaur, A. Chien, S. Devaraj // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35, Issue 4. – P. 900–904. doi: 10.2337/dc11-2375

5. Takeda, K. Toll-like receptors in innate immunity [Text] / K. Takeda, S. Akira // *International Immunology*. – 2005. – Vol. 17, Issue 1. – P. 1–14. doi: 10.1093/intimm/dxh186

6. Шварц, В. Физиологическая и патологическая роль рецепторов врожденной иммунной системы жировой ткани [Текст] / В. Шварц, Б. Колберг // *Патологическая физиология и экспериментальная медицина*. – 2010. – № 3. – С. 45–51.

7. Crane, M. HIV Infection and TLR Signalling in the Liver [Text] / M. Crane, K. Visvanathan, R. Lewin // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–8. doi: 10.1155/2012/473925

8. Кириченко, Т. С. Клініко-епідеміологічна характеристика ВІЛ-інфекції та оцінка ефективності лікування на основі визначення ролі поліморфізму Asp299Gly гену TLR-4 [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / Т. С. Кириченко; ТОВ «АСМІ». – Вінниця, 2014. – 20 с.

9. Lorenz, E. Determination of the TLR4 genotype using allele-specific PCR [Text] / E. Lorenz, K. L. Frees, D. A. Schwartz // *Biotechniques*. – 2001. – Vol. 31, Issue 1. – P. 22–24.

10. Зосимов, А. Н. Системный анализ в медицине [Текст] / А. Н. Зосимов. – Харьков: Торнадо, 2000. – 82 с.

References

1. Kozko, V. N., Iurko, K. V., Krasnov, M. I. (2010). Characteristics of the HIV epidemic in Ukraine. *Provizor*, 23, 7–12.

2. Maksimov, S. L. (2010). The clinical course, outcomes and treatment of viral hepatitis in patients with HIV infection. Moscow, 46.

3. Fedorchenko, S. V. (2010). Chronic HCV-infection. Kyiv: TNI «Medicine», 271.

4. Jialal, I., Huet, B. A., Kaur, H., Chien, A., Devaraj, S. (2012). Increased Toll-Like Receptor Activity in Patients With Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*, 35 (4), 900–904. doi: 10.2337/dc11-2375

5. Takeda, K. (2004). Toll-like receptors in innate immunity. *International Immunology*, 17 (1), 1–14. doi: 10.1093/intimm/dxh186

6. Schwartz, B., Colberg, B. (2010). Physiological and pathological role of the receptors of the innate immune system of fatty tissue. *Patologicheskaya physiology and experimental medicine*, 3, 45–51.

7. Crane, M., Visvanathan, K., Lewin, S. R. (2012). HIV Infection and TLR Signalling in the Liver. *Gastroenterology Research and Practice*, 2012, 1–8. doi: 10.1155/2012/473925

8. Kyrychenko, T. C. (2014). Clinical and epidemiological characteristic of HIV-infection and the treatment effectiveness estimation based on role detection of Asp299Gly TLR-4 gene polymorphism. Vinnica, 20.

9. Lorenz, E., Frees, K. L., Schwartz, D. A. (2001). Determination of the TLR4 genotype using allele-specific PCR. *Biotechniques*, 31 (1), 22–24.

10. Zosimov, A. N. (2000). System analysis in medicine. Kharkov: Tornado, 82.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Козько В. М.
Дата надходження рукопису 12.10.2015*

Юрко Катерина Володимирівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра інфекційних хвороб, Харківський національний медичний університет, пр. Леніна, 4, м. Харків, Україна, 61022
E-mail: kateryna_2008@mail.ru

УДК [616.33+616.329] – 089.163
DOI: 10.15587/2313-8416.2015.54614

ОСОБЕННОСТИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ АНТИРЕФЛЮКСНОЕ ОПЕРАТИВНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО

© А. Ю. Усенко, А. С. Лаврик, Е. П. Дмитренко

Целью представленной работы было изучение особенностей течения интраоперационного и раннего послеоперационного периодов у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью после выполнения антирефлюксного оперативного вмешательства. Изученные показатели, свидетельствуют о меньшей травматичности, менее длительном восстановительном периоде при выполнении лапароскопических операций, что в свою очередь уменьшает риск развития послеоперационных осложнений и снижает необходимость назначения медикаментов

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, лапароскопические операции, антирефлюксные операции, периоперационный период

The aim of this work was the study of the special features of intraoperative and early postoperative period course in patients with gastroesophageal reflux disease after antireflux surgery carried out from laparoscopic and traditional laparotomy approach.

Materials and methods. There were analyzed the results of examination and surgical treatment of 136 patients with gastroesophageal reflux disease treated at SI A.A. Shalimov “National Institute of surgery and transplantology” NAMSU from 2005 to 2015 year. The main group included 93 patients who underwent laparoscopic surgery, the control one – 43 patients who underwent surgery by traditional open method.