

УДК 616.37-002.1-07-092:612.017

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.38849

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА $\beta 1$ В ДИАГНОСТИКЕ ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

© М. В. Клименко

Проанализированы данные по изучению особенностей содержания трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) в сыворотке крови у 94 больных с острым панкреатитом различной степени тяжести в первые 24–48 часов и на 7–10 сутки госпитализации. Определены диагностические пороги степени тяжести ОП, что позволяет использовать TGF- $\beta 1$  в современном комплексе диагностики панкреатита. Доказано диагностическое и прогностическое значение уровня противовоспалительного цитокина TGF- $\beta 1$

**Ключевые слова:** трансформирующий фактор роста  $\beta 1$ , острый панкреатит, степень тяжести, диагностика

**Aim.** Determine the clinical-diagnostic and prognostic value of transforming growth factor  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) at different degrees of severity of acute pancreatitis (AP) on the basis of studying the characteristics of content of anti-inflammatory cytokine in serum to create a diagnostic algorithm severity and course of AP.

**Methods.** It is analyzed the data for the study of nature of the transforming growth factor  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) content in the serum of 94 patients with AP varying severity (mild case of AP-20 patients, average case – 12, severe case – 62) in the first 24–48 hours and 7–10 days of hospitalization.

**Results.** Analysis of the data can reliably assert that the value of TGF- $\beta 1$  in the first 48 hours of admission to correlate with AP severity. It is proposed the use of TGF- $\beta 1$  level in clinical and diagnostic complex of diagnostic of AP severity in the first 48 hours of hospitalization. If the patient has TGF- $\beta 1 \leq 70.0$  ng/ml it is mild AP. If the level of cytokine  $\geq 70.1$  ng/ml produce differentiation between moderate and severe AP. At the level of cytokine  $\geq 120.1$  ng/ml it is severe AP and diagnosis is completed. In the case of the definition of TGF- $\beta 1$  in the range of  $>80.1 < 120.0$  ng/ml AP degree uncertain and requires further observation and examination.

**Conclusions.** Diagnostic thresholds of AP severity are determined. It is allowed use of TGF- $\beta 1$  in a modern complex AP diagnostics. It is proven a diagnostic and prognostic significance level of anti-inflammatory cytokine TGF- $\beta 1$

**Keywords:** transforming growth factor- $\beta 1$ , acute pancreatitis, severity, diagnosis

### 1. Введение

Современные данные по клинко-эпидемиологическому анализу острого панкреатита (ОП) в ведущих хирургических клиниках указывают на высокое количество послеоперационных осложнений, что делает необходимым и перспективным усовершенствование ранней диагностики и хирургической тактики [1–4]. В неотложной панкреатологии приоритетным является поиск объективных и доступных критериев тяжести ОП и инфицированных форм панкреонекроза [5, 6]. Несмотря на то, что наиболее значимым вторичным патогенетическим фактором ОП является воспаление, работ по изучению иммунологических процессов в ургентной хирургии не много [3, 5, 7].

### 2. Постановка проблемы

Практически не изучена диагностическая и прогностическая роль TGF- $\beta 1$  при ОП – одного из универсальных маркеров, оказывающего влияние на кооперацию клеток воспаления (в первую очередь макрофагов) в ПЖ, процессы инициации пролиферации фибробластов, синтез компонентов экстрацеллюлярного матрикса [8–11]. Дальнейшее изучение пока еще не известных механизмов действия плейотропных ци-

токинов имеет важное значение для разработки новых методов ранней диагностики и лечения больных ОП.

### 3. Цель работы

Определить клинко-диагностическое и прогностическое значение трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) при различных степенях тяжести острого панкреатита на основании изучения особенностей содержания противовоспалительного цитокина в сыворотке для создания алгоритма диагностики тяжести и течения ОП.

### 3. Литературный обзор

При ОП существуют несколько исходов воспалительного процесса: первый- восстановление нормальной структуры ПЖ и нормализация её функции; второй- панкреонекроз, образование псевдокист, абсцессов, развитие фиброза. В различных частях ПЖ у одного и того же человека эти два процесса протекают с различной скоростью, конкурируя между собой, что и объясняет неравномерность поражения ПЖ [9, 12]. Согласно современным представлениям, про- и противовоспалительные цитокины играют ключевую роль в этих процессах при

ОП. Новые молекулярные технологии позволяют определить ОП и ХП как состояние воспаления, деструкции ацинарных и дуктального клеток, интра- и перилобулярного фиброза, невозвратного рубцевания паренхимы. По мнению специалистов некроз, апоптоз и фиброз является процессом динамическим и сопровождается контролем полипептидов. Полипептиды, к которым относятся – трансформирующий фактор роста бетта (TGF- $\beta$ 1), позволяют регулировать баланс между негативными и позитивными процессами, происходящими в тканях ПЖ. Динамический каскадный механизм поражения ПЖ начинается с поражения и некроза ацинарных клеток, с последующим воспалением, активацией макрофагов, агрегацией тромбоцитов, высвобождением факторов роста [6, 8, 11–13]. Вышеизложенные данные еще не всегда учитываются в хирургической практике, поскольку не до конца ясна взаимосвязь между концентрациями интерлейкинов и степенью воспалительных изменений в ПЖ.

#### 4. Материалы и методы

Проанализированы результаты собственных наблюдений за 94 пациентами с ОП различной степени тяжести (легкая степень ОП-20 больных, средняя степень-12, тяжелая степень-62), находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях Харьковской ГКБСНМП им. проф. А. И. Мещанинова. Больные в клинических группах были репрезентативны по полу, возрасту и сопутствующей патологии. В сформированных группах для диагностики и определения тактики лечения использовали трипсиноген-анионный тест, показатели шкал Ranson, APACHE II, КТ-индекса Balthazar, индекс ядерного сдвига (ИЯС), уровни прокальцитонина (ПКТ), IL-6, IL-8, СРБ в динамике патологического процесса. При включении в исследование использовали положения методических рекомендаций «Усовершенствованные алгоритмы диагностики и лечения острого панкреатита» (2012 г.) [14]. Диагноз больным формулировался на основе принципов МКБ-10, клинической классификации ОП (Атланта, 2007; и SS Vege et al., 2009) [14]. Содержание TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови определялось иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов «TGF- $\beta$ 1 ELISA» (EIA-1864, «DRG» Германия) на фотометре в первые 24–48 часов и 7–10 сутки госпитализации. Контрольные значения TGF- $\beta$ 1 определяли у 10 здоровых врачей. Методами описательной статистики определялись числовые характеристики показателей (математическое ожидание, среднее квадратическое отклонение, ошибка среднего). В качестве критерия достоверности значений показателей между группами, наряду с параметрическим критерием t-Стьюдента, применялся непараметрический критерий  $\phi$ -Фишера. Был использован нормированный показатель t-критерий, а для определения диагностических порогов уровня TGF- $\beta$ 1 в группах больных применялся метод характеристических интервалов по В. С. Генесу (1967) [15].

#### 5. Результаты и их обсуждение

Для выяснения патогенетически значимых пороговых значений TGF- $\beta$ 1 при различных степенях ОП проведено сопоставление значений TGF- $\beta$ 1 с тяжестью ОП в динамике патологического процесса – в первые 24–48 часов и на 7–10 сутки. Анализ данных позволяет достоверно утверждать о том, что величины TGF- $\beta$ 1 в первые 48 часов поступления в стационар, коррелируют со степенью тяжести ОП.

Так, в первые сутки у пациентов со средней степенью тяжести ОП уровень а TGF- $\beta$ 1 ( $80,9 \pm 12,2$  нг/мл) был в 4 раза выше по сравнению со здоровыми ( $20,7 \pm 3,1$  нг/мл) и в 2 раза выше ( $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами группы с легким ОП ( $40,2 \pm 9,3$  нг/мл). В группе больных ОП тяжелой степени средний уровень TGF- $\beta$ 1 составил  $155,1 \pm 24,6$  (нг/мл), что в 7,8 было больше уровня здоровых, в 3,9 выше по сравнению с легкой ( $p < 0,001$ ) и в 1,9 раза - по сравнению со средне-тяжелой степенью ОП ( $p < 0,01$ ).

При определении степени отклонения от норматива ( $t=1,96$ ) уровня TGF- $\beta$ 1 у больных ОП различных степеней тяжести с помощью нормированного показателя – t-критерия установлено, что у больных легкой степени имело место незначительное ( $t=1,99$ ;  $p < 0,05$ ) увеличение цитокина. У больных ОП средней тяжести отмечено умеренное ( $t=4,78$ ;  $p < 0,001$ ) повышенное содержание TGF- $\beta$ 1, а при тяжелой степени близкое к выраженному ( $t=5,42$ ;  $p < 0,001$ ) увеличение его уровня. Эти данные свидетельствуют о том, что у больных ОП отмечается прямая корреляция между уровнем TGF- $\beta$ 1 и тяжестью заболевания.

Однако, при этом возникает вопрос: какая доля увеличения TGF- $\beta$ 1 у больных ОП вызвана развитием заболевания, а какая тяжестью болезни. Для решения этой задачи был использован метод, предложенный А. М. Зосимовым [15] (рис. 1). На рис. 1 показано, что доля первичных механизмов патогенеза ОП в увеличении уровня цитокина составила 36,7 %, а вторичных механизмов, то есть тяжести болезни – почти вдвое больше (63,3 %). Из этого следует, что значение уровня TGF- $\beta$ 1 может служить диагностическим маркером тяжести ОП.

С этой целью были сопоставлены распределения значений уровня TGF- $\beta$ 1 у больных ОП легкой степени и средней тяжести и больных средней тяжести и тяжелой степени.

Нормативные значения показателя ( $\leq 40,0$  нг/мл) отмечены только среди больных с легким течением болезни (10 %) и не встречались (0 %) среди больных со среднетяжелым ОП. Однако, эти различия носили характер тенденции ( $p < 0,05$ ). Уровень TGF- $\beta$ 1 в пределах 40,1–70 нг/мл был относительно специфическим для больных с легким течением ОП, так как встречался у 80 % пациентов и в 5 раз реже среди больных со среднетяжелым ОП (16,7 %;  $p < 0,001$ ). А увеличение содержания цитокина  $\geq 70,1$  нг/мл явилось относительно специфическим для больных среднетяжелым ОП и определялось у 83,3% пациентов и в 8 раз реже среди больных с легким течением болезни (10 %;  $< 0,001$ ). Таким образом, диагностическим порогом в пользу ОП легкой степени ОП служит значения TGF- $\beta$ 1  $\geq 70,1$  нг/мл.

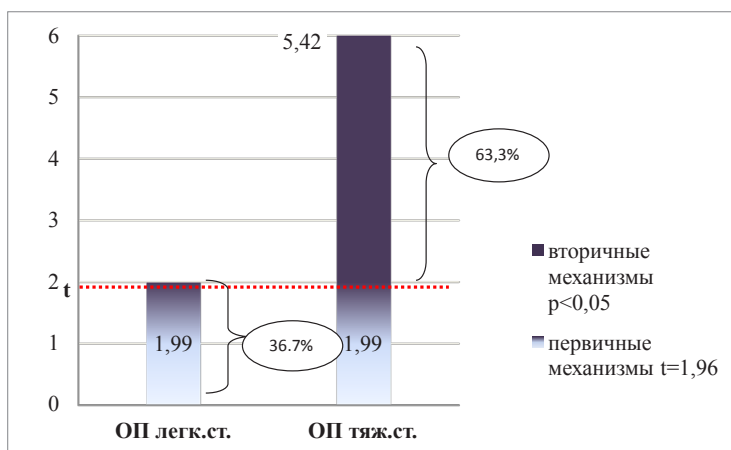


Рис. 1. Доля вклада первичных (развитие болезни) и вторичных (степень тяжести) механизмов патогенеза ОП в увеличении уровня TGF-β1 в 24–48 часов госпитализации: — первичные механизмы; — вторичные механизмы

При анализе распределения значений показателя у больных среднетяжелым и тяжелым течением ОП установлено, что уровень TGF-β1 ≤80,0 нг/мл выявился относительно специфичным для среднетяжелого ОП, так как встречался у 58,3 % больных и в 4 раза реже среди больных тяжелым ОП (12,9 %; p<0,01). Интервал показателя 80,1-120,0 нг/мл оказался неспецифичным, так как определялся с одинаковой частотой в сравниваемых группах – у 25 % больных среднетяжелым ОП и у 22,6 % с тяжелым ОП (p<0,05). Высокий уровень TGF-β1 (≥120,1 нг/мл) был относительно специфичным для больных с тяжелым течением болезни и определялся у 64,5 % пациентов и в 4 раза реже среди больных со среднетяжелым ОП (16,7 %; p<0,001).

Учитывая доказанное патогенетическое и диагностическое значение TGF-β1 при ОП предложено использование уровня цитокина в клинико-диагностическом комплексе диагностики тяжести ОП в первые 48 часов госпитализации. При наличии у больного TGF-β1 ≤70,0 нг/мл диагностируют легкий ОП. Если уровень цитокина ≥70,1 нг/мл производят дифференцирование между среднетяжелым и тяжелым ОП. При этом, если уровень TGF-β1 ≤80,0 нг/мл – устанавливают среднетяжелый ОП. При уровне цитокина ≥120,1 нг/мл выставляют тяжелый ОП и завершают диагностику. В случае определения TGF-β1 в диапазоне >80,1 – <120,0 нг/мл степень ОП неопределенная и требует дальнейшего наблюдения и обследования.

Анализ содержания TGF-β1 в сыворотке крови у больных с ОП различных степеней тяжести на 7–10 сутки госпитализации позволило отметить общую для пациентов всех степеней тяжести ОП тенденцию снижения показателя. Так, на фоне лечения уровень TGF-β1 при ОП легкой степени снижался на 40 % – до 23,8±4,2 нг/мл, при среднетяжелом – на 36 % до 51,6±14,4 нг/мл. В группе тяжелого ОП снижение

уровня TGF-β1 на 13,6 % до 133,8±18,3 нг/мл не являлось достоверным по сравнению с первыми сутками госпитализации. Мы связывали это со значительным напряжением противовоспалительного звена иммунитета в результате тяжелого поражения ПЖ.

Определение степени отклонения от норматива (t=1,96) уровня TGF-β1 у больных ОП различных степеней тяжести на 7–10 сутки госпитализации с помощью нормированного показателя t-критерия установлено, что у больных легкой степени отмечена лишь тенденция (t=0,60; p<0,05) к увеличению TGF-β1, не достигающая уровня достоверности. У пациентов со средней тяжестью ОП имело место умеренное (t=3,46; p<0,001) повышенное содержание цитокина, а в группе с тяжелым течением ОП – выраженное его повышение (t=6,01; p<0,001). Эти данные свидетельствуют о наличии прямой корреляции между уровнем TGF-β1 и тяжестью заболевания на 7–10 сутки госпитализации.

При определении доли участия первичных и вторичных механизмов патогенеза ОП в повышении уровня TGF-β1 на 7–10 сутки госпитализации (рис. 2) установлено, что доминирующим влиянием на повышение уровня цитокина явились вторичные механизмы патогенеза ОП, то есть, тяжесть болезни (90 %). При этом доля первичных механизмов патогенеза оказалась незначительной (10 %). Из этого следует, что значение уровня TGF-β1 можно использовать в диагностике тяжести ОП на 7–10 сутки госпитализации.

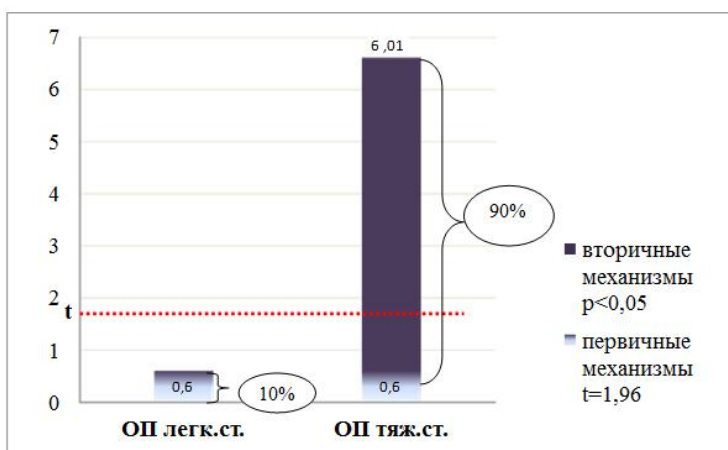


Рис. 2. Доля вклада первичных и вторичных механизмов патогенеза ОП в повышении уровня TGF-β1 на 7–10 сутки госпитализации: — первичные механизмы; — вторичные механизмы

Для определения диагностических пороговых значений уровня TGF-β1 были проанализированы распределения содержания цитокина у больных ОП легкой и средней тяжести и больных со среднетяжелым и тяжелым течением. На 7–10 сутки госпитализации содержание цитокина TGF-β1 ≤30,0 нг/мл явилось относительно специфическим для больных с легким течением, так как встречалось у 80 % больных с легким течением



ем ОП и в 10 раз реже у больных со среднетяжелым течением болезни (8,3 %;  $p < 0,001$ ). Интервал показателя 30,1–40,0 нг/мл оказался неспецифичным, так как определялся у одинаковой доли больных: у 20 % с легким и 16,7 % среднетяжелым течением ( $p < 0,05$ ). Уровень TGF- $\beta 1 \geq 40,1$  нг/мл явился специфичным для среднетяжелого течения болезни, так как определялся только в этой группе больных (75 %) и не отмечался среди больных с легким течением (0 %;  $p < 0,001$ ). Таким образом, диагностическим порогом для легкого течения ОП на 7–10 сутки госпитализации служит уровень TGF- $\beta 1 \geq 30,1$  нг/мл, для среднетяжелого течения  $\geq 40,1$  нг/мл.

При сопоставлении распределений содержания цитокина у больных среднетяжелым и тяжелым ОП выявлено, что значение цитокина  $\leq 40,0$  нг/мл явилось специфичным для больных среднетяжелым ОП, так как определялся у 25 % среди них и не отмечался у больных с тяжелым течением болезни (0 %;  $p < 0,05$ ). Уровень TGF- $\beta 1$  в диапазоне 40,1–80,0 нг/мл явился относительно специфичным для среднетяжелого ОП, ибо он отмечен у 75 % из них и в 4,5 раза реже среди больных тяжелым ОП–16,7 % ( $p < 0,001$ ). Содержание цитокина  $\geq 80,1$  нг/мл к 7–10 суткам госпитализации явилось специфичным для тяжелого ОП и установлено у 83,9 % таких и не встречалось среди больных среднетяжелым течением ОП–0 % ( $p < 0,001$ ).

Учитывая доказанное патогенетическое и диагностическое значение TGF- $\beta 1$  при ОП предложено использование уровня цитокина в клинико-диагностическом комплексе диагностики тяжести ОП на 7–10 сутки госпитализации. При определении у больного TGF- $\beta 1 < 30,0$  нг/мл подтверждают легкий ОП. Если уровень цитокина попадает в диапазон  $> 0,1 - < 40,0$  нг/мл – диагноз неопределенный и диагностический процесс продолжается. При уровне TGF- $\beta 1 \geq 40,1$  нг/мл производят дифференцирование между среднетяжелым и тяжелым ОП. В случае, получения уровня TGF- $\beta 1 \leq 80,0$  нг/мл диагностируют ОП средней тяжести, а если  $\geq 80,1$  нг/мл – тяжелый ОП.

## 6. Выводы

Таким образом, в ходе исследования доказано патогенетическое значение TGF- $\beta 1$  при остром воспалении в ПЖ, определены диагностические пороги степени тяжести ОП, что позволяет использовать TGF- $\beta 1$  в современном комплексе диагностики панкреатита. Доказана важность не только величины TGF- $\beta 1$  в первые сутки госпитализации, но и степень его снижения в динамике наблюдения, что отражает характер и компенсаторные возможности иммунологической реактивности организма. Полученные данные свидетельствуют о перспективности клинических работ по изучению диагностических особенностей факторов роста при панкреонекрозах.

## Литература

1. Ветшев, П. С. Миниинвазивные чрезкожные технологии: история, традиции, негативные тенденции и перспективы [Текст] / П. С. Ветшев, Г. Х. Мусаев, С. В. Брус-

лик // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 12–16.

2. Велигоцкий, Н. Н. Дифференцированный подход к выбору оперативных вмешательств при тяжелых формах острого панкреатита [Текст] / Н. Н. Велигоцкий, С. Э. Арутюнов, А. В. Козаченко и др. // *Харківська хірургічна школа*. – 2013. – № 2 (59). – С. 56–58.

3. Криворучко, І. А. Строки виконання хірургічного втручання у хворих на гострий некротичний панкреатит, ускладнений вторинною панкреатичною інфекцією [Текст] / І. А. Криворучко, В. В. Бойко, С. А. Андреев // *Клінічна хірургія*. – 2011. – № 7. – С. 33–41.

4. Михайлулов, С. В. Миниинвазивные вмешательства под контролем УЗИ при панкреонекрозе [Текст] / С. В. Михайлулов, Е. В. Моисеев, Р. Ю. Тронин // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 72–78.

5. Ганжий, В. В. Диагностика некротической формы острого панкреатита в первые 3 суток после госпитализации пациентов [Текст] / В. В. Ганжий, И. П. Колесник, И. С. Матюшкина // *Клінічна хірургія*. – 2012. – № 10. – С. 19–22.

6. Mangiante, G. Severe necrotic and septic pancreatitis. Indications to endoscopic, surgical, and nutritional therapy [Text] / G. Mangiante, L. Rodella, A. Cerofolini et al. // *G Chir.* – 2013. – Vol. 34, Issue 9-10. – P. 284–287.

7. Panek, J. Serum proinflammatory cytokine levels and white blood cell differential count in patients with different degrees of severity of acute alcoholic pancreatitis [Text] / J. Panek, B. Kuśnierz–Cabala, M. Dolecki, J. Pietron, // *Polish Journal of Surgery*. – 2012. – Vol. 84, Issue 5. – P. 230–237. doi: 10.2478/v10035-012-0038-8

8. Клименко М. В. Особенности цитокиновой реактивности при остром и хроническом панкреатите [Текст] / М. В. Клименко // *Український журнал хірургії*. – 2013. – № 2(21). – С. 111–114.

9. Ito, T. Can measurement of chemokines become useful biological and functional markers of early-stage chronic pancreatitis? [Text] / T. Ito // *Journal of Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 42, Issue S17. – P. 72–77. doi: 10.1007/s00535-006-1929-4

10. Su, S. B. Expression of transforming growth factor-beta in spontaneous chronic pancreatitis in the WBN [Text] / S. B. Su, Y. Motoo, M. J. Xie, Kob // *rat. Dig Dis Sci.* – 2000. – Vol. 4. – P. 151–159.

11. Yoo, B. M. Amelioration of pancreatic fibrosis in mice with defective TGF-beta signaling [Text] / B. M. Yoo, M. Yeo, T. Y. Oh, J. H. Choi, W. W. Kim, J. H. Kim et al. // *Pancreas*. – 2005. – Vol. 30, Issue 3. – P. 27–29. doi: 10.1097/01.mpa.0000157388.54016.0a

12. Вискунов, В. Г. Патоморфологический анализ поджелудочной железы при разных формах панкреонекроза [Текст] / В. Г. Вискунов, А. А. Асатрян, С. И. Проценко // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. – 2011. – Т. 1, № 4. – С. 135–139.

13. Menges, P. Surgical trauma and postoperative immune dysfunction [Text] / P. Menges, W. Kessler, C. Kloecker, M. Feuerherd, S. Gaubert, S. Diedrich et al. // *European Surgical Research*. – 2012. – Vol. 48, Issue 4. – P. 180–186. doi: 10.1159/000338196

14. Фомин, П. Д. Удосконалені алгоритми діагностики та лікування гострого панкреатиту (методичні рекомендації) [Текст] / П. Д. Фомин, Я. С. Березницький, В. П. Андрущенко и др. – Київ, 2012. – 80 с.

15. Зосимов, А. Н. Системный анализ в медицине [Текст] / А. Н. Зосимов, В. П. Голик. – Харьков «Тринад», 2000. – 82 с.

## References

1. Vetshev, P. S., Musaev, G. H., Bruslik, S. V. (2014). Miniinvasivnye chrezkognye tehnologii: istoriya, tradicii, negativnie tendencyi i perspektivy [Minimally invasive percutaneous technologies: history, traditions, negative trends and prospects]. *Annals of Surgical gepatologii*, 19 (1), 12–16.
2. Veligotskiy, N. N., Arutjunov, S. Je., Kozachenko, A. V. et. al. (2013). Differencyrovanniy podhod k vyboryu operatyvnykh vmeshatelstv pri tyagelykh formah ostrogo pancreatita [Differentiated hie to the choice of surgical interventions in severe forms of acute pancreatitis]. *Kharkiv hirurgichna shkola*, 2 (59), 56–58.
3. Krivoruchko, I. A., Bojko, V. V., Andreeshev, S. A. (2011). Stroky vikonannya hirurgichnogo vtruchannya u hvoryh na gostroyi necrotychnyi pancreatyt, uskladneniy vtorynnoy pancreatichnoy infekcyeyu. [Erms of surgery in patients with acute necrotizing pancreatitis complicated by secondary pancreatic infection] *Klinichna hirurgiya*, 7, 33–41.
4. Mihaylusov, S. V., Moiseenkova, E. V., Tronin, R. Ju. (2014). Miniinvasivnye vmeshatelstva pod controlem YZI pri pancreonecroze [Minimally invasive interventions under ultrasound in pancreonecrosis]. *Annals of Surgical gepatologii*, 19 (2), 72–78.
5. Ganjyi, V. V., Kolesnik, I. P., Matjushkina, I. S. (2012). Diagnostika nekroticheskoj formy ostrogo pancreatita v pervye 3 sytok posle gospytalizacii pacientov [Diagnosis of necrotic forms of acute pancreatitis in the first 3 days after hospitalization]. *Klinichna hirurgiya*, 10, 19–22.
6. Mangiante, G., Rodella, L., Cerofolini, A. (2013). Severe necrotic and septic pancreatitis. Indications to endoscopic, surgical, and nutritional therapy. *G. Chir*, 34 (9-10), 284–287.
7. Panek, J., Kuśnierz-Cabala, B., Dolecki, M., Pietron, J. (2012). Serum Proinflammatory Cytokine Levels and White Blood Cell Differential Count in Patients with Different Degrees of Severity of Acute Alcoholic Pancreatitis. *Polish Journal of Surgery*, 84 (5), 230–237. doi: 10.2478/v10035-012-0038-8
8. Klimentko, M. V. (2013). Osobnosti cytokinovy reaktivnosti pri ostrom i chronichtskom pancreatite [Cytokine responsiveness in acute and chronic pancreatitis]. *Ukrainian magazine surgery*, 2 (21), 111–114.
9. Ito, T. (2007). Can measurement of chemokines become useful biological and functional markers of early-stage chronic pancreatitis? *J Gastroenterol*, 42 (S17), 72–77. doi: 10.1007/s00535-006-1929-4
10. Su, S. B. (2000). Expression of transforming growth factor-beta in spontaneous chronic pancreatitis in the WBN. *Dig Dis Sci*, 4, 151–159.
11. Yoo, B. M., Yeo, M., Oh, T. Y., Choi, J. H., Kim, W. W., Kim, J. H. et. al. (2005). Amelioration of Pancreatic Fibrosis in Mice With Defective TGF- $\beta$  Signaling. *Pancreas*, 30 (3), e71–e79. doi: 10.1097/01.mpa.0000157388.54016.0a
12. Viskunov, V. G., Asatryan, A. A., Prochenko, S. I. (2011). Patomorfologicheskii analiz podgelydochnoy gelezy pri raznykh formah pancreonecroza [ Pathologic analysis of the pancreas with different forms of pancreatic necrosis]. *Bulletin of Experimental and Clinical surgery*, 4 (1), 135–139.
13. Menges, P., Kessler, W., Kloecker, C., Feuerherd, M., Gaubert, S., Diedrich, S. et. al. (2012). Surgical Trauma and Postoperative Immune Dysfunction. *European Surgical Research*, 48 (4), 180–186. doi: 10.1159/000338196
14. Fomin, P. D., Bereznitsky, J. S., Andryushchenko, V. P. (2012). Udoskonaleni algoritmy diagnostiki ta likyvannya gostrogo pancreatity (metodechni rekomendacii). [Improved algorithms for diagnosis and treatment of acute pancreatitis (guidelines)], Singapore, 80.
15. Zosimov, A. N., Golik, V. P. (2000) Systemnyi analiz v medecine [System analysis in medicine]. Harkov, «Trnado», 82.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Велигоцький М. М.  
Дата надходження рукопису 17.02.2015*

**Клименко Михаил Викторович**, аспирант, кафедра торако-абдоминальной хирургии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Корчагинцев, 58, г. Харьков, Украина, 61176  
E-mail: klimenko\_mihail@ukr.net

**УДК 616-002.5-022.7-036.22:579.25**  
**DOI: 10.15587/2313-8416.2015.38954**

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА И ИХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

© **А. А. Ляшенко**

*С помощью основных молекулярно-биологических методов можно проводить типирование M. tuberculosis. Обнаружено более 2000 различных генотипов, некоторые из них распространены повсеместно, другие встречаются реже или характерны для какого-то конкретного региона. Так, наиболее распространенным генотипом является Beijing, несколько реже встречается LA-M и Haarlem. С генотипом Beijing часто связывают неблагоприятное течение туберкулеза и более частое обнаружение устойчивости к противотуберкулезным препаратам*

**Ключевые слова:** микобактерии туберкулеза, генотипы, эпидемиология, Beijing, LA-M, Haarlem, распространенность, клинические особенности

*The morbidity of tuberculosis in recent years declined slightly and is about 8 million cases per year; however, the effectiveness of TB patients' treatment remains unsatisfactory. This may be connected with the peculiarities of the pathogen, so a deeper study of the causative agent of tuberculosis helps to understand the nature of the adverse epidemic situation and partly the reasons for ineffective treatment of patients with pulmonary tuberculosis.*