

**АЛГОРИТМ ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЇ
ІМУНОПРОФІЛАКТИКИ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ
ПОШКОДЖЕНЬ ЛИЦЕВОГО ЧЕРЕПА****С.М. Григоров***Харківський національний медичний університет МОЗ України***Вступ**

Згідно до існуючих уявлень, важливе значення відводиться дисфункції Т-ланцюга, що може проявлятися на усіх рівнях: кількісному (зниження абсолютної кількості Т-клітин) та функціональному (порушення продукції інтерлейкінів та формування клітинно - опосередкованих реакцій). Саме тому, для визначення напрямків імунопрофілактики ураховують і кількісний склад імунокомпетентних клітин і їх функціональний стан.

Особливе місце у функціонуванні імунної системи належить Т-клітинам з хелперною активністю. Останні роки доведено існування функціональної дихотомії цієї субпопуляції клітин, яка проявляється наявністю двох рестриктованих клонів, продукуючих різні інтерлейкіни (ці клони одержали назву (ThI) і (ThII)). Основні характеристики цих клітин досить добре відомі [7]. ThI-лімфоцити продукують переважно ІЛ-2 та інтерферони, призводячи до активації Т-клітинних механізмів та інгібіції еозинофільних реакцій. Завдяки продукції фактора некрозу пухлин, ці клітини визивають активацію моноцитів / макрофагів та підсилюють антитілозалежну цитотоксичність, чим в значній мірі визначається їх внесок у формування фагоцитарних захисних механізмів [5]. ThII-клітинам, навпаки, властива здатність до стимуляції еозинофільних механізмів, що зумовлено секрецією ІЛ-4, ІЛ-5 та ІЛ-6. В принципі, ці клітини є антагоністичними, однак лише їх сумісне функціонування забезпечує збалансовану регуляцію імуногенезу.

Відомо, що ключовим цитокіном, вміст якого зростає у відповідь на запальну реакцію виступає ІЛ-1 β , який швидше інших цитокінів продукується моноцитами [8]; саме тому, зростання рівня інтерлейкіну-1 β при ПЛЧ може свідчити про формування запального процесу. Однак важливим фактором прозапальної відповіді є «резерв» цитокінів, який визначається у індукованих реакціях. За умов достатності «резервів»,

можна сподіватись на фізіологічно – повноцінну прозапальну відповідь і формування ефективного запалення/заживлення і, навпаки, коли «резервів» обмаль – запалення може протікати мляво, а процес заживлення – з ускладненнями. Як відомо, особливе місце в цитокиновому ланцюзі у разі наявності запальних процесів відводиться поєднаній секреторній формі інтерлейкін-1 β та інтерлейкін-6, що продукуються переважно моноцитами. Останнє обумовлене широким спектром фізіологічних ефектів цих медіаторів запалення: індукцією синтезу гострофазових білків, посиленням експресії адгезивних молекул, стимуляцією вивільнення вазодепресорних простагландинів та індукцією синтезу оксиду азоту з ендотелію [1].

Між впливом ІЛ-6 та ІЛ-1 β існує певний взаємовигідний синергізм. Більш того, частина ефектів ІЛ-1 β щодо імунної системи може бути віднесена на рахунок ІЛ-6, продукція якого більшою мірою залежить від ІЛ-1 β (як відомо, ІЛ-1 β підвищує секрецію ІЛ-6). Протизапальний цитокін ІЛ-4 пригнічує секрецію цитокінів моноцитарного походження ІЛ-6 та ІЛ-1 β , корегує цитотоксичність макрофагів та продукцію в макрофагах оксиду азоту індукцією НО-синтазою, а також є інгібітором експресії молекул ендотелію [6]. Підвищення ІЛ-4 носить компенсаторний, взаєморегулюючий характер. ІЛ-4 виступає в якості чинника, що намагається максимально стабілізувати гострий перебіг захворювання.

Серед способів індивідуалізації імунпрофілактики відомі способи, що спрямовані на використання даних клітинного, гуморального ланцюгів імунного захисту та функціонального стану цитокинової мережі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано згідно з планом науково-дослідних робіт Харківського національного медичного університету МОЗ України «Лікування та реабілітація при запальних захворюваннях та пошкодженнях щелепно-лицевої ділянки з урахуванням психофізіологічного стану пацієнтів» (2013-2015 р.).

Мета дослідження полягала в удосконаленні профілактики ускладненого перебігу пошкодження лицевого черепа з урахуванням індивідуальної формули імунних розладів при одночасному урахуванні активності прозапальної відповіді на травматичне пошкодження.

Отримані результати та їхнє обговорення

Відомий спосіб індивідуалізації імунпрофілактики [2], який базується на виконанні дослідження імунного профілю пацієнта

та порівняльному по-парному аналізу показників отриманої імуннограми з відповідними референтними показниками. Цей спосіб дозволяє отримувати індивідуалізовану оцінку імунних розладів та формулу імунної системи конкретного пацієнта, а також визначати ступінь виразності цих розладів по комплексу показників. Недоліком способу є використання референтних показників, отримуваних у додатковому дослідженні групи здорових осіб за спеціальною програмою. Окрім того, цей спосіб не враховує показники функціонального стану цитокинової мережі та не дозволяє враховувати системну прозапальну відповідь, насамперед на ранніх етапах після травматичного пошкодження лицевого черепа.

Спосіб оцінки стану цитокинової мережі [4], який включає вимір та порівняльно-референтний аналіз абсолютного та відносного вмісту головних субпопуляцій імунокомпетентних клітин та індикаторів функціонального стану гуморальної ланки імунного захисту пацієнта з наступним визначенням формули імунних розладів і базується на визначенні рівнів вмісту окремих інтерлейкінів та дозволяє при динамічному клініко-лабораторному моніторингу пацієнтів оцінювати ефективність корекції системної прозапальної відповіді. Позитивним у вказаному способі є комплексність оцінки функціонального стану імунної системи на ранніх етапах формування гострого чи хронічного запального процесу. Однак, недоліками способу є те, що ним не враховується супресорно / хелперні співвідношення клітинного рівня та стан гуморального ланцюга імунного захисту, а також, виконання способу потребує референтної бази даних або обстеження контрольної групи здорових пацієнтів. Окрім того, спосіб не враховує функціональні резерви цитокинової відповіді, що і впливає на недостатню обґрунтованість добору імунпрофілактичних засобів.

В основу удосконаленої методики покладено задачу підвищення точності добору імунпрофілактичних засобів з урахуванням індивідуальної формули імунних розладів шляхом урахування активності прозапальної відповіді на травматичне пошкодження.

Мета, яку покладено в основу удосконаленої методики, вирішується тим, що у відомому способі індивідуалізації імунпрофілактики, який включає вимір та порівняльно-референтний аналіз абсолютного та відносного вмісту головних субпопуляцій імунокомпетентних клітин та індикаторів функціонального стану гуморальної ланки імунного захисту пацієнта з наступним визначенням ФІР, згідно з корисною моделлю, до початку та не менш як через три

добі після початку комплексного лікування, визначають інтерлейкін - продукуючу здатність Т-клітин за показником співвідношення їх рівнів у спонтанних та індукованих реакціях і розраховують індекс Тхелпери / Тсупресори; і коли, при зростанні індексу Тх/Тс, має місце зростання індексу активності цитокинової мережі ($IA_{\text{цм}}$), який розраховують за формулою $IA_{\text{цм}} = \Pi_1 / \Pi_c$, де Π_1 – рівень вмісту секреторної форми Π_1 в індукованих реакціях, Π_c – рівень вмісту його секреторної форми у спонтанних реакціях, визначають потребу у проведенні імунопрофілактики УП ПЛЧ шляхом включення до комплексного лікування засобів імуномодулюючої корекції Т-клітинної ланки.

Підвищення точності добору імунопрофілактичних засобів з урахуванням індивідуальної формули імунних розладів при одночасному урахуванні активності прозапальної відповіді на травматичне пошкодження має вирішальну роль у ефективній профілактиці УП ПЛЧ. Окрім того, способом опосередковано враховуються наявні у цієї категорії пацієнтів можливі порушення інтегративної функції гіпофізу – адреналово – наднирникових співвідношень, що формуються унаслідок поєднаної травми (струсу) головного мозку. Перелічене дозволяє удосконалити і діагностику, і профілактику, і лікування пацієнтів з ПЛЧ за рахунок уникнення (у частині випадків) УП при одночасному скороченні термінів лікування та тимчасової непрацездатності.

Спосіб виконують наступним чином. Безпосередньо в умовах спеціалізованого стаціонару, застосовуючи стандартні методики імунологічного обстеження пацієнта, до початку та не менш як через три доби після початку комплексного лікування, визначають інтерлейкін - продукуючу здатність Т-клітин за показником співвідношення їх рівнів у спонтанних та індукованих реакціях і розраховують індекс Тх / Тс та індекс активності цитокинової мережі ($IA_{\text{цм}}$); і коли, при зростанні індексу Тх/Тс, має місце зростання індексу активності цитокинової мережі, який розраховують за формулою $IA_{\text{цм}} = \Pi_1 / \Pi_c$, де Π_1 – рівень вмісту секреторної форми інтерлейкіну-1 β в індукованих реакціях, Π_c – рівень вмісту його секреторної форми у спонтанних реакціях, визначають потребу у проведенні імунопрофілактики ускладненого перебігу пошкодження лицевого черепа шляхом включення до комплексного лікування засобів імуномодулюючої корекції Т-клітинної ланки.

Приклад, що ілюструє застосування удосконаленої методики. Пацієнт Андрій М., 26 років, звернувся 26.05.2010 р. в зв'язку з травмою лицевого черепа, зокрема наявності травматичного перелому ниж-

ньої щелепи в ділянці кута зліва та тіла справа, що отриманий три години тому. З метою індивідуалізації імунопрофілактики ускладненого перебігу пошкодження лицевого черепа, пацієнту виконано визначення вмісту Тх / Тс (становить 2,8) та вмісту секреторної форми інтерлейкіну-1 в індукованих та спонтанних реакціях ($\Pi_1=84,4$ пкг/мл; $\Pi_c = 56,5$ пкг/мл). Через три доби пацієнту повторили визначення вмісту Тх/Тс (становить 3,1) та вмісту секреторної форми інтерлейкіну-1 в індукованих та спонтанних реакціях ($\Pi_1= 93,6$ пкг/мл; $\Pi_c = 43,1$ пкг/мл). Оскільки має місце зростання співвідношення Тх/Тс (з 2,8 до 3,1) при одночасному зростанні індексу активності цитокинової мережі ($IA_{\text{цм}}$; з 1,49 до 2,17), визначаємо потребу у проведенні імунопрофілактики УП ПЛЧ шляхом включення до комплексного лікування засобів імуномодулюючої корекції Т-клітинної ланки.

Висновки

1. В системі комплексного лікування пацієнтів з пошкодженнями лицевого черепа слід передбачати застосування засобів імуномодулюючої корекції.
2. Для індивідуалізації потреби у цих засобах опрацьовано алгоритм [4], застосування якого передбачає проведення периопераційного імунологічного моніторингу за визначеними критеріями.
3. Подальшого вивчення потребують аспекти імунореабілітації пацієнтів з УП ПЛЧ у віддаленому післяопераційному періоді.
4. Перспективи подальших досліджень пов'язані з розробкою цілісної системи імунопрофілактики та імунореабілітації пацієнтів з пошкодженнями лицевого черепа.

Література

1. Зяблицев С.В. Взаимодействие оксида азота и цитокинов при травматической болезни / С.В. Зяблицев, М.С. Кишеня, С.В. Пищулина // Травма. – 2004. – Т.5, № 1. – С. 18-21.
2. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. А.В. Караулова. - М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – 651 с.
3. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Л. Йегера. - М.: Медицина, 1990. - 528 с.
4. Пат. 57709 У, Україна, МПК (2006) G01N 33/48 (2011.01) Спосіб індивідуалізації імунопрофілактики ускладненого перебігу пошкодження лицевого черепа / Григоров С.М. (UA). – №и 2010 09770; заявл. 05.08.2010; опубл. 10.03.2011, Бюл., № 5.
5. Mosmann T.R. The expanding universe of T-cell subsets: Th I, ThII and more / T.R. Mosmann, S. Sad // Immunol. Today. - 1996. - Vol 17. - P. 138-146.

6. Newport D.J. *Neurobiology of posttraumatic stress disorder* / D.J. Newport, C.B. Nemeroff // *Curr. Opin. Neurobiol.* – 2000. – Vol. 10, № 2. – P. 211-218.

7. Romagnani S. *Biology of human ThI and ThII cells* // *J. Clin. Immunol.* – 1995. – № 15. – P. 121-129.

8. Xiong Y. *Ectof N-Acetylcysteine on mitochondrial function following traumatic brain injury in rats* / Y. Xiong, P.L. Peterson, C.P. Lee // *J. Neurotrauma.* – 1999 – Vol.16, № 11. – P. 1067-1082.

Резюме

Григоров С.М. Алгоритм індивідуалізації імунпрофілактики ускладненого перебігу пошкоджень лицевого черепа.

За результатами власних досліджень та контент-аналізу фахової літератури доведено, що в системі комплексного лікування пацієнтів з пошкодженнями лицевого черепа слід передбачати застосування засобів імунотулюючої корекції. Для індивідуалізації потреби у цих засобах опрацьовано алгоритм, застосування якого передбачає проведення периопераційного імунологічного моніторингу.

Ключові слова: хірургічна стоматологія, пошкодження лицевого черепа, ускладнений перебіг, імунпрофілактика

Резюме

Григоров С.Н. Алгоритм индивидуализации иммунопрофилактики осложнённого течения повреждённый лицевого черепа.

По результат собственных исследований и контент-анализа специализированной литературы доказано, что в системе комплексного лечения пациентов с повреждениями лицевого черепа следует предусматривать применение средств иммуномодулирующей коррекции. Для индивидуализации применения этих средств разработан алгоритм, которым предусматривается проведение периоперационного иммунологического мониторинга.

Ключевые слова: хирургическая стоматология, повреждения лицевого черепа, иммунопрофилактика.

Summary

Grygorov S.M. Algorithm of individualization of immunoprophylaxis of complicated course facial cranium injuries.

Due to results of original researches and content analysis of specialized literature it was proved, that it is necessary to include immunomodulatory correction remedies in the system of complex treatment of patients with facial cranium injuries. An algorithm, which includes perioperative immunological monitoring, was developed for individualization of prescription of these remedies.

Key words: oral surgery, facial cranium injuries, immunoprophylaxis.

Рецензент: д.мед.н., проф. І.І. Зельоний

УДК 616.36-002-003.826+616.233-002.2]-08

ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ КРОВІ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ У СПОЛУЧЕННІ З ХРОНІЧНИМ БРОНХІТОМ ТА ОЖИРІННЯМ

Л.М. Іванова, Ю.В. Сидоренко, К.К. Налапко

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

В патогенезі внутрішньої патології у мешканців індустріальних регіонів внаслідок негативної дії на організм несприятливих факторів навколишнього середовища значна увага приділяється змінам імунобіологічного стану організму [1, 2, 3, 6]. Відомо, що гіперпродукція прозапальних цитокінів, особливо фактору некрозу пухлин-альфа (TNF-α), несприятливо впливає на функціональний стан паренхіми печінки та може сприяти прогресуванню її хронічної патології, в тому числі неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) [9, 10, 11, 12]. Водночас в останні 10-15 років в Україні відмічається зростання захворюваності на хвороби респіраторної системи, серед яких досить поширеним є хронічний бронхіт (ХБ), а ожиріння вважається епідемією ХХІ віку [4, 5, 7, 8].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт ДЗ «Луганський державний медичний університет» та є фрагментом теми кафедри пропедевтики внутрішньої медицини: «Медична реабілітація хворих зі сполученою патологією» (№ держреєстрації 0109U004608).

Мета - встановити характер та вираженість порушень цитокінового профілю крові у хворих на НАСГ у сполученні з ХБ та ожирінням.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 120 хворих на НАСГ у поєднанні з ХБ та ожирінням (жінок 69 - 62%, чоловіків - 45 - 38%), віком від 23 до 75 років, з тривалістю поєднаної патології від 1 до 12 років. Для визначення референтної норми було обстежено 35 практично здорових осіб, вік і стать яких відповідали аналогічним показникам хворих.

Верифікацію НАСГ здійснювали відповідно до вимог Наказу МОЗ України від 13.06.2005 року № 271 «Про затвердження про-