

МЕТОДИЧНІ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЇ ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З ПОЄДНАНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

**Г.П. Сябренко, О.І. Ромаданова, Г.М. Сухомлин, А.С. Шкляр,
О.В. Неелова, М.С. Панченко, Н.В. Кіча, О.Б. Крилова, О.Ю. Сергеева**

*Кіровоградський університет «Україна» МОН України
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України
Харківський національний медичний університет МОЗ України
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика*

Вступ

Імунні механізми у патогенезі поєднаних хронічних захворювань не можна вважати вичерпно вивченими, хоча з'ясовано, що стан клітинного та гуморального ланцюгів імунного захисту характеризується різноспрямованими порушеннями [9, 11]. Зважаючи на те, що загальний стан неспецифічного імунного захисту визначається багатфакторними внутрішньосистемними взаємозв'язками між окремими показниками та ланками імунної системи, досить актуальним є дослідження механізмів та гістерезису компенсаторних реакцій, їх спрямованості та виразності у хворих молодого віку з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту (ХЗ ШКТ) та хронічними захворюваннями легенів (ХЗЛ). Актуальним є визначення особливостей імунної системи у взаємозв'язку з тривалістю перебігу захворювання, оскільки навіть за умов відсутності загострень, клінічно маніфестуються імунодефіцитними станами (ІДС), що в свою чергу призводить до погіршення перебігу поєднаних хронічних захворювань.

Метою роботи була розробка доступного для загальної практики алгоритму діагностики імунорегуляторних реакцій на основі оцінки стану системи неспецифічного імунного захисту у підлітків з поєднаною патологією.

Матеріал та методи дослідження

Програма дослідження включала вивчення стану Т-, В- та фагоцитарного ланцюга імунітету в групах хворих з поєднаними ХЗ ШКТ та ХЗЛ та серед осіб контрольної групи. Кров для імунологічних досліджень забирали із кубітальної вени вранці натще. Кількісний

вміст Т-лімфоцитів (CD3+), їх субпопуляцій (CD4+ и CD8+) та В-лімфоцитів (CD19+) визначали методом непрямой мембранної імунофлюоресценції. Чисельність Т-активної субпопуляції лімфоцитів визначали в реакції розеткоутворення з еритроцитами барана [10]. Про порушення експресії рецепторів на імунокомпетентні клітини (ІКК) робили висновок на підставі наявності підвищення питомої ваги Е-РОК та CD3+ клітин [3]. Функціональну активність ІКК оцінювали за рівнем спонтанної проліферації лімфоцитів та за показником інтенсивності проліферації під впливом ФГА [4]; блокуючу активність аутосивратки оцінювали по величині пригнічення бласттрансформації лімфоцитів з ФГА (без та в присутності аутосивратки) [1]. Вміст сироваткових імуноглобулінів (IgG, IgA, IgM) та секреторного (sIgA) у слині визначали спектрофотометричним методом з 7,0% ПЕГ застосовуючи моноспецифічні сироватки проти імуноглобулінів людини [2]. Фагоцитарний ланцюг імунітету оцінювали по фагоцитарній та метаболічній активності нейтрофілів крові. У якості об'єкта фагоцитозу використовували інактивовану добову культуру стафілококу (штам 209); визначали фагоцитарне число (ФЧ) та фагоцитарний індекс (ФІ) нейтрофілів (через середню кількість мікробних тіл) [6]. Метаболічну активність, клітин які фагоцитували оцінювали по спонтанному та індукованому НСТ-тесту [8]; у якості стимулятора цього тесту використовували інактивовану добову культуру стафілококу (штам 209).

Для відображення закономірностей стану імунної системи опрацьовано методику побудови гістерезисограмм (у вигляді стандартизованої формули) компенсаторних змін імунного статусу, яка відображає ступінь імунних розладів (D) по кожному із аналізованих показників імунограмми, яку розраховували із застосуванням формули: $D=100(d_n/d_0)-100$, де d_n – аналізований показник імунограмми пацієнта, d_0 – референтне значення показника. Для побудови гістерезисограмми імунної системи (ГІС) та формули імунних розладів (ФІР) застосовано коефіцієнт діагностичної цінності, який обчислювали по формулі $G_j=2(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)/(M_1-M_2)^2$, де σ_1 та σ_2 – середні квадратичні відхилення, а M_1 та M_2 – середні арифметичні показники. Аналіз результатів виконано із застосуванням методів варіаційної статистики та принципів патоінформатики [5, 7]; застосовували алгоритми статистичних методів із стандартного набору статистично-го інструментарію ліцензованого програмного середовища "EXEL".

Отримані результати та їх обговорення

Формування компенсаторних реакцій у системі неспецифічного імунного захисту, які виявлені дозволили визначити окремі кількісні закономірності. Патометричний аналіз цих кількісних закономірностей, виконано серед хворих з поєднаними ХЗ ШКТ та ХЗЛ з попереднім їх розподілом на дві групи: перша – 73 хворих з давністю клінічної маніфестації до 5 років; друга – 37 хворих з давністю клінічної маніфестації понад 5 років. Відмінністю патометричного аналізу змінених фізіологічних реакцій хворих було визначення показників інформативності, діагностичної цінності найбільш значимих показників стану системи неспецифічного імунного захисту.

Найбільш діагностично цінним (3,495 біт) показником стосовно наявності імунорегуляторних реакцій компенсації (табл.1) є відносний показник кількості $T_{\text{акт}}$ лімфоцитів; з'ясовано, що його зменшення до рівня $0,8T_{\text{реф}}$ практично в п'ять разів частіше реєструється серед хворих другої групи (у $(14,0 \pm 5,3)\%$ та $(72,1 \pm 6,8)\%$ хворих відповідно). Патометричні коефіцієнти індикатора: $PK^- = -7,1$ та $PK^+ = +4,1$. Цей патометричний індикатор займає перше рангове місце в діагностичному алгоритмі; наявність пригнічення Т-ланцюга неспецифічного імунного захисту у хворих з давністю клінічної маніфестації понад 5 р. достовірно ($p < 0,0001$) вища і, на відміну від раннього періоду перебігу поєднаної патології, не компенсується збільшенням абсолютної кількості лімфоцитів.

На другому ранговому місці по показнику діагностичної цінності ($I = 3,045$ біт) – співвідношення між значенням ІС РБТЛ конкретного хворого та референтним значенням ІС РБТЛ; нами виявлено, що зменшення цього індекса більш характерно для тривалого перебігу поєднаних ХЗ ШКТ та ХЗЛ (виявлено серед $(60,9 \pm 7,2)\%$ хворих другої та серед $(9,3 \pm 4,4)\%$ хворих – першої групи; $p < 0,0001$). Патометричні коефіцієнти індикатора: $PK^- = -8,1$ та $PK^+ = +3,6$; патофізіологічне значення індикатора зводиться до того, що пригнічення РБТЛ свідчить на користь регуляторного дисбалансу та наявності імунорегуляторної декомпенсації ($p < 0,001$).

На третьому ранговому місці по показнику діагностичної цінності ($I = 2,453$ біт) – співвідношення між вимірним та референтним значенням ІС НСТ-тесту, що характеризує стан фагоцитарного ланцюга і, як з'ясовано нами, достовірно ($p < 0,001$) частіше реєструється серед хворих з давністю клінічної маніфестації понад 5 р. – у $(80,4 \pm 5,8)\%$, тоді як в першій групі – у $(30,2 \pm 7,0)\%$ хворих. Власне,

оскільки НСТ-тест відображає компенсаторні резерви фагоцитарного ланцюга, то і його відносне зменшення і віддаленому періоді свідчить про дисрегуляторні зміни та виснаження адаптаційних резервів системи неспецифічного імунного захисту ($PK^- = -4,2$ та $PK^+ = +5,5$).

В процесі дослідження нами також з'ясовано, що за показниками інформативності та діагностичної цінності існує ще низка критеріїв, які можна використовувати в алгоритмі діагностики імунорегуляторних реакцій компенсації.

Зокрема, це – стандартизований показник спонтанного НСТ-тесту ($I = 2,109$ біт), співвідношення між базовими показниками В- та Т-ланцюгів ($I = 2,024$ біт), стандартизований показник спонтанної проліферації лімфоцитів ($I = 2,012$ біт), а також співвідношення між стандартизованими показниками секреторного та сироваткового імуноглобуліну А ($I = 1,684$ біт) та деякі інші.

Для кожного із індикаторів визначено патометричні коефіцієнти, сила впливу та діагностична цінність, що і дозволило застосовуючи принципи патоінформатики використати ті із них, яким властива найвища інформативність. Індикатори діагностики імунорегуляторної компенсації функціонального стану неспецифічного імунного захисту в залежності від давності клінічної маніфестації поєднаних ХЗ ШКТ та ХЗЛ характеризуються різною діагностичною цінністю та різними патометричними коефіцієнтами (ПК). Водночас, для спрощення діагностики імунорегуляторних реакцій компенсації, опрацьовано табличний алгоритм, який відносно більш простий та не менш інформативний. Перевагами вказаного алгоритму (табл. 1) є те, що після безпосереднього виконання лабораторних досліджень їх результати аналізуються у визначеній алгоритмом послідовності та оцінюються у відповідності до патометричного значення відповідних індикаторів. Окремо слід зазначити, що застосована для розробки діагностичного алгоритму процедура послідовного патометричного аналізу індикаторів – діагностичних ознак базується на тому, що попередньо (експертним методом) нами були встановлені максимально-допустимі помилки першого ($\alpha = 1,5\%$ - помилка гіпердіагностики) та другого (помилка гіподіагностики $\beta = 1,5\%$) роду, які не перевищують $1,0-3,0\%$, що і визначає рівень максимальної ($ДС_{\text{MAX}} = +19$) та мінімальної ($ДС_{\text{MIN}} = -19,0$) діагностичної суми (ДС) патометричних коефіцієнтів (ПК).

Застосування алгоритму діагностики імунорегуляторних реакцій компенсації передбачає високу чутливість та специфічність, рівень яких становить не менше $98,5\%$. Діагностика імунорегуля-

торних реакцій компенсації у осіб молодого віку з поєднаними ХЗ ШКТ та ХЗЛ передбачає кількості етапну технологію:

- на першому (лабораторному) етапі – у конкретного хворого виконують імунологічне дослідження;

- на другому (кількісно-аналітичному) етапі – визначають стандартизовані співвідношення та одержують значення діагностичних критеріїв;

- на третьому (функціонально-діагностичному) етапі застосовують опрацьований алгоритм шляхом послідовного додавання коефіцієнтів до досягнення одного із діагностичних порогів ($PC_{MIN} = -19$; $PC_{MAX} = +19$), а для спрощення діагностики застосовують патометричну шкалу (рис.1).

Таблиця 1

Алгоритм діагностики* імунорегуляторних реакцій у підлітків з поєднаним перебігом ХЗ ШКТ та ХЗЛ

Логічне значення діагностичних критеріїв імунорегуляторних реакцій у хворих	Патометричні коефіцієнти при різних варіантах функціональних тестів	
	критерій	ПК
Питомий вміст $T_{активних}$ лімфоцитів ($T_{акт(\%)} / T_{реф}$)	<0,8	-7,1
	$\geq 0,8$	+4,1
Значення індекса стимуляції РБТЛ: ІС РБТЛ / ІС РБТЛ _{РЕФ}	<1,0	-8,1
	$\geq 1,0$	+3,6
Значення індекса стимуляції ІС НСТ / ІС НСТ _{РЕФ}	<1,0	-4,2
	$\geq 1,0$	+5,5
Результати спонтанного НСТ _{тесту} (НСТ / НСТ _{РЕФ})	<1,0	-6,2
	$\geq 1,0$	+3,1
Значення імунорегуляторного індекса ($CD_{19}^{+} / T_{акт\ лімф}$)	>1,5	-3,2
	$\leq 1,5$	+5,9
Показник спонтанної проліферації лімфоцитів (СПЛ / СПЛ _{РЕФ})	>1,0	-7,3
	$\leq 1,0$	+2,6
Значення імуноглобулярного індекса ($sIgA_{ст} / IgA_{ст}$)	<1,0	-3,8
	$\geq 1,0$	+5,1

Примітки: *по кожному індикатору зазначають значення діагностичного критерію, а відповідні патометричні коефіцієнти додають; по досягненню діагностичного порогу (- 19 або +19), з використанням шкали результату визначають тип реакції.

Шкала оцінки імунорегуляторних реакцій компенсації				
(H [↓])	$PC_{min} \leq -19,0$	(H [↓])	$PC_{max} \geq +19,0$	(H [↑])
імунозалежна регуляторна декомпенсація		імунозалежний регуляторний дисбаланс	імунозалежна регуляторна компенсація	

Рис.1. Шкала оцінки імунорегуляторних реакцій компенсації

Висновки

1. Обґрунтований за результатами клініко-імунологічного дослідження алгоритм діагностики імунорегуляторних реакцій компенсації у осіб молодого віку з ХЗ ШКТ та ХЗЛ враховує діагностичну цінність виявлених функціональних змін, клітинно-морфологічних та гуморальних механізмів впродовж виникнення та розвитку поєднаної патології.

2. Функціональні тести, які містяться у алгоритмі дозволяють зменшити об'єм діагностичних обстежень при збереженні точності діагностики імунорегуляторних реакцій компенсації.

3. Для практичного застосування алгоритму діагностики імунорегуляторних реакцій компенсації у системі диспансеризації осіб молодого віку та підлітків підготовлені та впроваджені методичні рекомендації галузевого рівня.

4. Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням ефективності впровадження розробленого алгоритму в діяльність лікарів загальної практики/сімейної медицини.

Література

- Белозоров А.П. Сравнительная характеристика некоторых методов иммуноферментного определения суммарных иммуноглобулинов / А.П. Белозоров, С.О. Навольнев, Г.И. Мавров // ЖМЭИ. - 1985. - № 1. - С. 78-81.
- Гомоляко І.В. Нові аспекти вивчення морфофункціональної недостатності епітелію бронхів / І.В. Гомоляко // Тер. архив. - 1989. - № 2. - С. 82-84.
- Кэтти Д. Иммуноферментный анализ / Д. Кэтти, Ч. Райкундалиа // Антитела. Методы. - М.: Мир, 1991. - Кн. 2. - С. 152-238.
- Маянский Д.Н. Хроническое воспаление / Д.Н. Маянский. - М.: Медицина, 1991. - 271 с.
- Петрович М.Л. Статистическое оценивание и проверка гипотез на ЭВМ: математическое обеспечение прикладной статистики / М.Л. Петрович, М.И. Данилович. - М.: Наука, 1988. - 410 с.
- Райт А. Основы иммунологии / А. Райт. - М.: Медицина, 1991. - 606 с.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных (применение пакета прикладных программ STATISTICA) / О.Ю. Реброва. - М.: Медиа Сфера, 2003. - 312 с.

8. Ткач В.Є. Комплексне визначення прилипаючих клітин, поглинальної здатності полінуклеарів та проведення НСТ тесту в мікродозах периферичної крові / В.Є.Ткач, О.Д. Александрук // Галузевий реєстр нововведень у практику охорони здоров'я. - Івано-Франківськ, 1998. - С. 64.

9. Федосеев Г.В. Механизмы обструкции бронхов / Г.В. Федосеев. - СПб.: МИА, 1995. - 333 с.

10. Череев А.Н. Количественная и функциональная оценка Т- и В- систем иммунитета. Общие вопросы / А.Н. Череев. - М.: Медицина, 1976. - № 74. - С. 26-28.

11. Santag S.J. Gastroesophageal reflux and asthma / S.J. Santag // Clin. Gastroenterology. - 2000. - № 5. - P. 9-30.

Резюме

Сябренько Г.П., Ромаданова О.І., Сухомлин Г.М., Шкляр А.С., Неєлова О.В., Панченко М.С., Кіча Н.В., Крилова О.Б., Сергеева О.Ю. Методичні та патогенетичні аспекти імунореабілітації осіб молодого віку з поєднаною патологією

За результатами клініко-імунологічного дослідження обґрунтований алгоритм діагностики імунорегуляторних реакцій компенсації у осіб молодого віку з ХЗ ШКТ та ХЗЛ враховує діагностичну цінність виявлених функціональних змін, клітинно-морфологічних та гуморальних механізмів впродовж виникнення та розвитку поєднаної патології. Функціональні тести, які містяться у алгоритмі дозволяють зменшити об'єм діагностичних обстежень при збереженні точності діагностики імунорегуляторних реакцій компенсації.

Ключові слова: методика, імунореабілітація, поєднана патологія.

Резюме

Сябренько Г.П., Ромаданова О.І., Сухомлин Г.Н., Шкляр А.С., Неєлова О.В., Панченко Н.С., Кіча Н.В., Крылова О.Б., Сергеева О.Ю. Методические и патогенетические аспекты иммунореабилитации лиц молодого возраста с сочетанной патологией.

По результатам клинико-иммунологического исследования обоснован алгоритм диагностики иммунорегуляторных реакций компенсации у лиц молодого возраста с сочетанным течением хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта и лёгких, который учитывает диагностическую ценность функциональных изменений, клеточно - морфологических и гуморальных механизмов развития сочетанной патологии. Функциональные тесты, которые содержит алгоритм позволяют уменьшить объём диагностических обследований при сохранении точности диагностики иммунорегуляторных реакций компенсации.

Ключевые слова: методика, иммунореабилитация, сочетанная патология.

Summary

Siabrenko H.P., Romadanova O.I., Sukhomlyn H.M., Shklyar A.S., Neyelova O.V., Panchenko M.S., Kicha N.V., Krylova O.B., Sergeeva O.Yu. Methodological and pathogenetic aspects of immunorehabilitation in young people with comorbidity.

Substantiated by the results of clinical and immunological research, the diagnostic algorithm of immunoregulatory compensation responses in young people with CD of GIT and CLD takes into account the diagnostic value of the discovered functional changes, cellular, morphological and humoral mechanisms during the process of emerging and development of comorbidity. Functional tests, contained in the algorithm, allow reducing the volume of diagnostic examinations, maintaining diagnostic accuracy of the immunoregulatory compensation responses.

Key words: methodology, immunorehabilitation, comorbidity.

Рецензент: д.мед.н., проф. С.П. Шкляр

УДК 616.895.4-092.612.017.018.2

ДИНАМІКА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ (IL-4, IL-10) У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА РЕКУРЕНТНИЙ ДЕПРЕСИВНИЙ РОЗЛАД В АМБУЛАТОРНИХ УМОВАХ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ЦИКЛОФЕРОНУ

І.Ф. Терьошина

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

На сучасному етапі розвитку суспільства серед загальних медико-соціальних проблем особливо актуальність набуває проблема депресивних розладів [1, 2, 11, 13, 15]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, більш ніж у 110 млн. людей у світі – 3-6 % популяції – виявлено ті чи інші клінічно значимі прояви таких розладів [20]. Аналогічна тенденція відзначається й в Україні, де за останні десятиріччя кількість випадків депресивних розладів збільшилася з 2,27% до 3,8% [9]. Очікується, що у 2030 році депресивні розлади будуть захворюванням з найбільшим тягарем у високорозвинених країнах [4, 8, 18, 20].

Відомо, що ступінь соціальної адаптації хворих афективними психозами, зокрема рекурентними депресивними розладами (РДР), значною мірою залежить від частоти виникнення, ступеня тяжкості та тривалості нападів захворювання, тому особливо важливим є розробка методів вторинної профілактики [4, 6, 12, 17]. З метою розробки раціональних підходів до попередження виникнення чергового нападу РДР, нашу увагу привернула можливість вивчення показників цитокінового профілю хворих, базуючись на даних сучасної наукової літератури стосовно ролі порушень імунологічного гомеостазу в патогенезі та прогресуванні хвороб психічної сфери [5, 19]. Виходячи з вищезазначеного, ми вважали доцільним та перспективним провести аналіз впливу сучасних імунотропних препаратів, зокрема циклоферону [3] на концентрацію протизапальних цитокінів (ЦК) у хворих на РДР в ході підтримуючої терапії в амбулаторних умовах (АУ).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота виконувалася у зв'язку з реалізацією основного плану науково-дослідницьких робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і являє собою фрагмент теми НДР: «Імунні та ме-