

УДОСКОНАЛЕННЯ КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З КОМОРЕЙДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

¹Черкашина Л.В., ²Поліщук В.Т., ³Дорошенко М.М., ²Бойко М.Ф., ²Кривко М.В., ¹Шкляр С.П., ⁴Сябренко Г.П., ⁴Сухомлин Г.М., ¹Ромаданова О.І.

¹Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

²Військово-медичний клінічний центр Північного регіону МО України

³Українська військово-медична академія МО України

⁴Кіровоградський обласний госпіталь інвалідів війни

Резюме. *Базуючись на дослідженні системи неспецифічного імунного захисту осіб молодого віку з поєднаними хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту та хронічним обструктивним захворюванням легенів обґрунтовано алгоритм діагностики імунорегуляторних реакцій компенсації. Алгоритм містить діагностично цінні тести, застосування яких дозволяє визначити наявність імунозалежних (компенсація, дисбаланс, регураторна декомпенсація) реакцій.*

Ключові слова. *Поєднані захворювання, компенсаторні реакції, удосконалення діагностики, функціональні тести, диспансеризація.*

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 [1, 2]. Зважаючи на те, що загальний стан неспецифічного імунного захисту визначається багатофакторними 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 поєднаними хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту (ХЗ ШКТ) та хронічними обструктивними захворюваннями легенів (ХОЗЛ). Актуальним є визначення особливостей імунної системи у взаємозв'язку з тривалістю перебігу захворювання, оскільки навіть за умов відсутності загострень поєднаної патології, у хворих клінічно маніфестуються імунодефіцитними станами (ІДС), що в свою чергу призводить до погіршення перебігу поєднаних хронічних захворювань.

Метою роботи було удосконалення діагностики імунорегуляторних реакцій на основі обґрунтування клінічного алгоритму оцінки стану системи неспецифічного імунного захисту у осіб молодого віку з поєднаною патологією.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження виконано у межах комплексної міжкафедральної НДР Харківського державного медичного університету «Моніторинг здоров'я підлітків та осіб молодого віку: етіологічні моделі, обґрунтування та оцінка ефективності профілактики».

Програма дослідження включала вивчення стану Т-, В- та фагоцитарного ланцюга імунітету в групах хворих з поєднаними ХЗ ШКТ та ХОЗЛ 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 [3]. Про порушення експресії рецепторів на імунокомпетентні клітини (ІКК) робили висновок на підставі наявності підвищення питомої ваги Е-РОК та CD3+ клітин [4].

Функціональну активність ІКК оцінювали за рівнем спонтанної проліферації лімфоцитів та за показником інтенсивності проліферації під впливом ФГА [5]; блокуючу активність аутосироватки оцінювали по величині пригнічення бласттрансформації лімфоцитів з ФГА (без та в присутності аутосироватки) [6]. Вміст сироваткових імуноглобулінів (IgG, IgA, IgM) та секреторного (sIgA) у слині визначали спектрофотометричним методом з 7,0% ПЕГ застосовуючи моноспецифічні сироватки проти імуноглобулінів людини [7]. 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 – кількість клітин, які фагоцитували) та фагоцитарний індекс (ФІ) нейтрофілів (через середню кількість мікробних тіл) [8]. Метаболічну активність, клітин які фагоцитували оцінювали по спонтанному та індукваному НСТ-тесту [9]; 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 імунограми, яку розраховували із застосуванням формули: $D=100(d_n/d_0)-100$, де d_n – аналізований показник імунограми конкретного хворого, d_0 – референтне значення відповідного показника. Для побудови гістерезисограми 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. При складанні ГІС показники імунного статусу розташовували в послідовності зменшуваної інформативності; для побудови ФІР, застосовуючи значення G_j відбирали найбільш інформативні із показників, позначаючи верхнім індексом його збільшення або зменшення, а нижнім – ступінь виразності розладів.

Аналіз результатів виконано із застосуванням методів варіаційної статистики та принципів патоінформатики [10, 11]; застосовували алгоритми статистичних методів із стандартного набору статистичного інструментарію ліцензованого програмного середовища "EXEL".

Результати дослідження 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 ХОЗЛ 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 $T_{акт}$ лімфоцитів; з'ясовано, що його зменшення до рівня $0,8T_{ref}$ 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: $ПК^- = -7,1$ та $ПК^+ = +4,1$. 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 ХОЗЛ (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: $ПК^- = -8,1$ та $ПК^+ = +3,6$; 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 ($ПК^- = -4,2$ та $ПК^+ = +5,5$).

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.

Таблиця 1

Патометричне значення індикаторів імунорегуляторних реакцій у осіб молодого віку з поєднаними ХЗ ШКТ та ХОЗЛ

№ п/п	Індикатори імунорегуляторних реакцій		тривалість перебігу		Діагностична цінність (пг)	Інформативність критерія (біт)	Ранг критерія
			до 5 років $n_1=73$	понад 10 років $n_2=37$			
	індикатори	градация	$P \pm m$ (%)	$P \pm m$ (%)			
1.	$T_{\text{акт}}(\%) < 0,8 T_{\text{реф}}$	так	14,0 \pm 5,3	72,1 \pm 6,80	-7,1	2,073	1
		ні	86,0 \pm 5,3	27,9 \pm 6,8	+4,1	1,422	
	$\eta^2=34$ $p < 0,001$	всього	100,0	100,0	-	3,495	
2.	ІС РБТЛ _{СТ} < 1,0	так	9,3 \pm 4,4	60,9 \pm 7,2	-8,1	2,103	2
		ні	90,7 \pm 4,4	39,1 \pm 7,2	+3,6	0,941	
	$\eta^2=28$ $p < 0,0001$	всього	100,0	100,0	-	3,045	
3.	ІС НСТ _{СТ} < 1,0	так	30,2 \pm 7,0	80,4 \pm 5,8	-4,2	1,067	3
		ні	69,8 \pm 7,0	19,6 \pm 5,8	+5,5	1,386	
	$\eta^2=25$ $p < 0,001$	всього	100,0	100,0	-	2,453	
4.	Спонтанний НСТ _{СТ} < 1,0	так	14,0 \pm 5,3	58,7 \pm 7,3	-6,2	1,396	4
		ні	86,0 \pm 5,3	41,3 \pm 7,3	+3,1	0,713	
	$\eta^2=21$ $p < 0,001$	всього	100,0	100,0	-	2,109	
5.	СД19+/T _{акт} > 1,5	так	40,5 \pm 7,5	84,8 \pm 5,3	-3,2	0,711	5
		ні	59,5 \pm 7,6	15,2 \pm 5,3	+5,9	1,312	
	$\eta^2=20$ $p < 0,001$	всього	100,0	100,0	-	2,024	
6.	СПЛ _{СТ} > 1,0	так	9,3 \pm 4,4	50,0 \pm 7,4	-7,3	1,486	6
		ні	90,7 \pm 4,4	50,0 \pm 7,4	+2,6	0,526	
	$\eta^2=19$ $p < 0,001$	всього	100,0	100,0	-	2,012	
7.	sIgA _{СТ} /IgA _{СТ} < 1,0	так	37,2 \pm 7,4	79,1 \pm 6,2	-3,3	0,685	7
		ні	62,9 \pm 7,4	20,9 \pm 6,2	+4,8	0,999	
	$\eta^2=17$ $p < 0,001$	всього	100,0	100,0	-	1,684	

Для кожного із перелічених індикаторів визначено патометричні коефіцієнти, сила впливу та діагностична цінність, що і дозволило застосовуючи принципи патоінформатики використати ті із них, яким властива найвища інформативність. Як показано у табл. 1, індикатори діагностики імунорегуляторної компенсації функціонального стану неспецифічного імунного захисту в залежності від давності клінічної маніфестації поєднаних ХЗ ШКТ та ХОЗЛ 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. 2) є те, що після безпосереднього виконання лабораторних досліджень їх результати аналізуються у визначеній алгоритмом послідовності та оцінюються у відповідності до патометричного значення відповідних індикаторів.

Таблиця 2

Алгоритм діагностики* імунорегуляторних реакцій у осіб молодого віку з поєднаними ХЗ ШКТ та ХОЗЛ

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: $IC_{РБТЛ} / IC_{РБТЛ_{реф}}$	<1,0	-8,1
	$\geq 1,0$	+3,6
Значення індекса стимуляції ІС НСТ / $IC_{НСТ_{реф}}$	<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 ($CD_{19}^{+}CT/T_{акт.лімф}$)	>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

Примітка: *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.

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 ($ДС_{MAX}=+19$) та мінімальної ($ДС_{MIN}=-19,0$) 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 імунорегуляторних реакцій компенсації у осіб молодого віку з поєднаними ХЗ ШКТ та ХОЗЛ передбачає кількаетапну 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).

Шкала оцінки імунорегуляторних реакцій компенсації				
(H^{+1})	$PC_{\min} \leq -19,0$	(H^{+1})	$PC_{\max} \geq +19,0$	(H^1)
імунозалежна регуляторна декомпенсація		імунозалежний регуляторний дисбаланс	імунозалежна регуляторна компенсація	

Рис. 1. Шкала оцінки імунорегуляторних реакцій компенсації

Висновки

Обґрунтований за результатами клініко-імунологічного дослідження алгоритм діагностики імунорегуляторних реакцій компенсації у осіб молодого віку з поєднаними ХЗ ШКТ та ХОЗЛ 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.

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

Література

1. Федосеев Г.В. Механизмы обструкции бронхов. – СПб.: МИА. – 1995. – 333 с.
2. Santag S.J. Gastroesophageal reflux and asthma // Clin. Gastroenterology. – 2000. – №5. – Р. 9-30.
3. Череев А.Н. Количественная и функциональная оценка Т- и В-систем иммунитета. Общие вопросы. – М.: Медицина, 1976. – №74. – С.26-28.
4. Кэтти Д., Райкундалиа Ч. Иммуноферментный анализ // В кн.: Антитела. Методы. – М.: Мир, 1991. – Кн. 2. – С. 152-238.
5. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. – М.: Медицина. – 1991. – 271 с.
6. Белозоров А.П., С.О.Навольнев, Г.И.Мавров Сравнительная характеристика некоторых методов иммуноферментного определения суммарных иммуноглобулинов // ЖМЭИ. – 1985. – n.1. – С.78-81.
7. Гомоляко І.В. Нові аспекти вивчення морфофункціональної недостатності епітелію бронхів // Тер.арх. – 1989. – №2. – С.82-84.
8. Райт А. Основы иммунологии. – М., 1991. – 606 с.
9. Ткач В.Є., Александрук О.Д. Комплексне визначення прилипаючих клітин, поглинальної здатності полінуклеарів та проведення НСТ тесту в мікродозах периферичної крові // Реєстр нововведень у практику охорони

здоров'я. – Івано-Франківськ. – 1998. – С. 64.

10. Петрович М.Л., Данилович М.И. Статистическое оценивание и проверка гипотез на ЭВМ: математическое обеспечение прикладной статистики – М.: Наука, 1988. – 410 с.

11. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных (применение пакета прикладных программ STATISTICA). – М.: МедиаСфера, 2003. – 312 с.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Черкашина Л.В., Полищук В.Т., Дорошенко М.Н., Бойко Н.Ф., Кривко Н.В., Шкляр С.П., Сябренко Г.П., Сухомлин А.Н., Ромаданова О.И.

Резюме. На основе исследования системы неспецифической иммунной защиты лиц молодого возраста, больных хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сочетанными с хроническим обструктивным заболеванием лёгких обоснован алгоритм диагностики иммунорегуляторных реакций компенсации. Алгоритм состоит из диагностически ценных тестов, применение которых позволяет определять наличие иммунозависимых (компенсация, дисбаланс, регуляторная декомпенсация) реакций.

Ключевые слова. Сочетанные заболевания, компенсаторные реакции, совершенствование диагностики, функциональные тесты, диспансеризация.

PERFECTION OF CLINICAL-IMMUNOLOGICAL DIAGNOSTICS IN YOUNG AGE PERSONS WITH COMORBID DISEASES

Cherkashina L.V., Polishchuk V.T., Doroshenko M.N., Boyko N.F., Krivko N.V., Shklyar S.P., Syabrenko G.P., Sukhomlin A.N., Romadanova O.I.

Summary. On the basis of research of system of nonspecific immune protection in persons of young age with chronic diseases of gastrointestinal tract combined with chronic obstructive lung disease, the algorithm for diagnostics of immunoregulative reactions of compensation is substantiated. The algorithm consists of diagnostically valuable tests, which application allows to determine presence of immunodependent reactions (compensation, disbalance, regulatory decompensation).

Keywords. Combined diseases, compensatory reactions, perfection of diagnostics, functional tests, prophylactic medical examination.

УДК 615.246.21.3

ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЕНТЕРОСОРБЕНТІВ ПРИ ГОСТРИХ ОТРУЄННЯХ НЕФРОТОКСИЧНИМИ КСЕНОБІОТИКАМИ

Желеховський О.А., Батієвська Я.В.

Українська військово-медична академія

Резюме. Проведено порівняння ефективності двох ентеросорбентів при впливі нефротоксичних ксенобіотиків. Дано сучасне визначення та класифікація гострого пошкодження нирок та ентеросорбентів.

Ключові слова: нефропатія, ентеросгель, атоксіл.

Вступ. Одним з пріоритетних напрямів охорони здоров'я є профілактика гострих хімічних отруєнь та система заходів щодо попередження смертності від