SECTION 19.
MEDICAL SCIENCES AND PUBLIC HEALTH

Смілянська М.В.
канд. мед. наук, старший науковий співробітник
Волянський А.Ю.
Д-р. мед. наук
Дідоренко Т.П.
ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України», Україна
Суханова Л.А.
Д-р. мед. наук, професор
Науково-навчальний інститут післядипломної освіти ХНМУ, м. Харків, Україна

СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ЕФКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ КОМОРБІДНИХ СТАНІВ ТУБЕРКУЛЬОЗ-ГЕРПЕСВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ

Щогодини в Україні хворіють на туберкульоз 4 людини і 1 людина помирає від туберкульозу. На туберкульоз хворіють переважно люди працездатного віку. Щорічно від туберкульозу помирає майже 7 тис. українців, що більше, ніж від усіх інших інфекційних і паразитарних захворювань разом узятих, а ефективність лікування туберкульозу залишається низькою [1]. Отже, згідно зі стандартами Всесвітньої організації охорони здоров'я, ефективність лікування нових випадків туберкульозу має становити не менше 85,0%, оскільки лише в цьому випадку буде перервано ланцюг передачі інфекції, що призведе до зниження захворюваності на туберкульоз та смертність [2]. В Україні лише близько 56,0% нових випадків туберкульозної бактеріємії було вилікувано [3].

Вирішальним заходом у боротьбі з туберкульозом вважається ефективне лікування хворих на цю недугу, яка має важливе епідеміологічне значення, суттєво попереджує формування резервуару інфекції та нових випадків туберкульозу. В умовах епідемії туберкульозу частота неефективна хіміотерапії серед дітей та підлітків, хворих на туберкульоз, на жаль, має тенденцію до збільшення і стає актуальною проблемою.

У низці робіт показано, що у реалізації імунної відповіді всіх його етапах та розвитку адекватної запальної реакції провідна роль належить регуляторним білкам - цитокінам.

Дослідження в галузі молекулярної біології, імунології та фізіології вказують на існування комунікаційної мережі, що забезпечує міжклітинну взаємодію на тканинному, органному та системному рівнях як основу для функціонування імунної системи. Міжклітинні зв'язки реалізуються за допомогою медіаторів, що секретуються спеціалізованими клітинами лімфоїдного та мієлоїдного ряду. Роль медіаторів виконують інтерлейкіни (IL) – велика група цитокінів – регуляторних білків, що здійснюють передачу сигналів через контакт зі специфічними рецепторами на поверхні клітин. У сукупності IL формують розгалужену і багаторівневу цітокінову мережу.

Джерелом найбільшого набору IL є активовані Т-хелпери, що дозволяє цим клітинам виконувати функцію регуляторних лімфоцитів, що визначають характер і напруженість

специфічної імунної відповіді. Залежно від характеру та стадії порушення цілісності тканини імунокорегувальна дія IL може бути спрямована **на** клітини, що беруть участь у запаленні, **регенерації або** у розвитку імунної відповіді. Дія IL реалізується за мережевим принципом, тобто інформація, що передається клітиною міститься не в індивідуальному пептиді, а в наборі регуляторних IL. При цьому IL діють у синергізмі або антагонізмі, каскадно індукуючи вироблення один одного, трансмодулюють поверхневі рецептори до інших медіаторів запалення та алергії.

У нормі продукція цитокінів незначна і спрямована на підтримку взаємодії між клітинами, що продукують IL, і клітинами, що виділяють інші медіатори запалення. Але вона різко зростає при запаленні у зв'язку з активацією клітин, що виробляють їх. У початковій стадії розвитку запалення одночасно виділяються прозапальні та протизапальні IL. Пошкоджуюча дія прозапальних цитокінів значною мірою нейтралізується протизапальними, у їхній продукції зберігається баланс. При розвитку хронічного запалення настає дисбаланс між рівнями цих типів медіаторів, результатом чого є клітинне ушкодження.

Враховуючи множинність, а також синергізм і плейотропність цитокінів, що беруть участь у цих реакціях, визначення концентрації в крові якогось одного з них не адекватно відображає стан всього цитокінового балансу. Коректніша одномоментна оцінка рівня кількох медіаторів (щонайменше 2—3 з опозитних під груп).

Пропонується для впровадження у практику дитячих протитуберкульозних закладів, сімейних лікарів, лікарів-педіатрів, клінічних імунологів модель прогнозування ефективності комплексних лікувальних заходів у хворих на туберкульоз з поєднаною герпесвірусною інфекцією, суть якої полягає в способі оцінки реактивності імунної системи організму, що базується на показниках цитокінового балансу, як однієї з найважливіших ланок формування проти інфекційного захисту при проведенні специфічного лікування.

Перевага розробленого способу - можливість інтегрального кількісного вираження активності цитокінової ланки запалення з урахуванням спрямованості дії опозитних підгруп, що дозволить об'єктивно оцінити ступінь відхилень в імунній системі при проведенні протитуберкульозної терапії.

Запропонований спосіб включає встановлення інтегрального коефіцієнта цитокінового балансу шляхом визначення значення індексів інтерлейкінів як відношення параметрів про- і протизапальних опозитних груп у сироватці крові до референтних значень, розрахунок середніх арифметичних для кожної групи, встановлення інтегрального цитокінового індексу (integral cytokine index, ICI) (у.о.). При значеннях ICI <1 констатують оптимальний баланс цитокінів, при ICI >1 його порушення (посилення запальних процесів).

Відмінна особливість способу - інтегральна оцінка, що найбільш повно відображає стан цитокінової ланки в організмі, що дозволяє об'єктивно оцінити зміни в системі імунітету у хворих на туберкульоз, що отримує комплексну протитуберкульозну терапію.

Визначення імуноферментним методом у сироватці крові із застосуванням тест-систем рівнів прозапальних (IL-2, IL-6, IL-8, TNFα та ін.) та протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10). Розрахунок інтегральних індексів (ІІ) для кожного про- та протизапального цитокіну, який вивчається: встановлене значення цитокіну поділяють на його референтне значення.

Пропонований методичний підхід полягає у встановленні значення індексів інтерлейкінів як відношення їх концентрацій до референтних рівнів (залежно від використовуваної тест-системи) та розрахунку **інтегрального цитокінового індексу** (integral cytokine index) (ICI) в у.о., який проводять за формулою

$$ICI = II_1 + (II_2 - 1), \text{ де}$$

II_1 (у.о.) - середнє арифметичне значення інтегральних індексів прозапальних інтерлейкінів;

II_2 (у.о.) - середнє арифметичне значення інтегральних індексів протизапальних інтерлейкінів.

Рівень ІСІ (у.о.) відбиває цитокіновий баланс організмі. При значеннях ІСІ <1 констатують оптимальний баланс цитокінів (відсутність запального процесу), при ІСІ >1 - його порушення (посилення запальних процесів), включаючи доклінічні зміни.

Вивчення рівня цитокінового балансу дозволяє вибрати специфічну стратегію корекції порушень імунореактивності при проведенні протитуберкульозного лікування.

Дисбаланс цитокінового статусу відображає хронічне імунозалежне запалення, а також пов'язані з ним порушення процесів апоптозу та розвиток інтерлейкін-залежного вторинного імунодефіциту, що притаманний коморбідному стану туберкульозу з герпесвірусними інфекціями.

Встановлення значення інтегрального цитокінового індексу має діагностичне та прогностичне значення щодо оцінки дисфункції їм мунного захисту, зокрема на доклінічних стадіях розвитку патології.

Запропонований спосіб дозволяє встановити, як індивідуальні зміни цитокінового балансу організму, що відображають глибину формування запального процесу, так і ефективність проведення комплексного протитуберкульозного лікування.

Позитивний ефект способу, що пропонується до впровадження полягає в наступному: велика точність оцінки виразності запальних процесів на основі діагностики порушень цитокінового балансу та імунореактивності організму людини на фоні протитуберкульозної терапії; інформативність одержаних результатів.

Після проведених лікувальних заходів рекомендується повторно виконати клініко-діагностичні дослідження та розрахувати **ІСІ.** Якщо значення інтегрального цитокінового індексу дорівнює або менше 1, то це відповідає оптимальному балансу цитокінів і вказує на зниження активності запального процесу у даного хворого.

Особливо важливо інформувати населення про проблему туберкульозу як інфекційного та соціального захворювання та його небезпеку для здоров’я людини та населення, симптоми, профілактику, сучасні можливості лікування туберкульозу, формування та дотримання здорового та етичного способу життя тощо, в умовах, коли нові випадки туберкульозу в Україні виявляються переважно пасивно.

Список використаних джерел:

1. За матеріалами ЦГЗ МОЗ України Сайт - https://www.stoptb.org.ua/.
2. World Health Organization Geneva. Global Tuberculosis Report, 2021 (2021) Available online at: https://reliefweb.int/report/world/global-tuberculosis-report-2021.
3. Зупинимо туберкульоз разом! Інформаційно-аналітичний вісник випуск №5 липень 2023 року https://drive.google.com/file/d/1kra8w0bWsrhsdZ75iw.