

**(ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ)
СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ
КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ
КОМОРБІДНИХ СТАНІВ ТУБЕРКУЛЬОЗ-
ГЕРПЕСВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ**

**Волянський А.Ю.¹,
Смілянська М.В.¹, Дідоренко Т.П.¹,
Суханова Л.А.², Зосимов А.М.², Герасимова Т.Г.²**

**¹ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.
Мечникова Національної академії медичних наук
України»**

**²Навчально-науковий інститут післядипломної
освіти Харківського національного медичного
університету**

Затверджено Вченою Радою ДУ «ІМІ НАМН»,
Протокол № 7 від 20.07.2023

Рецензент : Білогорцева О. І., д.мед.наук, головний н.
с. відділу фтизіопедіатрії ДУ "Національний інститут
фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського
Національної академії медичних наук України"

*Пропонується для впровадження у практику
дитячих протитуберкульозних закладів, сімейних
лікарів, лікарів-педіатрів, клінічних імунологів модель
прогнозування ефективності комплексних лікувальних
заходів у хворих на туберкульоз (ТБ) з поєднаною
герпесвірусною інфекцією, суть якої полягає в способі
оцінки реактивності імунної системи організму, що
базується на показниках цитокінового балансу.*

Вирішальним заходом у боротьбі з ТБ
вважається ефективне лікування хворих на цю недугу,
яка має важливе епідеміологічне значення, суттєво
впливає на формування резервуару інфекції та нових
випадків туберкульозу. В умовах епідемії
туберкульозу частота неефективної хіміотерапії серед
дітей, хворих на туберкульоз, на жаль, має тенденцію
до збільшення і стає актуальною проблемою.
Економічний стан нашої країни і війна сприяють
погіршенню ситуацію стосовно ТБ.

У низці робіт показано, що у реалізації імунної
відповіді на всіх її 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 міелоїдного ряду. Роль
медіаторів виконують інтерлейкіни (ІЛ) – велика група
цитокінів – регуляторних білків, що здійснюють
передачу сигналів через контакт зі специфічними
рецепторами на поверхні клітин. У сукупності ІЛ

формують розгалужену і багаторівневу цитокінову
мережу .

Джерелом найбільшого набору ІЛ 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 ІЛ може
бути спрямована на клітини, що беруть участь у
запаленні, регенерації та у розвитку імунної відповіді.
Дія ІЛ реалізується за мережевим принципом, тобто
інформація, що передається клітиною міститься не в
індивідуальному пептиді, а в наборі регуляторних ІЛ.
При цьому ІЛ діють у синергізмі або антогонізмі,
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 ІЛ, 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
ІЛ. 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 підгруп).

В інформаційному листі викладено спосіб
оцінки реактивності імунної системи організму, що
базується на показниках цитокінового балансу, як
однієї з найважливіших ланок формування
протиінфекційного захисту при проведенні
специфічного лікування.

Перевага розробленого способу полягає у
можливості 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 цитокинової ланки в організмі, що дозволяє об'єктивно оцінити зміни в системі імунітету у хворих на ТБ, що отримує комплексну протитуберкульозну терапію.

Визначення імуноферментним методом у сироватці крові із застосуванням тест-систем рівнів прозапальних (IL-2, IL-6, IL-8, TNF α та ін.) та протизапальних цитокинів (IL-4, IL-10). Розрахунок інтегральних індексів (Π) для кожного про- та протизапального цитокину, який вивчається:

$$ICI = \bar{\Pi}_1 + (\bar{\Pi}_2 - 1), \text{ де}$$

$\bar{\Pi}_1$ (у.о.) - середнє арифметичне значення інтегральних індексів прозапальних інтерлейкінів :

$\bar{\Pi}_2$ (у.о.) - середнє арифметичне значення інтегральних індексів протизапальних інтерлейкінів .

Рівень ICI (у.о.) відбиває цитокиновий баланс організму. При значеннях ICI <1 констатують оптимальний баланс цитокинів (відсутність запального процесу), при ICI >1 - його порушення (посилення запальних процесів), включаючи доклінічні зміни.

Вивчення рівня цитокинового балансу дозволяє обрати специфічну стратегію корекції порушень імунореактивності при проведенні протитуберкульозного лікування.

Дисбаланс цитокинового статусу відображає - хронічне імунозалежне запалення, а також пов'язані з ним порушення процесів апоптозу та розвиток інтерлейкін-залежного вторинного імунодефіциту, що притаманний коморбідному стану туберкульоз / герпесвірусні інфекції.

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

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

Позитивний ефект запропонованого способу полягає у великій точності оцінки виразності запальних процесів на основі діагностики порушень цитокинового балансу та імунореактивності організму людини на фоні протитуберкульозної терапії; інформативність одержаних результатів.

Приклад розрахунку ICI у хворого.

Спосіб ілюструє дані щодо розрахунку інтегрального коефіцієнта цитокинового балансу. Наприклад, у хворого Р., 13 років, діагноз: ВДТ інфільтративний (фаза розпаду і обсіменіння), М-, К+,

встановлене значення цитокину 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 цитокинового індексу (integral cytokine index) (ICI) в у.о., який проводять за формулою

МБТ + виявлені маркери активної ЦМВ та ВЕБ-інфекцій під час проведення імунологічного обстеження з визначенням рівнів інтерлейкінів сироватки крові з метою діагностики фази запального процесу було отримано такі дані:

IL -2 = 13,1 пг /мл; IL -6 = 12,5 пг /мл; IL -8 = 11,3 пг /мл; TNF α = 30,84 пг /мл;

IL -4 = 3,9 пг /мл ; IL -10 = 33,7 пг /мл .

Референтні значення при запропонованому способі визначення їх у сироватці крові становлять відповідно: IL -2 = 10 пг /мл; IL -6 - 10 пг /мл; IL -8 - 10 пг /мл; TNF α = 8 пг /мл; IL -4 = 4 пг /мл; IL -10 = 31 пг /мл,

Індекси інтерлейкінів (Π) становлять:

- IL -2 = 13,1: 10 = 1,31 у.о.;

- IL -6 = 12,5: 10 = 1,25 у.о.;

- IL -8 = 11,3: 10 = 1,13 у.о.;

- TNF α = 30,84: 8 = 3,85 у.о.

- IL -4 = 3,9: 4 = 0,97 у.о.;

- IL -10 - 33,7: 31 = 1,1 у.о.

Значення $\Pi_1 = (IL-2 + IL -6 + IL -8 + TNF \alpha) / 4 = (1,31 + 1,25 + 1,13 + 3,85) / 4 = 1,63$ у.о.

Значення $\Pi_2 = (IL -4 + IL -10) / 2 = (0,97 + 1,1) / 2 = 1,035$ у.о.

Розрахунок та значення інтегрального цитокинового індексу:

$$ICI = \Pi_1 + (\Pi_2 - 1) = 1,63 + (1,035 - 1) = 1,66 \text{ у.о.}$$

Рівень цитокинового індексу 1,66 у.о. свідчить про прояви запального процесу, що передбачає проведення у даного хворого лікувально-профілактичної комплексної терапії.

Після проведених лікувальних заходів рекомендується повторно виконати клініко-діагностичні дослідження та розрахувати ICI .

Якщо значення інтегрального цитокинового індексу дорівнює або менше 1, то це відповідає

оптимальному балансу цитокінів і вказує на зниження активності запального процесу у даного хворого.

Інформаційний лист складено за матеріалами НДР «Дослідження клініко-імунологічних особливостей туберкульозного процесу на тлі герпесвірусної інфекції у дітей з розробленням персоналізованого підходу до лікування» Шифр теми: 161/2021 НАМН, № держреєстрації: 0121U107616

The method of determining the efficiency of the complex treatment of comorbid states tuberculosis-herpesvirus infections

Andrii Voliansky, Maiia Smilianska, Tetiana Didorenko, Lydia Sukhanova, Anatoly Zosymov, Tetiana Herasimova

The proposed method includes establishing the integral coefficient of cytokine balance by determining the value of the interleukin indices as the ratio of the parameters of the pro- and anti-inflammatory opposite groups in the blood serum to the reference values, calculating the arithmetic averages for each group, establishing the integral cytokine index (integral cytokine index, ICI).

Keywords: tuberculosis, herpesvirus, comorbid, efficiency of the complex treatment