

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

“Журнал НАМН України”, 2017, т. 23, № 3-4. — С. 205-220.

УДК 616-021.3:612.0171

В. К. Гаврисюк, Г. М. Драннік*, В. Є. Дріяньська, В. М. Ждан***, К. Є. Іщейкін***,
І. П. Кайдашев***, Ю. М. Колесник****, В. В. Чоп'як*******

*Державна установа “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України”, 03038 Київ*

**Державна установа “Інститут урології НАМН України”, 04053 Київ*

***Державна установа “Інститут нефрології НАМН України”, 04050 Київ*

****Вищий державний навчальний заклад України “Українська медична стоматологічна академія
МОЗ України”, 36011 Полтава*

*****Запорізький державний медичний університет МОЗ України, 69000 Запоріжжя*

******Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, 79010 Львів*

ВПРОВАДЖЕННЯ ПЕРСОНІФІКОВАНОГО ПІДХОДУ ДО ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ІМУНОЗАЛЕЖНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (огляд літератури та власних досліджень)

Персоніфікована медицина є інновацією в систему охорони здоров'я, яка має за мету побудову інноваційної системи охорони здоров'я від прийняття медичного рішення, клінічної практики до створення фармакологічних препаратів та/чи медичних продуктів для окремого пацієнта. Сучасний розвиток імунології забезпечив основу для розвитку діагностичних, лікувальних та профілактичних стратегій менеджменту імунозалежних захворювань, таких як саркоїдоз, системні васкуліти, коморбідні ревматичні та соматичні захворювання, нефрологічні та урологічні хвороби, шкірні захворювання (атопічний дерматит та псоріаз). Основна увага приділена сучасним біомаркерам — цито- та інтерлейкінам, аутоантитілам, експресії мРНК, активним метаболітам кисню тощо; та індивідуальним факторам ризику — наявності поліморфних генів, HLA-рестрикції, епігенетичним факторам. Персоналізоване лікування полягало в застосуванні індивідуальних алгоритмів глюкокортикоїдної терапії, моноклональних антитіл, спрямованої імуномодуляції та протизапальних агентів. Таким чином, персоніфікований підхід до менеджменту імунозалежних захворювань впроваджено у вітчизняну клінічну практику, що дозволило істотно підвищити рівень надання спеціалізованої допомоги.

Ключові слова: імунозалежні захворювання, біомаркери, цито- та інтерлейкіни, аутоантитіла, експресія мРНК, активні метаболіти кисню, індивідуальні фактор ризику.

Українська медична стоматологічна академія

В. М. Ждан — ректор академії, д.м.н., професор

І. П. Кайдашев — проректор з наукової роботи, д.м.н., професор (kaydashev@gmail.com)

К. Є. Іщейкін — професор кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів з шкірними та венеричними хворобами, д.м.н., професор

Ю. М. Колесник — ректор Запорізького державного медичного університету, д.м.н., професор

В. К. Гаврисюк — зав. клініко-функціонального відділення Національного інституту фтизіатрії і пульмонології

ім. Ф. Г. Яновського НАМН України, чл.-кор. НАМН України

Г. М. Драннік — зав. лабораторії імунології Інституту урології НАМН України, д.м.н., професор

В. Є. Дріяньська — зав. лабораторії імунології Інституту нефрології НАМН України, д.м.н., професор

В. В. Чоп'як — зав. кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.м.н., професор

© В. К. Гаврисюк, Г. М. Драннік, В. Є. Дріяньська, В. М. Ждан, К. Є. Іщейкін, І. П. Кайдашев, Ю. М. Колесник, В. В. Чоп'як, 2018.

Поняття “персоніфікована медицина” відповідає майбутній інновації в системі охорони здоров'я. Ця медична модель має за мету побудову інноваційної системи охорони здоров'я від прийняття медичного рішення, клінічної практики до створення фармакологічних препаратів та/чи медичних продуктів для окремого пацієнта. За такої моделі, що ґрунтується на знанні механізмів розвитку захворювання, персоніфікована медицина спирається на дві основні складові — сучасний діагностичний процес та інноваційний терапевтичний продукт, щоб визначити відповідний оптимальний менеджмент та покращити результат лікування [54, 58].

Використання персоніфікованої медицини має привести до досягнення таких основних індикаторів, як: покращення результатів та передбачуваності результатів лікування, виключення побічних ефектів при невідповідному лікуванні, підвищення якості життя, підвищення комплаєнсу пацієнтів внаслідок кращих результатів лікування, оптимізація використання ресурсів системи охорони здоров'я [55].

Сучасний розвиток імунології забезпечує основи для розвитку діагностичних, лікувальних та профілактичних стратегій, які можуть використовуватися в персоніфікованій медицині (рис. 1). Цей підхід базується на комплексному вивченні етіологічних факторів, факторів ризику, імунопатогенезу та імунотропної терапії у хворих з імунозалежною патологією основних органів та систем. Нижче ми зупинимось на здобутках вітчизняних науковців, які протягом останніх років розробили наукові основи та впровадили персоніфікований підхід до діагностики, лікування та профілактики імунозалежних захворювань багатьох органів та систем.



Рис. 1. Стратегія персоніфікованої терапії імунозалежних захворювань.

Персоніфікований підхід до діагностики, лікування та прогнозування при саркоїдозі

Серед імунозалежних хвороб виділяється саркоїдоз — мультисистемне захворювання невідомої природи, що характеризується утворенням в уражених органах неказеозних епітеліоїдноклітинних гранульом [58]. Захворюваність на нього зростає у всьому світі, у тому числі і в Україні [66].

При саркоїдозі утворюються саркоїдні гранульоми — скупчення активованих клітин моноцитарно-макрофагального ряду, а також гігантських багатоядерних клітин, епітеліоїдних клітин та лімфоцитів. Оскільки такі гранульоми містять велику кількість лімфоцитів, їх ще називають “іммунними” — в них відбуваються імунні реакції, спрямовані на елімінацію невстановлених поки антигенів [63].

У більшості випадків саркоїдозу з ураженням паренхіми легень потрібне медикаментозне лікування, оскільки спонтанна регресія процесу спостерігається лише у 30 % пацієнтів. У процесі терапії можуть спостерігатися різні варіанти перебігу захворювання, при цьому не існує критеріїв прогнозу регресії, стабілізації та прогресування саркоїдозу. У зв'язку з цим єдино правильним принципом ведення хворих є персоніфікований підхід до терапії.

Основною причиною розвитку прогресуючого перебігу саркоїдозу та незадовільних результатів лікування є резистентність до традиційної терапії глюкокортикостероїдами (ГКС), протипоказання до її проведення, серйозні побічні дії ГКС. У випадках резистентності, наявності протипоказань або серйозних побічних ефектів ГКС-терапії призначаються препарати другої лінії, основне місце серед яких займають імуносупресанти — метотрексат і лефлуномід [66].

Проведеними дослідженнями встановлено, що в середньому у кожного восьмого хворого на саркоїдоз II-III стадії (12,4 %) необхідно призначення імуносупресивної терапії вже в момент встановлення діагнозу у зв'язку з наявністю протипоказань до застосування ГКС. В ході ГКС-терапії потреба в лікуванні імуносупресантами зростає в зв'язку з серйозними побічними діями препарату, а також з причини резистентності до ГКС-терапії в середньому до 32,4 %. Тобто кожному третьому пацієнту на різних етапах лікування необхідно призначення імуносупресантів.

На підставі отриманих результатів був розроблений представлений нижче алгоритм персоніфікованої терапії хворих на саркоїдоз легень, заснований на урахуванні протипоказань до призначення, серйозних побічних ефектів ГКС і резистентності до ГКС-терапії (рис. 2).

Застосування даного алгоритму терапії дозволило досягти клінічного вилікування в абсолютній більшості хворих на саркоїдоз легень. Однак слід зазначити, що у 5-7 % пацієнтів спостерігали резистентність не тільки до ГКС-терапії, але і до лікування метотрексатом. У цих випадках необхідне застосування препаратів третьої лінії, основним з яких є інгібітор фактору некрозу пухлини- α інфліксімаб.

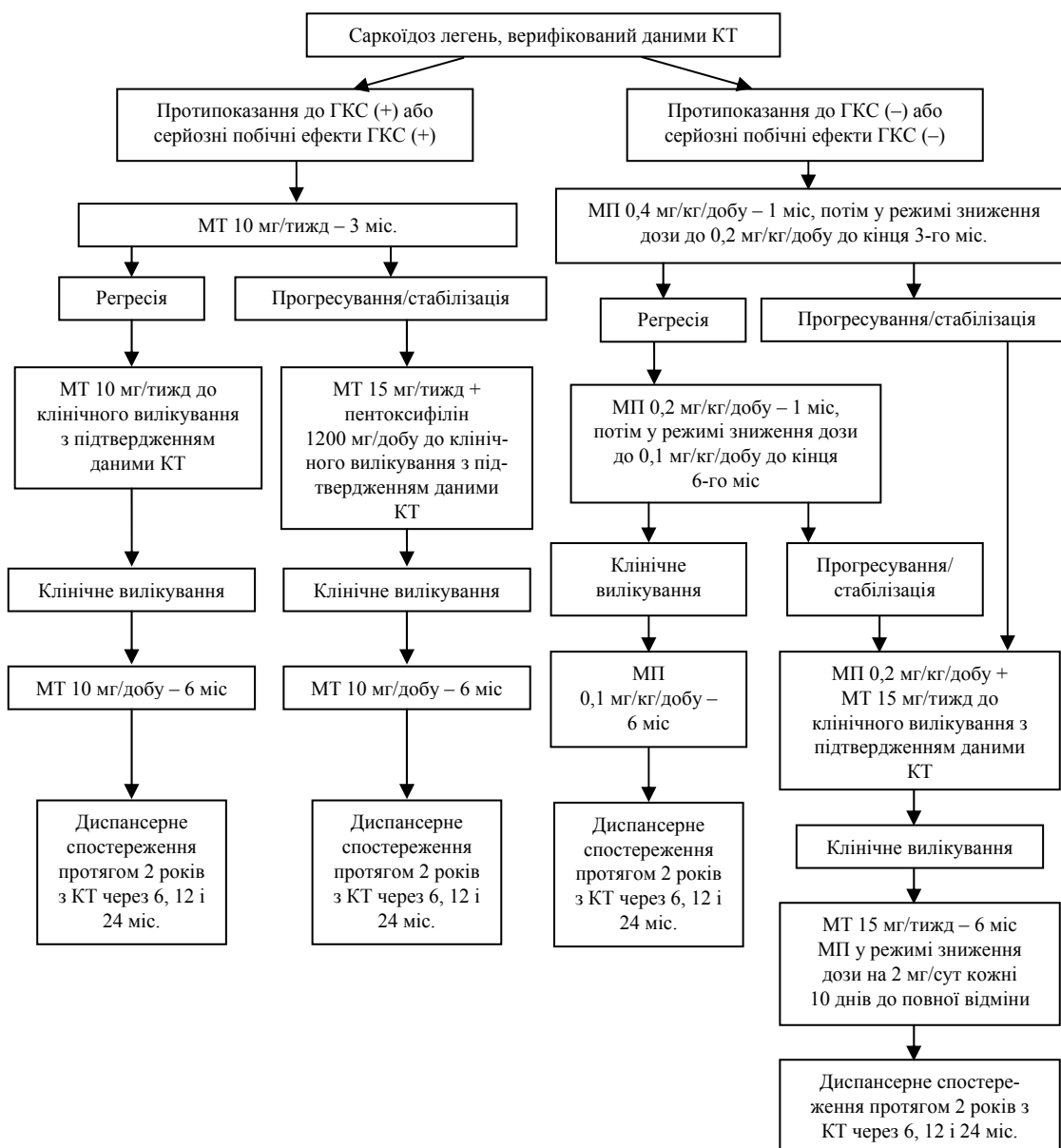


Рис. 2. Алгоритм персоналізованої терапії хворих на саркоїдоз легень. МП — метилпреднізолон, МТ — метотрексат.

Персоналізований підхід до діагностики, лікування та прогнозування при первинних та вторинних системних васкулітах

Вивчення етіології, патогенезу та можливостей лікування системних васкулітів (СВ) залишається актуальною проблемою для сучасної медицини [6].

Внаслідок впровадження персоналізованого підходу з'ясовані етіотропні фактори та певні ланки імунопатогенезу СВ, вивчення яких допомагає практичним лікарям у підборі персоналізованого лікування. Запроваджена узагальнена авторська класифікація СВ, основу якої склали локалізація пошкодження судин з урахуванням етіології,

патогенезу, патоморфології СВ та міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10) [42, 45].

Оцінений вплив можливих етіологічних та/або провокуючих факторів (інфекційних, токсичних, холодкових, генетичних) у хворих на СВ, а також системних аутоімунних хвороб [42]. Встановлено, що у 99,0 % хворих відбувалася персистенція інфекцій (вірусів гепатиту та герпесу, *Chl. trachomatis*, *T. gondii*). Моноваріанти інфікування були виявлені лише у 2,1 % [43]. Встановлена кореляція між вузликковим поліартерітом та виявленням маркерів гепатиту В, що підтверджується високою чутливістю до цієї ознаки хворих [51, 52]. Для вияв-

лення індивідуальних особливостей проведені молекулярно-генетичні дослідження хворих на вторинні поствірусні СВ з поліморфізмом генів протеаз імунопротеосом, зокрема *LMP2* (*Arg60His*), а також антагоніста рецептора інтерлейкіну (*IL-1*) (*T16866G*). Наявність гомозиготного варіанта гена *LMP2* (*His-His*) асоційована з розвитком поствірусних СВ у хворих з рецидивуючою герпесвірусною інфекцією 1 та 2 типів у 28,6 % випадках. А гомозиготний варіант гена антагоніста *IL-1* (*TT*) асоційована зі зниженням кількості регуляторних *T*-хелперів — $CD4^+25^+127^-$ у хворих з СВ з пошкодженнями нирок та легень, що свідчило про виражену автоімунну агресію [60].

Підвищену чутливість до холодого фактору мали 44,6 % хворих на СВ [8, 53]. На основі спеціальних імунологічних обстежень вдалося виділити два види кріопатії: імунозалежну та імунонезалежну. Імунозалежні розділяються на чотири типи: кріопротеїновий — 90,6 %, реакіновий — 38,8 %, аутолімфотоксичний — 22,4 % та гемолітичний — 16,5 % хворих. Ізольований варіант кріопатії, виявлений у 40,0 %, змішаний — у 60,0 %. Отже, кріопатія виявлялась або як вид первинного СВ (змішана есенціальна кріоглобулінемія), або вторинного (васкуліти внаслідок гепатитів *B*, *C*, *B + C*, васкуліти при системних захворюваннях сполучної тканини, хронічному прогресуючому гломерулонефриті) [44].

Враховуючи значну роль у патогенезі СВ нейтрофілів були виявлені зміни, характерні для запальних процесів, при цьому вони були не здатні забезпечити достатньою мірою протиінфекційного та протиімунокомплексного нагляду в судинному руслі [46, 56]. Вагомим підтвердженням пошкоджуючого впливу середніх циркулюючих імунних комплексів на ендотеліоцити є виявлений негативний зв'язок їх рівня з концентрацією оксиду азоту в плазмі крові [25].

Зміни нейтрофілних, гуморальних та ендотеліозалежних показників взаємопов'язані з функціями лімфоцитів у хворих на СВ [60].

Порушення взаємодії між лейкоцитами та судинними факторами зумовлюють активність факторів системи гемостазу. У багатьох випадках ці зміни були маркерами розвитку хронічного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) крові у хворих на СВ [50].

Вдалося детально оцінити розвиток імунопатологічного та інших синдромів у хворих на СВ, що впливало на персоналізовану тактику ведення цих хворих [8]. Особливий клінічний інтерес викликали імунопатологічні синдроми, верифіковані у хворих на СВ: гіперімунокомплексний та гіпокомплементарний [15], *ANCA*-залежний [28], кріоглобулінемічний [30], імунодефіцитний [47], ан-

тифосфоліпідний [48], ДВЗ-синдром [50], *IgE*-залежний [11], еозинофільний [8].

Хворі на СВ мали розлади імунорегуляторних процесів, що зумовило застосування імунотропних засобів у комплексному лікуванні таких хворих [52]. Розроблені селективні персоналізовані методи імунотропного лікування з використанням моноклональних антитіл, що визначають вплив на презентацію антигенів, активність аутореактивних *T*-лімфоцитів та запальних цитокинів [46]. Впроваджено використання білкових препаратів з ретроплацентарної крові [30, 60]. Охарактеризована селективна імунодепресантна дія плацентарного полібіоліна.

Вироблена персоналізована лікувальна тактика ведення СВ щодо вибору та тривалості використання імуносупресивної (циклофосфан, метотрексат, азатиоприн), протизапальної (преднізолон, нестероїдні протизапальні препарати), антикоагулянтної, дезагрегантної терапії [15], імуноглобулінотерапії, протеїнотерапії, пептидної та інтерферонової терапії, екстракорпоральних методів очищення крові [17]. Хворі на гіперсенситивний СВ з верифікованою активністю вірусу герпеса 1/2 типів (ДНК+) отримували ацикловір, гамаферон [15, 49]. Загалом, позитивний клінічний ефект від такого диференційованого підходу в лікуванні СВ встановлений у 69,9 % хворих, слабкий ефект — у 25,3 %, відсутній або погіршення — у 4,8 % [42].

Персоналізований підхід до терапії системних захворювань сполучної тканини на фоні коморбідної патології

Безсумнівний та виправданий інтерес дослідників до питань поліморбідності й коморбідності при ревматичних захворюваннях зберігається протягом останнього десятиліття.

Одним із шляхів підвищення ефективності та безпеки фармакотерапії хворих з коморбідною патологією є індивідуалізація фармакотерапії, або, іншими словами, впровадження персоналізованої медицини.

Вивчені клініко-патогенетичні механізми перебігу та оптимізація терапії коморбідної патології — хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) і остеоартрит (ОА) [21]. Для підвищення ефективності комплексної терапії, поліпшення якості життя, покращення безпосередніх та віддалених наслідків лікування пацієнтів із ХОЗЛ у поєднанні з ОА і дисліпідемією (ДЛ) використовують застосування статинів та фенспіриду гідрохлориду [38, 66].

Доведено вплив системного запалення на перебіг окремо кожної нозології та взаємообтяження при їх поєднанні [22]. Вивчено діагностичну роль показників системного запалення у хворих із коморбідною патологією, які дають змогу виявити

захворювання на ранньому етапі розвитку та попередити прогресування патології [60].

Персоніфікація лікування хворих на ХОЗЛ, ОА та ДЛ дозволила стабілізувати перебіг і досягти тривалої ремісії, уникнути подальшого прогресування захворювань, знизити порушення функціональних можливостей, втрату соціальних і професійних навичок, поліпшити якість і тривалість життя.

Розроблено персоніфікований підхід до лікування хворих на остеоартроз, поєднаний з атеросклерозом і метаболічним синдромом (МС), на підставі вивчення патогенетичних ланок розвитку синтропії та обґрунтування фармакологічної корекції. Доведено тісний взаємозв'язок між ступенем ураження суглобів та активністю запального процесу, інсулінорезистентністю та дисліпопротеїдемією у хворих на ОА при поєднанні з МС і атеросклерозом [33, 39].

Зараз в медицині відбуваються серйозні глобальні зміни в зв'язку зі стрімким розвитком технологій. Однак не завжди медицина може перешкодити розвитку захворювання, тому наступним етапом є етап впровадження таргетного лікування, тобто лікування спрямованого власне на патологічну реакцію або процес, як персоніфікованої медицини.

Характерним засобом таргетного лікування є моноклональні антитіла. Із найбільш значущих досліджень слід відзначити вивчення ефективності та безпечності белімумаба у пацієнтів із системним червоним вовчаком. Розробка белімумаба нерозривно пов'язана з прогресом фундаментальних досліджень в імунопатології захворювання людини і є яскравим прикладом практичної реалізації концепції трансляційної медицини [52], що має важливий терапевтичний потенціал не лише при системному червоному вовчаку, а й при широкому колі аутоімунних захворювань людини [63, 65].

Впроваджений перший селективний інгібітор зворотнього захоплення сечової кислоти — лезінурад, що пригнічує активність транспортної системи, яка відповідає за основний обсяг реабсорбції сечової кислоти в нирках. Лезінурад підсилює виведення сечової кислоти з організму, тим самим знижуючи її концентрацію у сироватці крові [66]. Особливої уваги заслуговують дослідження біосимілярів етанерцепту та адалімумабу [64].

Існує чітка тенденція до значного підвищення частоти ревматичних захворювань із збільшенням віку хворих, особливо стосовно хворих на ревматоїдний артрит (РА). Концепція персоніфікованої медицини передбачає виявлення ревматоїдного артриту на молекулярному рівні, що дає змогу призначати лікування хворим до клінічної маніфестації захворювання.

Були патогенетично обґрунтовані раціональні підходи до лікування та попередження прогресування атеросклеротичного ураження судин [61] у хворих на РА з розвитком атеросклеротичного ураження судин та наявністю метаболічного синдрому (МС).

Розроблено персоніфікований підхід до лікування із застосуванням аторвастатину та активатора рецепторів, що активують проліферацію пероксидом (PPAR γ), піоглітазону, що сприяло досягненню клінічної ремісії та попереджало прогресування АС та покращувало якість життя цих пацієнтів [16, 46].

Останнім часом значна роль приділяється групі імунomodуючих засобів, що дозволяє безпосередньо втручатися в механізми патогенезу. Вивчений вплив комплексного лікування із застосуванням індуктора інтерферону (циклоферону) та ентеросорбенту (ентеросгелю) на перебіг РА з ураженням серця [12, 27].

В останні роки одним із перспективних напрямів у лікуванні багатьох захворювань визнаний метод клітинної та тканинної терапії, цей підхід був застосований для підвищення ефективності лікування подагричного артриту у хворих з ожирінням. Впроваджено метод персоніфікованого лікування подагричного артриту у хворих з ожирінням шляхом застосування кріоконсервованого екстракту плаценти на фоні базисної терапії. [11, 66]. Доведена ефективність кріоконсервованого екстракту плаценти у комплексному лікуванні цукрового діабету (ЦД), стабільної стенокардії напруги, дифузних процесів у печінці та інших захворювань [12-14].

Під час клінічних досліджень було відзначено, що препарати, які довели безсумнівну протиревматичну активність, не призводять до відповідної реакції у 30-60 % пацієнтів. Подальші дослідження дали можливість встановити, що в основі цього явища лежать генетичні особливості хворих. Тому вкрай потрібно дотримуватися суто індивідуального підходу, на чому і базується персоніфіковане лікування. Такий підхід забезпечить для пацієнтів із хронічними ревматологічними захворюваннями можливість у повному обсязі користуватися всіма доказовими досягненнями сучасної наукової та практичної медицини.

Індивідуальна реактивність організму, як основа персоніфікованої терапії захворювань внутрішніх органів

Визначення провідних етіопатогенетичних факторів розвитку найпоширеніших серцево-судинних захворювань, таких як ішемічна хвороба серця (ІХС), інфаркт міокарда, стенокардія, артеріальна гіпертензія, захворювання периферичних артерій, інсульт, показало, що серед комплексу факторів ключовими є хронічна інфекція і запалення [17].

Наявність надмірної кількості пародонтопатогенної мікрофлори при різних запальних захворюваннях ротової порожнини стала основою припущення, що при захворюваннях зубощелепної системи, патогенетичні механізми яких містять виражені імунологічні компоненти, у свою чергу, спостерігаються зміни в органах або тканинах серцево-судинної системи [33].

Подальші дослідження підтвердили, що пародонтопатогенна мікрофлора не тільки є ключовим джерелом та виконує тригерну роль у розвитку локального та системного хронічного запалення, а також виступає в якості незалежного фактора ризику ІХС.

Результати свідчать, що порушення метаболічних процесів, які відбуваються при ІХС (порушення вуглеводного обміну, дисліпідемія, системне запалення) та чутливість пародонту та його структур до дії факторів, які формують проатерогенний спектр метаболічних порушень, стають основою тісного взаємозв'язку зі станом мікрофлори порожнини рота і обґрунтовують ризик розвитку патології із системним запальним компонентом, зокрема серцево-судинних захворювань [52].

Дослідження зразків коронарних судин, отриманих при аутопсії померлих від ІХС та здорових людей, показало наявність пародонтопатогенних мікроорганізмів в атеросклеротичних бляшках у 83,9%: найчастіше — *P. gingivalis*, *T. denticola*, *A. actinomycetemcomitans*, рідше — *B. forsythus* та *P. intermedia* [5, 50], що привело до розробки методу визначення мікрофлори в атеросклеротично уражених судинах методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі [40]. Рівень виявлення їх ДНК сягає 100% у зразках тканин атеросклеротичних бляшок коронарних артерій [33].

Дослідження показали, що у хворих, які померли від ІХС, достовірно частіше зустрічалась поліморфна алель гена *G 896 TLR4* (*Toll*-подібного рецептора), що визначило підвищену контамінацію тканин бляшки представниками певних видів одонтогенних збудників: *Lactobacillus spp.*, *Enterobacterium spp.*, *Sneathia spp.* / *Leptotrichia spp.* / *Fusobacterium spp.*, *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.* [40].

Встановлено, що в групі пацієнтів з атеросклеротично зміненими коронарними судинами носії алелі гена *TLR4* (A299G) G (AG і GG) мали достовірно більш високий вміст мікробної ДНК групи *Lactobacillus spp.* ніж носії алелі А (AA), *Enterobacterium spp.*, *Sneathia spp.* / *Leptotrichia spp.* / *Fusobacterium spp.*, *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.* [40].

Важливим виявилася роль поліморфізму гена *TLR4*, коли особи, які мають алель 299Gly, мають

ризик захворіти ІХС у 2,92 рази частіше, ніж особи з наявністю алеля 299Asp [26].

Отримані дані спонукали звернути увагу на зв'язок мікробного чинника зі зміною генетичного статусу елементів імунної системи при інших патологічних станах.

Ми швидко рухаємося в епоху, коли зможемо "персоналізувати" лікування для окремих пацієнтів [56]. Пошук мішеней в імунній системі для персоналізованої діагностики та терапії імуноопосередкованих захворювань може здійснюватися на різних рівнях: це може бути аналіз геному, екзому, транскриптому, варіому і метаболому генів імунної відповіді [54, 61]. У країнах Євросоюзу та США ведеться активне дослідження екзому і транскриптому при різних захворюваннях [60], на основі результатів якого проводиться активний пошук ефективних лікарських засобів [57]. Зокрема, серед таких потенційних найбільш перспективних іменних маркерів для діагностики захворювань пародонту є саме аналіз транскриптому компонентів вродженої імунної системи. Відомо, що буккальний епітелій бере участь в імунній відповіді і міжклітинних взаємодіях [22], а основна роль в підтримці ініціації імунної відповіді в ротовій порожнині належить компонентам спадкового імунітету, які здатні визначати походження антигену і необхідність розвитку імунної відповіді на нього [56]. Було припущено, що важливим маркером більш важкого перебігу захворювань пародонту є зміни експресії *TLR2* і *TLR4*. Передача сигналу від *TLR2* і *TLR4* відбувається через *MyD88*-залежний шлях, через серію серинових/треонінових кіназ, приводячи, у підсумку, до індукції активації *NF-κB* та транскрипції цілої низки генів прозапальних цитокінів: *IL-1β*, *IL-17*, *IL-6*, *IL-12*, *TNFα* [59] та костимулюючих сигналів, які регулюють рівень включення адаптивної імунної відповіді та інтенсивності запалення тканин пародонту [63].

Проведено молекулярно-генетичне дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу (ЗТ-ПЛР) експресії мРНК генів *TLR2*, *TLR4*, ядерного фактору *κB*, (*NF-κB*), *IL-1β* і *IL-17A* в епітелії ротової порожнини 93 дітей з інвалідністю та 25 дітей з хронічним катаральним гінгівітом без супутньої патології віком від 12 до 15 років. Встановлено, що у дітей з особливими потребами спостерігається зростання транскрипційної активності *TLR2* і *TLR4* в усіх групах дослідження, крім групи дітей з психічними розладами. Активація паттерн-розпізнаючих рецепторів закономірно викликала транскрипційну індукцію гена *NF-κB* та регулює ним прозапальних цитокінів *IL-1β* і *IL-17A* буккальним епітелієм: рівні експресії мРНК *IL-1β* і

ІЛ-17А у дітей із захворюваннями ЦНС збільшувались у 8,9 і 7,7 разів ($P < 0,05$), відповідно, у дітей із психічними захворюваннями рівень ІЛ-17А підвищився в 2,2 рази ($P < 0,05$) в порівнянні з контролем, у дітей із захворюваннями дихальних шляхів та захворюваннями системи крові експресія ІЛ-1 β підвищилася у 6,5 і 2,9 разів ($P < 0,05$), відповідно, ІЛ-17А — у 3,8 і 3 рази ($P < 0,05$) порівняно з контролем (таблиця). Виявлена нами транскрипційна індукція генів *TLR2* і *TLR4* з наступною активацією *NF- κ B* і продукції прозапальних цитокінів ІЛ-1 β і ІЛ-17А є одним з механізмів, який пояснює більш тяжкий перебіг пародонтиту у дітей з інвалідністю порівняно з хворими на пародонтит без супутньої патології та може бути одним з прогностичних персоналізованих маркерів більш тяжкого перебігу захворювання [2].

Транскрипційна активність *TLR2*, *TLR4*, *NF- κ B*, ІЛ-1 β та ІЛ-17А у здорових дітей та дітей з захворюваннями систем крові та дихальних шляхів

Мішень	Група	Рівень експресії $M \pm m$
<i>TLR2</i>	Контроль	1,00 \pm 0,24
	Захворювання системи крові	(7,82 \pm 1,05)*
<i>TLR4</i>	Захворювання дихальних шляхів	(8,53 \pm 1,52)*
	Контроль	1,00 \pm 0,19
<i>TLR4</i>	Захворювання системи крові	(16,60 \pm 3,17)*
	Захворювання дихальних шляхів	(2,49 \pm 0,27)*
<i>NF-κB</i>	Контроль	1,01 \pm 0,15
	Захворювання системи крові	(6,17 \pm 0,76)*
<i>ІЛ-1β</i>	Захворювання дихальних шляхів	(3,66 \pm 0,52)*
	Контроль	1,00 \pm 0,13
<i>ІЛ-17А</i>	Захворювання системи крові	(2,97 \pm 0,34)*
	Захворювання дихальних шляхів	(6,56 \pm 0,81)*
<i>ІЛ-17А</i>	Контроль	1,00 \pm 0,15
	Захворювання системи крові	(3,07 \pm 0,31)*
<i>ІЛ-17А</i>	Захворювання дихальних шляхів	(3,82 \pm 0,56)*

Примітки: *TLR2* — *Toll-like* рецептор 2 типу, *TLR4* — *Toll-like* рецептор 4 типу, *NF- κ B* — ядерний фактор κ B, ІЛ-1 β — інтерлейкін1 β ; ІЛ-17А — інтерлейкін17А. * — $P < 0,05$ порівняно з групою контролю.

Зміни рівня експресії аутоімунного регулятора (*AIRE*) у тимусі можуть істотно впливати на представництво β -клітинних антигенів і в такий спосіб

порушувати процес формування центральної толерантності до них, створюючи загрозу для розвитку ЦД. Нами встановлено, що серед *AIRE*⁺-клітин ідентифікуються не лише епітеліоретікулоцити тимуса (*AIRE*⁺, *MAPC*⁺), але й значна кількість тимоцитів (*AIRE*⁺, *CD4*⁺). Розвиток експериментального ЦД не супроводжувався змінами кількості *AIRE*⁺-клітин у корковій речовині тимуса щурів лінії Вістар, тоді як у мозковій речовині щільність їх популяції знижувалася на 35 % ($P < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою тварин. При цьому концентрація білка *AIRE* у щурів лінії Вістар з ЕЦД вірогідно знижувалася в порівнянні з контролем в *AIRE*⁺-клітинах обох досліджених зон тимуса [36].

Встановлено, що в умовах ХСС порушується система “відповіді на незгорнуті білки”, що на тлі імунопротеасомного дефекту може впливати на генерацію імунодомінантних епітопів в КАЛТ, виживання і диференціювання лімфоцитів [62]. Зокрема, хронічний соціальний стрес індуктує зниження кількості *XBP1*⁺-лімфоцитів в КАЛТ (на 31 % — у 3 рази), найбільш виразне в лімфоїдних фолікулах, змінює концентрацію білка *XBP1* в імунопозитивних клітинах.

Встановлений статистично значимий зв'язок алеля Arg 753 гена *TLR2* і алеля Gly299 гена *TLR4* із наявністю урогенітальних захворювань [17]. Зроблено припущення про достовірну асоціацію між наявністю поліморфних алелей генів *TLR2* Arg753Gln та *TLR4* Asp299Gly і підвищеним ризиком інфікування поширеними урогенітальними інфекціями, зокрема, збудниками яких є *Ch. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium*, *G. vaginalis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*. Отримані дані, що наявність поліморфних варіантів цих генів впливає на синтез прозапальних цитокінів ІЛ-6, фактору некрозу пухлин- α (*TNF- α*) та протизапального цитокіну — ІЛ-10 мононуклеарними клітинами периферичної крові (МНПК) під дією лігандів *TLR* (ЛПС та зимозан) [18].

Було визначено чітку залежність імуного статусу пацієнтів з atopічною бронхіальною астмою (АБА) від генотипу *TLR2*. У хворих з компенсованим перебігом АБА, які несуть гомозиготну алель G формується широкий спектр позитивних кореляційних взаємозв'язків на фоні підвищеного рівня ІЛ-4. Гетерозиготний варіант (G 2258A) гена *TLR2* у пацієнтів з компенсацією АБА сприяє дисбалансу імуноної системи з активацією продукції ІЛ-10, значним зменшенням кількості кореляційних взаємозв'язків імунозалежних структур та прямими лінійними зв'язками між натуральними T-регуляторними клітинами з T-хелперами і лімфоцитами. Визначено, що поліморфний варіант 38G гена білка клітин Клара CC16 достовірно частіше зустрічається у хворих з АБА ніж в групі

популяційного контролю ($P = 0,01$), а рівень загального *IgE* статистично вірогідно вищий в осіб з гетерозиготним (AG) та гомозиготним (GG) варіантом гена *CC16*. Носійство поліморфного алеля 38G гена *CC16* відобразилось на клінічних проявах АБА: у пацієнтів спостерігались грибка сенсibiliзація, atopічний дерматит та туберкульоз в анамнезі, виникала необхідність в частішому прийомі глюкокортикостероїдів [24].

Важливим етапом стало сукупне вивчення поліморфізмів 2258G/A гена *TLR2* (rs5743708) та 896A/G гена *TLR4* (rs4986791), гена білка (A38G), *CC16* серед дорослого населення Полтавської популяції та визначення особливостей імунологічного статусу та клінічного перебігу БА в залежності від змін в геномі [11, 38].

Поліморфізм Arg753Gln *TLR2* пов'язаний із підвищеним рівнем продукції *sIgE* у пацієнтів із алергічними захворюваннями, також, поліморфізм *TLR2* може впливати на багаточисленні функціональні наслідки активації *TLR2*, що пов'язані із сигнальними шляхами *NF-κB* та *MAPK*, у тому числі на продукцію *sIgE*. Поліморфізм Asp299Gly гена *TLR4* пов'язаний із підвищеним рівнем продукції *sIgE* у пацієнтів із алергічними захворюваннями [28].

Доведена можливість використання даних одонуклеотидних заміни у якості додаткової прогностичної ознаки індивідуальної схильності до цих захворювань [34].

З'ясовано, що наявність поліморфізму 896A/G гена *TLR4* має важливе значення у визначенні тяжкості перебігу atopічного дерматиту та розвитку ускладнень, особливо часті ГРВІ [11, 32].

Поліморфізм 2258G/A гена *TLR2* (rs5743708) має важливе значення у визначенні перебігу алергічного риніту (АР), що підтверджує патогенетичний взаємозв'язок між вродженим та адаптивним імунітетом при АР [36].

Більш широке дослідження стосувалось визначення ролі поліморфізмів генів, не тільки 2258G/A гена *TLR2* (rs5743708), а також 896A/G гена *TLR4* (rs4986790) та гена галектину-10 (*CLC-10*) (rs420297 C/T)) у патогенезі АР, для поглиблення знань про імунологічні механізми розвитку цього захворювання [35, 39]. Виявлена достовірна асоціація між наявністю поліморфного алеля гена *CLC-10* та рівнями $CD4^+$, $CD4^+CD25^+$, в групі гомозиготних носіїв поліморфного алеля Т та алеля С гена *CLC-10*, встановлена достовірна асоціація між наявністю поліморфного алеля гена *CLC-10* та рівнями $CD4^+CD25^+Foxp3$. Встановлено, що особи які несуть поліморфний алель гена *CLC-10* мають достовірно вищі рівні *IgE* та ІЛ-4 та нижчий рівень ІЛ-10 [38].

Було досліджено особливості хелікобактерної інфекції у дітей із поліморфізмом Asp299Gly гена *TLR4* [3].

У дітей із генотипом Asp/Gly гена *TLR4* Asp299Gly відзначалося зниження експресії мРНК *TLR4* у біоптаті слизової оболонки шлунка і рівня водорозчинного sCD14 при збереженні виражених запальних змін слизової оболонки. Визначено, що серед дітей із хронічними запальними гастроуденальними захворюваннями вірогідно частіше, ніж серед здорових, зустрічається генотип Asp/Gly гена *TLR4* (Asp299Gly). Зроблено висновок, що наявність у дітей генотипу Asp/Gly гена *TLR4* (Asp299Gly) зумовлює схильність до інфікування *H. pylori*.

Наукові здобутки колективу авторів свідчать, що клінічний перебіг ВІЛ-інфекції у хворих з поліморфізмом Asp299Gly гена *TLR4* може мати певні особливості, що потребує продовження досліджень у цьому напрямку [23].

Визначено, що у ВІЛ-інфікованих пацієнтів поліморфізм 299Gly гена *TLR4* визначається вірогідно частіше, ніж у здорових осіб. Розвиток опортуністичних інфекцій за наявності поліморфізму 299Gly гена *TLR4* реалізується при більш високому рівні *CD4* лімфоцитів, що ставить питання про доцільність перегляду показань для призначення антиретровірусної терапії та хіміопрофілактики опортуністичних інфекцій.

Дослідження показали, що наявність поліморфних генотипів *TLR3*, *TLR4* та їх комбінацій з *TLR2* дає змогу прогнозувати розвиток грипу та грип-асоційованої пневмонії. Ризик розвитку грипу за співвідношенням шансів у 4,2 рази вищий у людей з генотипом Asp/Gly *TLR4*, у 15 разів — при комбінації мутантних генотипів *TLR2*, *TLR3* та *TLR4*, а ризик розвитку грип-асоційованої пневмонії у 4,5 рази вищий у хворих із мутантним гомозиготним генотипом Phe/Phe *TLR3* [8].

На підставі низки даних літератури та результатів власних досліджень була сформульована концепція тривалої та низькоінтенсивної активації *NF-κB* як можливої молекулярної основи синтропії захворювань внутрішніх органів, що ґрунтується на еволюційному аспекті та умовах дії вже новітніх сучасних причинних факторів і формує підґрунтя персоніфікованої терапії.

Відповідно до концепції синтропії та синтропічної патології, найбільш поширені захворювання та патологічні стани, такі як інсулінорезистентність, хронічне системне запалення, цукровий діабет 2 типу, гепатоцелюлярна недостатність, атеросклероз, остеопороз, бронхіальна астма, хронічні обструктивні захворювання легень, хвороби Альцгеймера та Паркінсона мають загальні патогенетичні механізми, або окремі елементи цих механізмів [17].

Отримані дані про зниження активності *NF-κB*, концентрації прозапальних цитокінів та СРБ при використанні бігуанідів (метформін) та активаторів *PPAR-γ* (піоглітазон) [1, 29, 30, 31]. Генетичний поліморфізм білків, які пов'язані з каскадом *NF-κB*-опосередкованих реакцій — *PPAR-γ2*, рецептор ангіотензину II 1 типу, *TLR 2* та 4 — може впливати на розвиток захворювань внутрішніх органів [17], і стає підґрунтям подальшим дослідженням, які пов'язують у певний патогенетичний каскад такі елементи: патоген — сприймаючий (рецепторний) апарат клітини — взаємодія із сигнальним каскадом *NFκB* — реалізація запальної реакції. Сьогодні в терапії для регуляції даних процесів можна використовувати тіазолідиндіони-агоністи рецепторів *PPAR-γ* [1]. Включення щомісячного курсу метформіну в комплексну терапію ІХС знижувало продукцію прозапальних цитокінів ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП-α і зменшувало концентрацію С-пептиду в сироватці крові [30].

У свою чергу, вивчення зовнішніх, генетичних і молекулярних факторів хронічного системного запалення і інсулінорезистентності дозволить відкрити нові шляхи профілактики та лікування хронічної патології людини [30].

Комбінація метформіну і раміприлу в комплексному лікуванні метаболічного синдрому є ефективним і безпечним варіантом терапії [34]. Призначення метформіну пацієнтам, які страждають на цукровий діабет 2 типу та ІХС, протягом 3 місяців є ефективним і безпечним методом лікування таких пацієнтів [30].

Отримані результати сприяли формуванню персоналізованого підходу до розробки та використання новітніх технологій профілактики та ефективної персоналізованої терапії хвороб, в основі яких лежить хронічне запалення.

Персоналізований підхід до діагностики, лікування і профілактики виникнення та прогресування імунозалежних хвороб нирок у дітей і дорослих та підвищення приживлювання ниркових алотрансплантатів

Актуальною є проблема пошуку нових ефективних підходів до діагностики і диференційованих терапевтичних стратегій при патології нирок. Дістало подальший розвиток уявлення про участь системного імунітету зі змінами продукції цитокінів, експресії рецепторів адгезії, проапоптотичних маркерів при гострому (ГПН) та хронічному (ХПН) пієлонефриті. Це дозволило визначити предиктори розвитку ПН — наявність у фенотипі антигенів гістосумісності *HLA-A10*, *A11*, *B14*, *B16*, *B17*, зниження показників фагоцитозу, низький рівень *CD4⁺*-клітин та співвідношення *CD4/CD8⁺*-лімфоцитів [13].

Визначені такі маркери ризику розвитку ХПН з частими рецидивами — зниження експресії *HLA*-антигенів II класу на клітинах моноцитарно-макрофагального ряду і *B*-лімфоцитах, зниження резервних можливостей *T*-хелперів 1 за даними індукованої продукції відповідних лімфокинів (ІЛ-2, інтерферону-γ (*IFN-γ*)), високий рівень *CD95⁺*-лімфоцитів крові, знижена активність регуляторних лімфоцитів по продукції протизапального ІЛ-10 на фоні підвищеної продукції просклеротичного *TGF-β* і експресії молекул адгезії *ICAM-1*. Запропонована оригінальна концепція імуногенезу хронічного рецидивуючого ПН [26, 61] на основі визначених ланок імуногенезу (рис. 3).

Це дозволило обґрунтувати алгоритм індивідуальної адресної імунокорекції в схемі комплексної терапії. Важливим фактом вважаємо глибоке дослідження при цьому клініко-лабораторних імунотропних ефектів ряду препаратів, у тому числі вітчизняних: лаферон, ербісоли, нуклеїнат, протезфлазид, що формує особливості персоналізованого підходу.

Нами визначені найбільш інформативні предиктори розвитку хронічного гломерулонефриту (ХГН) з нефротичним синдромом (НС) для дорослих і дітей: наявність у фенотипі *HLA-B41*, *DR4* гаплотипів *A2B27*, *A2B35*, *A2B40*; також для дорослих — *A24*, *A28*, *B8*, *B38*, *B44*, *DR1*, *DRw52*, для дітей — *B21*, *B27*, ш5. Найбільш прогнозонегативними, що асоціюють із втратою функції нирок і формуванням хронічної ниркової недостатності (ХНН), є *A29*, *B41*, *A2B27*, *A2B40* незалежно від віку, *A10*, *B51*, *DR 4* для дорослих і *A28*, *A29*, *B27*, *B40* для дітей [25].

Для світової нефрології актуальним лишається питання чутливості нефротичного синдрому до ГКС. Тому дуже важливими є виявлення нами розподілу *HLA*-антигенів залежно від чутливості хворих до терапії з використанням кортикостероїдів. Так, вперше доведено, що гормончутливість у дорослих хворих асоціює з антигенами *B14*, *B38*, *B51*, *DRw52*. Гормонрезистентність зумовлюють спліт *A19+31+32*, антигени *B8*, *B55*. Серед гормончутливих хворих достовірно менша частота виявлення антигенів *A9*, *B12*, *B16*, *B35*, які можна вважати додатковими факторами часткової резистентності до стероїдної терапії [41].

Антиген *B41* зумовлює підвищений відносний ризик (не тільки у дітей, але і у дорослих) виникнення ХГН, НС та розвитку ХНН, що свідчить про його важливу роль як предиктора порушень функції нирок, що зумовлена нечутливістю до гормонів у дітей [41].

Судинний ендотеліальний фактор росту (*VEGF*) в сироватці крові пацієнтів з ХГН, НС є предиктором ефективності терапії, тому що персистенція нефротичного синдрому асоціює з відсут-

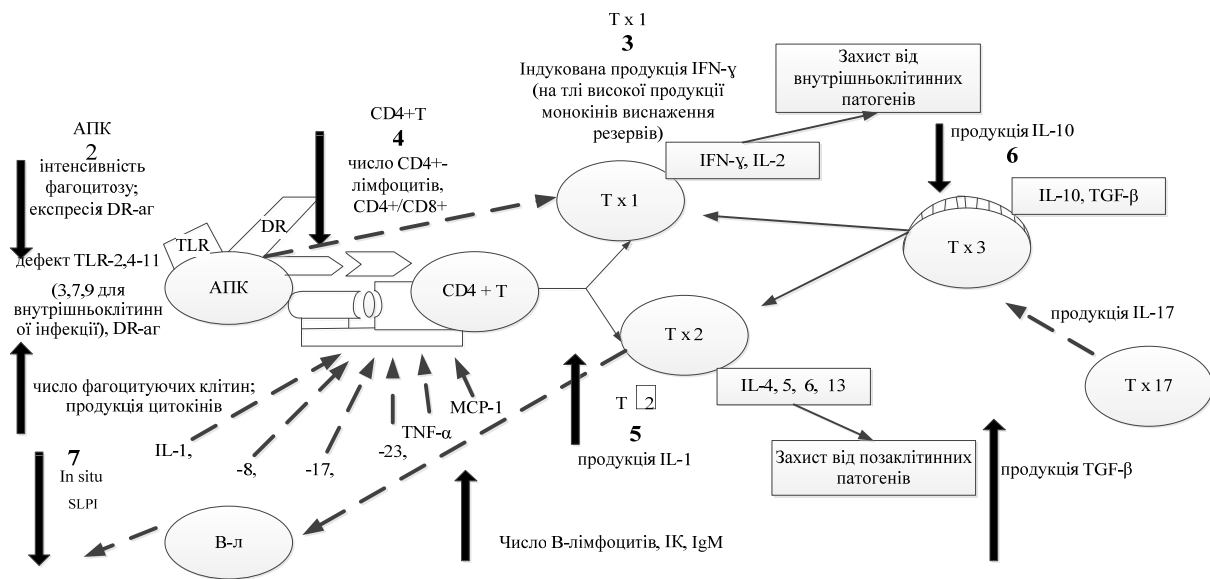


Рис. 3. Ланки імунотенезу хронічного перебігу пієлонефриту.

АПК — антигенпрезентуючі клітини; MCP-1 — макрофагальний хемотоксичний пептид-1; IFN- γ — інтерферон- γ ; IL-інтерлейкін; T x 1 — T-хелпери 1 типу; T x 2 — T-хелпери 2 типу; T x 3 — T-хелпери 3 типу; ІК — імунні комплекси; SLPI — інгібітор секреторної лейкоцитарної пептидази. Товста стрілка — напрям змін; тонка стрілка — послідовність процесів; пунктирна стрілка — вплив.

ністю зниження його високого рівня в процесі лікування [24].

Використання прогнонопозитивних та пронозонегативних імунотенезу маркерів (*HLA* і цитокіни) дозволяє визначати термін призначення персоналізованих схем для ефективного лікування та прогнозу клінічного перебігу не тільки у хворих на ХГН, але й при інших патологіях.

Вперше отримані дані щодо особливостей про- (IL-1, ФНП- α , IL-18, макрофагальний хемотоксичний пептид-1, γ -ІФН) та протизапальних цитокінів (IL-10, *VEGF*) та їх динаміки під впливом лікування у хворих на ХХН V ст., що лікуються різними методами замісної терапії, що дозволяє використовувати персоналізовані підходи до їх вибору [8]. Розроблено критерії вибору діалітичних мембран та використання ряду препаратів з позиції цитокінової моделі прогресування ХХН.

Успіхи сучасної трансплантології дозволили продовжити виживаність хворих на ХХН IV-V ст. з пересаженою ниркою. Розроблені рекомендації щодо доцільності визначення співвідношення функціональної активності T-хелперів 1, 2 та T-регуляторних клітин для персоналізованого підходу для запобігання гострої реакції відторгнення, запропоновані додаткові діагностичні та прогностичні критерії для стеження за станом алотрансплантату у віддаленому періоді [15].

Отже, проведені дослідження дозволили використовувати показники імунітету для індивідуа-

лізованого підходу до діагностики, прогнозування та призначення глюкокортикоїдів і цитостатиків при ГН та імунотенезу у хворих на ПН з метою гальмування прогресування захворювання та розвитку ХНН. У хворих з ХНН надані рекомендації покращують якість їх життя, знижують рівень коморбідності і смертність, необхідність в більш коштовних процедурах, а у хворих після алотрансплантації — продовжити виживаність пересаженої нирки та пацієнтів.

Розробка та впровадження персоналізованого підходу до діагностики та лікування atopічної екземи, дерматиту та псоріазу

Будучи одними з найпоширеніших шкірних дерматозів псоріаз та дерматити знаходяться в центрі уваги численних досліджень.

Виходячи з цього, було досліджено імунотенезу зміни у хворих на хронічні запальні захворювання шкіри, виявлено взаємозв'язки між імунотенезу змінами, клінічним перебігом хронічних запальних захворювань шкіри та підвищено ефективність лікування хворих шляхом індивідуалізації та ранньої корекції цих змін.

Було вирішено актуальну проблему — встановлення особливостей патогенезу atopічного дерматиту (АД) з визначенням характеру та рівня залучення імунної системи у формування запального процесу в шкірі, зіставляючи особливості системних і локальних змін. На підставі отриманих даних

обґрунтовані імунологічні механізми розвитку різних типів перебігу АД за показниками *IgE* та ступеня вираженості пероксидативних процесів у крові, що дозволило оптимізувати критерії їх диференціальної діагностики та намітити можливі шляхи медикаментозної корекції [23].

Комплекс клініко-лабораторних діагностичних методів дозволив виділити критерії, за якими визначені два типи перебігу АД: гіперпероксидативний та нормопероксидативний. Гіперпероксидативний тип характеризується підвищенням рівня пероксидації в крові, різко підвищеним рівнем *IgE* в сироватці крові та значним підвищенням індексу SCORAD [20].

У дітей, хворих на гіпероксидативний варіант перебігу АД, доцільно використовувати персоналізований підхід до лікування і в якості додаткової терапії застосувати комплекс антиоксидантів прямої та непрямої дії, що має більш виражену ефективність, як безпосередньо, так і у віддалені строки після лікування.

Було розв'язано наукову проблему щодо підвищення ефективності діагностики, лікування і продовження терміну ремісії atopічного дерматиту й екземи в дітей з урахуванням рівня додаткових чинників і механізмів патогенезу, а також особливостей клінічної картини та характеру перебігу цих імунозалежних дерматозів [20].

Вивчення відомих класифікацій показало, що терміни "дерматит" та "екзема" згідно з МКХ-10 є синонімами, тому пропонується для використання поняття "синдром atopічної екземи/дерматиту" (САЕД), розробленого Європейською академією алергології та клінічної імунології, і розподілення його на неалергічний та алергічний, останній відповідно слід поділити на *IgE*-асоційований та на *IgE*-неасоційований [20] (рис. 4).

Проведений нами дискримінантний аналіз показав, що для проведення диференційного діагнозу АД та дитячої екземи (ДЕ) можливо використовувати 2 основних показника — концентрацію *IgE* та ІЛ-10 з точністю розпізнавання до 86 %. На основі факторного аналізу встановлено, що розвиток патологічного процесу в імунній системі дітей обох груп спостереження характеризується рівнем *IgE* та *T*-регуляторних клітин, рівнем *T*-хелперів та станом кисень-активуваної функції нейтрофілів (у меншому ступені вмісту їх лізосомальних катіонних білків); рівнем *IgG4* та рівнем апоптозу *T*-хелперів і *T*-регуляторних клітин. Застосування розробленої персоналізованої патогенетично обґрунтованої схеми комплексної терапії АД та ДЕ, із застосуванням антигістаміного засобу дезлоратадину, імуномодулятора та імуносупресивного засобу для місцевого використання пімекролімусу пока-

зало її достатньо високу терапевтичну ефективність (зникнення суб'єктивних відчуттів та регрес клінічних проявів). У дітей, хворих на АД, у динаміці лікування спостерігалось зниження вмісту ІЛ-10, *IgE*, *IgG4* та зростання рівня *IgG1* у периферичній крові. Кореляційний аналіз показав зменшення кількості вірогідних зв'язків після лікування, що свідчило про втручання компонентів комплексного лікування в патологічний процес.

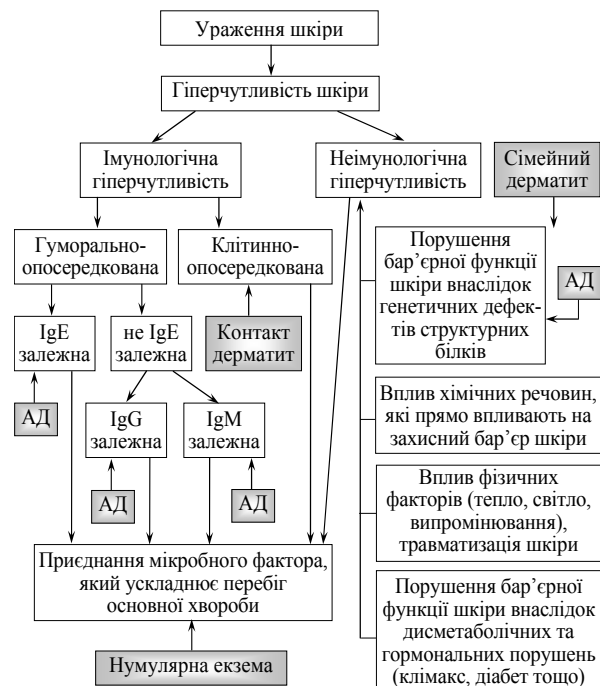


Рис. 4. Патогенетична класифікація алергічних хвороб шкіри, що ґрунтується на видах реакцій гіперчутливості.

Встановлено, що у дітей, хворих на АД та ДЕ, після проведеного лікування згідно з розробленим персоналізованим комбінованим методом реєструвалося зменшення кількості пацієнтів, у яких спостерігали черговий рецидив загострення шкірного запального процесу [20].

В зв'язку з тим, що останнім часом почастишали випадки коморбідності псоріатичної хвороби та метаболічного синдрому (МС) важлива роль у вивченні патогенезу псоріаза відведена хронічному запаленню, яке поряд з імунопатологічною патогенетичною складовою призводить до метаболічних і судинних порушень. Досліджена коморбідність псоріатичної хвороби та метаболічного синдрому, а також зв'язок підвищення показників системного запалення з етіологією, патогенезом, клінічним перебігом та лікуванням псоріатичної хвороби та метаболічного синдрому, що дозволило

персоніфікувати лікування псоріатичної хвороби у хворих з супутнім МС, попередити виникнення тяжких форм дерматозу та розвитку ускладнень серцево-судинної патології та цукрового діабету 2 типу шляхом ранньої корекції метаболічних порушень та показників СЗ [9, 10].

Застосування даного індивідуального методу лікування дало можливість протягом 6 місяців зменшити тяжкість перебігу псоріазу за показниками змін: *PASI* на 78 %, *ДІЯЖ* — на 61 % і кількість загострень псоріазу на 26 %; що сприяло достовірному зниженню показників вуглеводного обміну порівняно з показниками групи контролю, які лікувалися згідно протоколу [10].

Персоніфіковане призначення метформіну гідрохлориду хворим на псоріаз із супутнім МС залежно від рівня СЗ показало найвищу клінічну ефективність у підгрупі хворих із високим рівнем високочуливого СРБ [19].

Отже, до діагностики та лікування хворих треба підходити персоніфіковано враховуючи індивідуальні особливості кожного пацієнта. Хоча люди хворіють однією хворобою, але хворіють на неї по різному, а тому і лікування кожного пацієнта має бути індивідуалізованим. Таким чином, персоніфікований підхід до діагностики лікування та профілактики імунозалежних захворювань дає можливість не тільки ефективно лікувати хворих, але й попередити виникнення ускладнень та більш тяжких форм перебігу захворювань, знизити ймовірність небажаних побічних реакцій і, як наслідок, зменшити витрати на лікування.

Персоніфікований підхід до діагностики, лікування та прогнозування хронічного простатиту та порушень сперматогенезу

Хронічний абактеріальний простатит (ХАП), що характеризується запаленням слизової оболонки та інтерстицію, є найбільш поширеним захворюванням простати та призводить до формування тяжких ускладнень, у тому числі екскреторно-токсичного непліддя (ЕТН).

Визначення патогенетичного значення системних і локальних порушень імунного реагування в окремих хворих на ХАП для оптимізації критеріїв оцінки фертильного потенціалу еякуляту має вирішальне значення при виборі ефективної персоніфікованої терапії. Хронічне запалення простати супроводжується інфільтрацією стромальних та епідермальних клітин передміхурової залози $CD8^+$ -клітинами, *T*-хелперами 1, *T*-хелперами 2, *T*-хелперами 17, *B*-клітинами та макрофагами за участю цитокінів. Присутність *T*RL на *T*-регуляторних клітинах та *T*-хелперах 17 уможлиблює їх участь в формуванні запалення передміхурової за-

лози при активації на локальному рівні. Простатичні епітеліальні та стромальні клітини експресують *T*LR та мРНК цитокінів. Розроблена концепція, що обидва типи простатичних клітин можуть відповідати *T*LR-індукованим синтезом цитокінів і брати участь в цитокін-опосередкованих реакціях.

Було встановлено, що в еякуляті практично здорових чоловіків знаходиться значна кількість цитокінів про- та протизапальної дії, біологічні ефекти яких на локальному рівні забезпечують фертильний потенціал еякуляту. Патогенез ХАП пов'язаний з порушенням на локальному рівні функціонального стану клітин та супроводжується статистично підтвердженим збільшенням в еякуляті концентрацій *sIgA*, інгібітору секреторної лейкоцитарної пептидази (*SLPI*), ФНО- α , ІЛ-6, ІЛ-8 та зниженням *TGF- β* ₁.

Був проведений порівняльний аналіз залежності концентрації ФНО- α , ІЛ-6, ІЛ-8 від кількості лейкоцитів в еякуляті. Встановлено, що активна продукція прозапальних цитокінів в еякуляті відбувається при зниженні активності клітин, що продукують протизапальні цитокіни. Порушення функціонального стану клітин, що продукують в еякуляті цитокіни, є складовою формування ЕТН у хворих на ХАП. Формування патоспермії кореляційно пов'язано з продукцією *TGF- β* ₁, *VEGF* та ІЛ-7 і не залежить від рівня *sIgA*, *SLPI*, ФНО- α , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-23. [4]. Зниження локальної продукції *TGF- β* ₁ асоційовано зі зниженням імуносупресивної активності сім'яної плазми [5, 7]. Сперматозоїди еякуляту хворих на ХАП перебувають в активному стані за показником експресії про-апоптотичного маркера *CD95*, що залежить від концентрації *TGF- β* ₁ в еякуляті та не залежить від локальної запальної реакції [5, 52].

Погіршення у хворих на хронічний простатит макроскопічних та мікроскопічних показників спермограми пов'язано також з порушенням структурно-функціонального статусу сперматозоїдів за продукцією ними активних форм кисню (АФК) [5, 52].

Новим підходом вирішення проблеми були дослідження, спрямовані на визначення взаємозв'язків між вмістом прозапальних та протизапальних цитокінів еякуляту, депресії і больового синдрому та ефективності інгібітору зворотного захвату серотоніну (сертраліну) в комбінованому лікуванні хворих на ХАП.

Встановлено, що після проведеного лікування спостерігалось значиме збільшення вмісту ІЛ-10 та *TGF- β* ($P < 0,05$). Важливо, що клінічна ефективність лікування щодо симптомів хронічного простатиту в групі хворих, що отримувала сертралін, значимо більша ніж у хворих, які не отримували

сертралін, а динаміка депресивних проявів значимо зменшувалася. Клінічна ефективність комбінованого лікування пацієнтів з ХАП становила 84 % відносно симптомів простатиту та 63 % відносно депресивних розладів [4].

Обґрунтування участі імунних реакцій в патогенезі ХАП буде неповним без визначення взаємозв'язку між *HLA-I* фенотипом чоловіків і схильністю до хронічного запалення передміхурової залози з позицій реалізації *HLA-I* опосередкованого реагування. Встановлено, що присутність у фенотипі хворих на хронічний простатит ізольованих антигенів *HLA-A23*, *-A24*, *HLA-B27*, *-B44*, *-B52* достовірно асоційовано з захворюванням; атрибутивний ризик зумовлений *HLA-B27* та *HLA-B52* [52].

За результатом досліджень розроблені такі персоналізовані рекомендації:

- У хворих на ХАП, ускладнений ЕТН, доцільно визначати концентрацію цитокінів та експресії *CD95* сперматозоїдів в еякуляті. Впровадження методу що дозволяє отримати інформативні

показники порушень спермограми у хворих на хронічний простатит;

- Визначення порушень структурно-функціонального стану сперматозоїдів за продукцією ними АФК є інформативним показником порушень спермограми у хворих на хронічний простатит у носіїв ізольованих антигенів *HLA-A23*, *HLA-A24*, *HLA-B27*, *HLA-B44*, *HLA-B52*, відносний ризик хронічного перебігу запалення в передміхуровій залозі достовірно збільшений, етіологічну фракцію складають *HLA-B27* і *HLA-B52* антигени; показана ефективність антидепресанту (сертралін) в лікуванні пацієнтів з ХАП; клінічна ефективність становила 84 % відносно симптомів простатиту та 63 % відносно депресивних розладів.

Таким чином, персоналізований підхід до діагностики, лікування та профілактики імунозалежних захворювань, впроваджений у вітчизняну клінічну практику, дозволяє істотно підвищити рівень надання спеціалізованої допомоги та слугує базисом для подальшого розвитку цього напрямку.

Список використаної літератури

1. Винник Н. И., Куценко Л. А., Куценко Н. Л. и др. Особенности клинической эффективности пиоглиазона в комплексной терапии больных с ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома // Артериальная гипертензия. — 2011. — № 1. — С. 79-86.
2. Гавриленко М. А., Камишин О. М., Колесник Ю. М. Зміни експресії мРНК *TLR2* і 4 типу, ядерного фактору κB і прозапальних цитокінів *IL-1 β* і *IL-17A* епітелієм ротової порожнини у дітей з особливими потребами // Патологія. — 2018. — № 1. — С. 4-9.
3. Гайсенюк Ф. З., Дряньська В. Є., Кругліков В. Т. Особливості розподілу *HLA* у хворих на пієлонефрит // Annals of Mechnikov Institute. — 2016. — № 4. — С. 79-83.
4. Горпинченко І. І., Нуріманов К. Р., Савченко В. С. та ін. Комбіноване лікування хворих на хронічний абактеріальний простатит з депресивним синдромом // Здоров'яє чоловіки. — 2016. — № 3. — С. 69-73.
5. Горпинченко І. І., Порошина Т. В., Нуріманов К. Р. та ін. Визначення імуносупресивного ефекту сперми в тесті інгібіції проліферативної активності лімфоцитів периферійної крові у хворих на хронічний абактеріальний простатит як додаткової ознаки порушень фертильності: інформаційний лист № 129. — 2016. — 21 с.
6. Даниленко М. В., Чопяк В. В., Синийчук Х. В. и др. Иммунологическая реактивность и гемостаз при лечении больных хроническими стенотически-окклюзионными ангиитами // Хирургия. — 1986. — № 12. — С. 73-77.
7. Драннік Г. М., Горпинченко І. І., Порошина Т. В. та ін. Спосіб визначення порушень імунологічної супресії у хворих на хронічний простатит. — Патент № 107136. — 25.05.2016. Бюл. № 10. — 12 с.
8. Дряньська В. Є., Дудар І. О., Шифріс І. М. та ін. Цитокінова ланка імунітету у хворих на ХХН V ст., які отримують різні методи замісної ниркової терапії (ГД, ГДФ, ПД) // Укр. журн. нефрології та діалізу. — 2016. — № 4. — С. 47-51.
9. Ємченко Я. О. Комплексне лікування хворих на псоріатичну хворобу та метаболічний синдром з урахуванням показників системного запалення // Актуальні проблеми сучасної медицини. — 2015. — № 3. — С. 114-119.
10. Ємченко Я. О., Іщейкін К. Є. Ефективність включення метформіну гідрохлорид до комплексної терапії хворих на псоріатичну хворобу та метаболічний синдром // Світ медицини та біології. — 2015. — № 4. — С. 22-28.
11. Ждан В. М., Бобирьов В. М., Шепітько В. І. и др. Спосіб комплексного лікування хронічного подагричного артриту в стадії загострення. — Пат. № 105072 Україна, МПК (2016.01) А61Н 39/06. — № У 2015 05371. — Опубл. 10.03.2016, бюл. № 5. — 4 с.
12. Ждан В. М., Капустянська А. А. Ефективність базисної терапії подагричного артриту у хворих із супутньою патологією // Актуальні проблеми сучасної медицини. — Полтава. — 2013. — 13, № 2. — С. 104-107.
13. Ждан В. М., Шепітько В. І., Капустянська А. А. Спосіб лікування загострення хронічного подагричного артриту. — Пат. № 51217 Україна, МПК А61К9/08. — № У 2009 13477. — Опубл. 12.07.10, бюл. № 13. — 6 с.
14. Ждан В. М., Шепітько В. І., Бобирьов В. М. та ін. Спосіб лікування загострення хронічного подагричного артриту у хворих з ожирінням // Пат. № 73018 Україна, МПК 61Р 19/02 (2006.01), А61К 35/50. — № У 2012 01611. — Опубл. 10.09.2012, бюл. № 17. — 6 с.
15. Зограбян Р. О., Дряньская В. Е., Порошина Т. В. и др. Уровни гамма-интерферона и интерлейкина-10 в сыворотке крови, а также их соотношение г-ИФ/ИЛ-10 у

- реципиентів печиночного аллотрансплантата // Імунологія та алергологія. — 2007. — № 4. — С. 55-58.
16. Іваницький В. В., Ждан В. М., Андросов Є. Д. Спосіб корекції атеросклеротичних уражень та інсулінорезистентності у хворих на ревматоїдний артрит з метаболічним синдромом // Пат. № 58627 Україна, МПК А61К 31/425. — № U 2010 06485. — Опубл. 26.04.11, бюл. № 8. — 6 с.
 17. Ізмайлова О. В., Шликова О. А., Боброва Н. О., Кайдашев І. П. Зв'язок поліморфізмів генів TLR2 та TLR4 зі схильністю до окремих урогенітальних інфекцій // Цитологія та генетика. — 2011. — 45, № 4. — С. 29-35.
 18. Ізмайлова О. В., Шликова О. А., Кайдашев І. П. Наявність поліморфної алелі 896G гена TLR4 (RS4986790) визначає знижену продукцію прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ФНП-α // Імунологія та алергологія: наука і практика. — 2013. — № 4. — С. 91-94.
 19. Іщейкін К. Є., Ємченко Я. О. Спосіб лікування хворих на псоріатичну хворобу з супутнім метаболічним синдромом та підвищеним рівнем показників системного запалення // Пат. № 106056 UA, МПК А61К31/19, А61Р17/06, А61Р5/50; А61Р3/04. — № U 201510985. — Опубл. 11.04.2016, бюл. № 7.
 20. Іщейкін К. Є., Кайдашев І. П., Степаненко В. І. До питання уніфікації класифікації та критеріїв діагностики atopічного дерматиту та екземи дитячої // Укр. журн. Дерматології, венерології, косметології. — 2009. — № 1. — С. 61-65.
 21. Кайдашев І. П. Активация ядерного фактора κВ как молекулярной основы патогенеза метаболіческого синдрома // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — М.: Медицина. — 2013. — № 3. — С. 65-72.
 22. Кайдашев І. П., Шинкевич В. І., Король Д. М. і др. Очерки иммунобиологии слизистой оболочки полости рта. — Полтава: Полимет, 2008. — 304 с.
 23. Калюжна Л. Д., Іщейкін К. Є. Клініко-анамнестичні особливості перебігу atopічного дерматиту середнього ступеню важкості у дітей та диференційована терапія комплексом антиоксидантів // Дерматологія, косметологія, сексопатологія. — 2002. — № 3-4. — С. 101-106.
 24. Колесник М. О., Драннік Г. М., Дріанська В. Є. та ін. Визначення рівня судинного ендотеліального фактора росту сироватки крові хворих на хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом як предиктора ефективності лікування: Інформаційний лист. — К., 2011. — № 118. — 3 с.
 25. Колесник М. О., Дріанська В. Є., Драннік Г. М. та ін. НЛА-фенотип у хворих на хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом // Журн. НАМН України. — 2014. — 20, № 2. — С. 206-211.
 26. Колесник М. О., Степанова Н. М., Дріанська В. Є. та ін. Рецидивуюча інфекція сечової системи у жінок: етіологічна структура та сучасна концепція патогенезу (огляд літератури та власних досліджень) // Журн. НАМН України. — 2013. — 19, № 2. — С. 194-204.
 27. Крачек Г. О., Ждан В. М., Гонко О. Ф. Спосіб лікування хворих на ревматоїдний артрит з ураженням серця // Пат. № 12320 Україна, (51) МПК(2006) А 61К33/00(54). — № U 2004010005. Опубл. 15.02.2006, бюл. № 2. — 6 с.
 28. Куценко Н. Л., Ізмайлова О. В., Веснина Л. Э., Кайдашев І. П. Ассоциация полиморфизма TOLL-подобного рецептора 4 ASP299GLY с повышенным уровнем продукции алергенспецифических иммуноглобулинов Е у пациентов с алергическими заболеваниями // Иммунология. — 2011. — 32, № 6. — С. 310-313.
 29. Лавренко А. В., Куценко Л. А., Солохина І. Л., Кайдашев І. П. Эффективность метформина как начальной сахароснижающей терапии больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом типа 2 // Лікарська справа. — 2011. — № 1/2. — С. 89-95.
 30. Лавренко А. В., Куценко Н. Л., Куценко Л. А. Влияние метформина на продукцию провоспалительных цитокинов и инсулинорезистентность (NF-κВ-сигнальный путь) // Проблемы эндокринологии. — 2012. — № 2. — С. 25-28.
 31. Лавренко А. В., Шликова О. А., Куценко Л. А. и др. Фармакогенетические особенности действия метформина у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца на фоне метаболіческого синдрома и сахарного диабета 2 типа, с учетом полиморфизма гена PPAR-γ2 // Терапевтический архив. — 2012. — № 9. — С. 35-40.
 32. Левченко Л. Ю., Ізмайлова О. В., Шликова О. А., Кайдашев І. П. Ассоциация полиморфизму 896a/g гена tlr4 з перебігом atopічного дерматиту у дітей зі схильністю до гострих респіраторних вірусних інфекцій // Проблеми екології та медицини. — 2012. — 16, № 3-4. — С. 9-12.
 33. Мамонтова Т. В., Веснина Л. Э., Кайдашев І. П. Микрофлора ротової порожнини як фактор розвитку захворювань серцево-судинної системи // Укр. мед. Часопис. — 2014. — № 4. — С. 186-192.
 34. Савченко Л. Г., Лавренко А. В., Герасименко Н. Д. та ін. Значення метформіну та рампірилу у вторинній профілактиці ішемічної хвороби серця і цукрового діабету 2 типу // Вісник проблем біології і медицини. — 2014. — 1, № 3. — С. 304-307.
 35. Сакевич В. Д. Розповсюдженість гаплотипів поліморфних генів TLR 2, TLR 4, CLC-10 та їх зв'язок з окремими імунологічними показниками у хворих на алергічний риніт // Проблеми екології і медицини. — 2013. — 17, № 5-6. — С. 16-20.
 36. Сакевич В. Д., Куценко Н. Л., Микитюк М. В., Кайдашев І. П. Клінічний перебіг та особливості стану клітинного й гуморального імунітету у хворих на алергічний риніт // Лікарська справа. — 2014. — № 1-2. — С. 15-20.
 37. Сакевич В. Д., Шликова О. А., Боброва Н. О., Кайдашев І. П. Поширеність поліморфних алелей 2258G/A гена TLR2 та їх зв'язок з окремими імунологічними показниками серед хворих на алергічний риніт // Астма та алергія. — 2013. — № 3. — С. 51-55.
 38. Сакевич В. Д., Шликова О. А., Ізмайлова О. В., Кайдашев І. П. Розповсюдженість поліморфної алелі RS420297 C/T гена Галектину-10 (CLC-10) та її зв'язок з окремими імунологічними показниками серед хворих на алергічний риніт // Імунологія та алергологія: наука і практика. — 2013. — № 3. — С. 8-14.
 39. Сакевич В. Д., Шликова О. А., Кайдашев І. П. Особливості імунного статусу хворих на алергічний риніт у залежності від поліморфізму генів TLR 2,4 та галектину-10 // Проблеми екології та медицини. — 2014. — 18, № 3-4. — С. 34-43.

40. *Скочко О. В., Веснина Л. Э., Боброва Н. А.* и др. Количественный анализ отдельных групп микроорганизмов выделенных из атеросклеротически измененных коронарных артерий пациентов в зависимости от Asp299Gly полиморфизма гена TLR4 // Лікарська справа. — 2012. — № 3-4. — С. 82-86.
41. *Скочко О. В., Веснина Л. Е., Боброва Н. О.* та ін. Аналіз окремих груп мікроорганізмів, виділених із атеросклеротично змінених коронарних артерій хворих, в залежності від 896 a/g поліморфізму гена tlr4 // Проблеми екології і медицини. — 2013. — 17, № 3-4. — С. 56-58.
42. *Чоп'як В. В.* Системні васкуліти. — Львів: ЛНМУ ім. Данила Галицького, 2014. — 319 с.
43. *Чоп'як В. В.* Системні васкуліти: етіологія, патогенез, клініка, діагностика та підходи до лікування: метод. рекомендації. — Львів, 2003. — 22 с.
44. *Чоп'як В. В., Бідюк М. М., Скиданович С. І.* та ін. Асоціації гепатиту С і криоглобулінемії // Фізіол. журн. — 1998. — № 4. — С. 125-126.
45. *Чоп'як В. В., Зербіно Д. Д.* Класифікація васкулітів і критична оцінка проблеми // Серце і судини. — 2009. — № 4. — С. 93-100.
46. *Чоп'як В. В., Потьомкіна Г. О., Синенька М. Ю.* та ін. Системні хвороби сполучної тканини: досвід роботи // Укр. ревматол. журнал. — 2009. — № 2. — С. 15-20.
47. *Чоп'як В. В., Синенька М. Ю., Синенький О. В.* та ін. Особливості маркерів вірусних гепатитів у пацієнтів із системним васкулітом // Укр. ревматол. журн. — 2004. — №1. — С. 41-44.
48. *Чоп'як В., Войцеховська Б., Гаврилюк А.* та ін. Виявлення антифосфоліпідних антитіл за умов впливу кофактора // Укр. ревматол. журн. — 2004. — № 1. — С. 22-26.
49. *Чоп'як В. В.* Доказова імунопрофілактика та імуносоропна терапія. — Львів, 2013. — 336 с.
50. *Чоп'як В. В.* Імунологія системних васкулітів. Монографія. — Львів, 1999. — 251 с.
51. *Чоп'як В. В.* Особливості імунологічних показників у хворих на системні васкуліти з хламідійно-герпетичними асоціаціями та лікування гамафероном // Галиц. лік. вісник. — 1996. — 3, № 2. — С. 54-58.
52. *Чоп'як В. В.* Проблеми селективної терапії системних васкулітів // Журн. АМН України. — 1997. — 3, № 3. — С. 401-414.
53. *Чоп'як В. В., Бандрівська А. З., Гаврилюк Г. М.* Особливості патогенетичної діагностики холодової алергії // Фізіол. журн. — 1996. — 42. — № 3-4. — С. 53-55.
54. *Boyd S. D., Hoh R. A., Nadeau K. C., Galli S. J.* Immune monitoring for precision medicine in allergy and asthma // Curr. Opin. Immunol. — 2017. — 48. — P. 82-91.
55. *Braido F., Holgate S., Canonica G. W.* From "blockbusters" to "biosimilars": an opportunity for patients, medical specialists and health care providers // Pulm. Pharmacol. Ther. — 2012. — 25, № 6. — P. 483-486.
56. *Chopyak V.* The Influence of immunomodulation on the fixation and clearance of circulating immune complexes // Доп. НАН України. — 1997. — № 8. — С. 188-192.
57. *Ghallab N. A.* Diagnostic potential and future directions of biomarkers in gingival crevicular fluid and saliva of periodontal diseases: Review of the current evidence. // Arch. Oral. Biol. — 2017. — 87. — P. 115-124.
58. *Hamburg M. A., Collins F. S.* The path to personalized medicine // N. Engl. J. Med. — 2010. — 363, № 4. — P. 301-304.
59. *Kaidashev I. P.* //IKK-IKB-NF-kB gene manipulations and polymorphisms in relation to susceptibility to different diseases // Probl. Ekol. Med. — 2014. — 18, № 3-4. — P. 3-18.
60. *Mackay L. K., Kallies A.* Transcriptional regulation of tissue-resident lymphocytes // Trends Immunol. — 2017. — 38, № 2. — P. 94-103.
61. *Stepanova N., Driyanska V., Stashevska N.* Intestinal colonization resistance and the cytokine response associated with hyperoxaluria in the patients with recurrent pyelonephritis // J. Clin. Exp. Immunol. — 2016. — [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.opastonline.com/wp-content/uploads/2017/01>.
62. *Topol I. A., Kamyshny A. M., Abramov A. V., Kolesnik Yu. M.* Peculiarities of XBP1 expression with lymphocytes of small intestine in Wistar rats under chronic social stress and modulation of intestinal microflora composition with antibiotics and probiotics // Фізіол. журн. — 2014. — 60, № 2 — P. 38-44.
63. *Vesnina L. E., Izmailova O. V., Shlykova O. A., Kaidashev I. P.* Features of NfκB-mediated signal transduction and development of systemic inflammation in patients with diseases of internal organs are determined by microbial factor and individual reactivity of the body (review of own research findings) // Probl. Ekol. Med. — 2015. — 15, № 3-4. — P. 30-37.
64. *Weinblatt M., Baranauskaite A., Niebrzydowski J.* et al. FRI0161 Sustained efficacy and comparable safety and immunogenicity after transition to SB5 (an adalimumab biosimilar) vs continuation of the adalimumab reference product in patients with rheumatoid arthritis: Result of phase III study // Ann. Rheumatic Dis.: BMJ Publishing Group Ltd. — 2016. — 75, № 2. — P. 487-487.
65. *Weinblatt M. E., Baranauskaite A., Niebrzydowski J.* et al. A Phase III, Randomized, double-blind clinical study comparing SB5, an adalimumab biosimilar, with adalimumab reference product (Humira) in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy (24-week results): Late-breaking abstract number: 8L // Arthritis Rheumatol. — 2015. — 67, Suppl. 10). — P. 3946-3949.
66. *Zhdan V. M., Kitura O. E., Kitura Ye. M.* et al. Hyperuricemia and arterial hypertension in general practice // Мат-лы междунар. науч.-практ. конф. "Академическая наука — проблемы и достижения": (North Charleston, USA, December, 1-2, 2014). — North Charleston, USA. — 2014. — 3. — P. 46-49.

Одержано 14.10.2017

**ВНЕДРЕНИЕ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА К ДИАГНОСТИКЕ,
ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ИММУНОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
(обзор литературы и собственных исследований)**

В. К. Гаврисюк, Г. Н. Дранник*, В. Е. Дриянская, В. Н. Ждан***, К. Е. Ищейкин***,
И. П. Кайдашев***, Ю. М. Колесник****, В. В. Чопьяк*******

Государственное учреждение “Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии
им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины”, 03038 Киев

*Государственное учреждение “Институт урологии НАМН Украины”, 04053 Киев

**Государственное учреждение “Институт нефрологии НАМН Украины”, 04050 Киев

***ВГУЗ Украины “Украинская медицинская стоматологическая академия”, 36011 Полтава

****ВГУЗ Украины “Запорожский государственный медицинский университет”, 69000 Запорожье

*****ВГУЗ Украины “Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого”, 79010 Львов

Персонализированная медицина является инновацией в системе здравоохранения, которая имеет целью построение инновационной системы здравоохранения от принятия медицинского решения, клинической практики по созданию фармакологических препаратов и/или медицинских продуктов для отдельного пациента. Современное развитие иммунологии обеспечило основу для развития диагностических, лечебных и профилактических стратегий менеджмента иммунозависимых заболеваний, таких как саркоидоз, системные васкулиты, коморбидные ревматические и соматические заболевания, нефрологические и урологические болезни, кожные заболевания (атопический дерматит и псориаз). Основное внимание уделено современным биомаркерам — цито- и интерлейкинам, аутоантителам, экспрессии мРНК, активным метаболитам кислорода и др. а также индивидуальным факторам риска — наличию полиморфных генов, *HLA*-рестрикции, эпигенетическим факторам. Персонализированное лечение заключалось в применении индивидуальных алгоритмов глюкокортикоидной терапии, моноклональных антител, направленной иммуномодуляции и противовоспалительных агентов. Таким образом персонализированный подход к менеджменту иммунозависимых заболеваний был внедрен в отечественную клиническую практику, что позволило существенно повысить уровень оказания специализированной помощи.

**IMPLEMENTATION OF PERSONALIZED APPROACH TO THE DIAGNOSIS,
TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF IMMUNE-DEPENDENT DISEASES
(review of literature and own investigations)**

V. K. Gavrisiuk, G. M. Drannik*, V. E. Driaianska, V. M. Zhdan***, K. E. Ishcheikin***,
I. P. Kaidashev***, Yu. M. Kolesnik****, V. V. Chopiak*******

State institution “National F. G. Yanovsky Institute for Physiology and Pulmonology NAMS Ukraine”, 03038 Kyiv

*State institution “Institute for Urology NAMS Ukraine”, 04053 Kyiv

**State institution “Institute for Nephrology NAMS Ukraine”, 04050 Kyiv

***HSEI Ukraine “Ukrainian Medical Stomatological Academy Ministry of Health Ukraine”, 36011 Poltava

****HSEI Ukraine “Zaporizhzhia State Medical University Ministry of Health Ukraine”, 69000 Zaporizhzhia

*****HSEI Ukraine “Danylo Halytsky Lviv National Medical University Ministry of Health Ukraine”, 79010 Lviv

Personalized medicine is a future innovation in the healthcare system, which consists of medical decision, clinical practice and development of pharmacological preparations and/or medical products for an individual patient. Personalized medicine is based on the modern diagnostic process and innovative therapeutic product. Recently, immunology provided useful tools for development of diagnostics, therapeutic and prophylactic strategies of personalized medicine. Last decade, the scientific grounds for personalized approach were provided for management of immune-dependent diseases such as sarcoidosis, systemic vasculitis, comorbidities of rheumatic and somatic diseases, kidney diseases (glomerulonephritis and pyelonephritis), inflammatory pathologies of the prostate and skin diseases (atopic dermatitis and psoriasis). The attention was paid to the novel biomarkers — cyto- and interleukins, autoantibodies, mRNA expression, active oxygen metabolites; and individual risk factors — single nucleotide polymorphism, *HLA*-restriction, epigenetic features. Personalized therapy used individual algorithms for glucocorticoids, monoclonal antibodies, targeted immunomodulation and anti-inflammatory agents. Thus, this approach significantly increased the efficacy of specialized medical management of immune-dependent diseases.