

РЕФЕРАТ

роботи «Наукова розробка та впровадження персоніфікованого підходу до діагностики, лікування та профілактики імунозалежних захворювань», поданої на здобуття Державної премії України в галузі науки і техніки в 2018 році, Гаврисюк В.К., Драннік Г.М., Дріяньська В.Є., Ждан В.М., Іщейкін К.Є., Кайдашев І.П., Колесник Ю.М., Чоп'як В.В.

Вступ.

Персоніфікована медицина є інновацією в систему охорони здоров'я, яка має за мету побудову високоефективної 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 хвороб, таких як саркоїдоз, системні васкуліти, коморбідні ревматичні та соматичні хвороби, нефрологічні та урологічні хвороби, шкірні хвороби (атопічний дерматит і псоріаз). Основна увага роботи, що подається, приділена сучасним біомаркерам (цито- та інтерлейкіни, аутоантитіла, експресія мРНК, активні метаболіти кисню тощо) та індивідуальним факторам ризику (наявність поліморфних генів, HLA-рестрикція, епігенетичні фактори) та персоніфікованому лікуванню. Персоналізоване лікування полягало в застосуванні індивідуальних алгоритмів використання глюкокортикоїдної терапії, моноклональних антитіл, спрямованої імуномодуляції, клітинної терапії та протизапальних агентів.

Таким чином, персоніфікований підхід до менеджменту імунозалежних хвороб широко впроваджено у вітчизняну клінічну практику, що дозволило суттєво підвищити рівень надання спеціалізованої допомоги.

Наукова новизна.

Вперше в Україні проведено комплексне вивчення імунологічних механізмів розвитку поширених захворювань, для яких ці механізми мають провідне значення – саркоїдоз, системні васкуліти, ревматичні захворювання, алергічні та запальні захворювання внутрішніх органів, хвороби шкіри, нирок та передміхурової залози, екскреторно-токсичного безпліддя. Новизна методичного підходу полягала в застосуванні уніфікованого набору про- та протизапальних цитокінів, визначенні поліморфізму імунних рецепторів (зокрема, Toll-подібних рецепторів 2, 3, 4) та лігандів (галектину-10, білку кристалів Шарко-Лейдена тощо), антигенів головного комплексу гістосумісності (HLA). Визначені провідні ланки імунологічних порушень були вибрані як мішені персоніфікованої терапії.

Отримані нові можливості прогнозування розвитку та перебігу імунозалежних захворювань на основі оцінки вивчених показників, вибору індивідуальних схем лікування та профілактики.

Науково обґрунтовані нові класифікації та клінічні варіанти перебігу саркоїдозу, системних васкулітів, атопічного дерматиту/екземи, гормоночутливості при цих захворюваннях та хворобах нирок.

Вперше теоретично та експериментально обґрунтовано існування нового виду патологічного процесу, пов'язаного із активацією каскаду реакцій ядерного

фактору NFκB, що об'єднує системне запалення, інсулінорезистентність та дисліпідемію.

Вперше виявлено, що розвиток хронічного стресу супроводжується односпрямованою тенденцією щодо зниження загальної кількості ХВР1⁺-лімфоцитів у лімфоїдних структурах клубової кишки, найбільш вираженої в лімфоїдних фолікулах. Отримані результати розкривають роль стресу ендоплазматичного ретикулуму в управлінні пластичністю Т-клітин і дозволяють розглядати ХВР1 як важливий маркер змін в імунній системі і важливу фармакологічну мішень.

Вперше виділені ключові дефекти функціонального стану тимусу при діабеті й в умовах порушеної толерантності до глюкози: дефект апоптозу тимоцитів, дефект презентації периферичних тканиноспецифічних антигенів, дефект Т-регуляторної ланки, дефект процесингу антигенів, дефект диференціювання й проліферації тимоцитів.

Науково обґрунтована гіпотеза про роль порушень морфогенезу й функціонального стану лімфоїдного й епітеліального компартментів тимуса в механізмах розвитку автоімунної і ендокринної патології у нащадків, визначені імунні фактори ризику розвитку цукрового діабету при порушеній толерантності до глюкози, розроблена й досліджена нова модель експериментального гестаційного діабету у щурів.

Така концепція дала можливість створити новий персоніфікований підхід до лікування шляхом використання цілої низки препаратів — імуномодуючого антибіотика, інсулінсенситайзерів (бігуаніди, тіозолідіндіони), імунодепресантів, цитостатиків, моноклональних антитіл та еферентних методів.

Вперше науково обґрунтовано персоніфіковане лікування хворих на пієло- та гломерулонефрит, які потребують еферентних методів лікування (гемо- і перитонеального діалізу, гемодіафільтрації), завдяки дослідженням антигенів системи HLA і динаміки вмісту про- та протизапальних цитокінів, факторів росту (ІЛ-1, ІЛ -17, ІЛ -18, ІЛ -23, ФНП-α макрофагального хемотаксичного пептиду 1, ІФН-γ, ІЛ-10, судинного ендотеліального фактора росту та трансформуючого фактора росту).

Отримані нові дані про участь цитокінів у еякуляті в регуляції функційного стану сперматозоїдів, активації сперматозоїдів за експресією CD95, продукцію активних форм кисню в сперматозоїдах та ризик хронічного перебігу запалення в носіїв антигенів HLA-A23, HLA-A24, HLA-B27, HLA-B44, HLA-B52.

Науково обґрунтовано роль імунно-нервової регуляції та її порушень (зокрема, депресії) в патогенезі запальної на незапальної форм хронічного абактеріального простатиту та формуванні екскреторно-токсичного безпліддя.

Таким чином, вперше в Україні був системно обґрунтований персоніфікований підхід до менеджменту імунозалежних хвороб для суттєвого підвищення рівня надання спеціалізованої допомоги.

Основні науково-технічні результати

Завдяки поглибленим імунологічним дослідженням удалося детально визначити розвиток імунопатологічних і пов'язаних синдромів у хворих на СВ, що дозволило впровадити персоніфіковану тактику ведення цих хворих. При

цьому тяжкі розлади імунорегуляторних процесів зумовили комплексне імунотропне лікування з використанням моноклональних антитіл, білкових препаратів з ретроплацентарної крові (плацентарний полібіолін), імуносупресорів (циклофосфан, метотрексат, азатиоприн), глюкокортикоїдів і НПВП, антикоагулянтів та дезагрегантів. Персоніфікований підхід також визначив індивідуальне застосування імуноглобулінів, інтерферонів та екстракорпоральних методів очищення крові. Загалом, позитивний клінічний ефект за такого підходу склав 69,9%, недостатній – 25,3%, відсутній – у 4,8%.

Однією з проблем сучасної медицини лишається вивчення етіології, діагностики, патогенезу і лікування системних васкулітів (СВ).

Визначений індивідуальний профіль етіологічних та/або провокуючих факторів у хворих на СВ. Установлено, що 99,0% хворих мали персистуючі інфекції – вірусні та мікробні, моноваріанти інфекцій виявлені лише у 2,1%. Велике значення мала наявність маркерів гепатиту В. Отримані нові дані щодо індивідуальної схильності до виникнення СВ у хворих, які мали гомозиготний варіант His60 гена протеаз імуносом LMP2. А хворі на СВ, які були носіями гомозиготного варіанта T16866T гена, антагоніста інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), мали ушкодження легень і нирок на фоні зменшення числа Т-регуляторних клітин ($CD4^+$, 25^+ , 127^-).

Важливі результати отримані щодо варіантів розвитку криопатій при СВ – імунозалежному та імунонезалежному. Імунозалежний варіант розділюється на криопротейіновий, реакіновий, аутолімфотоксичний і гемолітичний.

Були виявлені варіанти участі нейтрофільних лейкоцитів у патогенезі СВ, характерні для запальних процесів, але нейтрофіли не здатні забезпечити достатнього протиінфекційного та протиімунотоксичного нагляду. Ці зміни були взаємопов'язані з порушенням функцій лімфоцитів.

Такі порушення в окремих хворих призводили до розвитку порушень гемостазу і синдрому дисемінованого згортання крові.

За сучасних умов у світі та в Україні внаслідок постарішання населення стала гостро актуальною проблема поліморбідності та коморбідності, зокрема при ревматичних хворобах. Упровадження персоніфікованого підходу – виправданий шлях підвищення ефективності та безпеки фармакотерапії хворих.

Досліджені клініко-патогенетичні механізми перебігу й оптимізація терапії хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та остеоартриту (ОА). Доведений вплив системного запалення на перебіг окремо кожної нозології та взаємообтяження при їх поєднанні. Це дозволило персоніфікувати лікування таких хворих із супутньою дисліпідемією шляхом застосування статинів і фенспіриду і стабілізувати перебіг, досягти тривалої ремісії, поліпшити якість і тривалість життя.

Був розроблений і впроваджений персоніфікований підхід до лікування хворих на ОА або на ревматоїдний артрит (РА) в поєднанні з атеросклерозом і метаболічним синдромом (МС).

У хворих на РА із супутнім МС та атеросклерозом розроблений персоніфікований підхід із використанням аторвастатину й активатора рецепторів, що активують проліферацію пероксидом- γ (PPAR- γ), – піоглітазону. У частини

хворих необхідно використовувати індуктори інтерферону й ентеросорбенти.

Заслуговує на увагу впровадження таргетного лікування моноклональними антитілами (беліумаб) хворих на системний червоний вовчак, першого селективного інгібітора зворотного захоплення сечової кислоти – лезинураду – при подагрі, біосимілярів етанерцепту й адаліумабу.

Методи клітинної та тканинної терапії дозволити підвищити ефективність лікування подагричного артриту у хворих із ожирінням. Застосування кріоконсервованого екстракту плаценти в лікуванні подагричного артриту, цукрового діабету, стабільної стенокардії та дифузних процесів у печінці визначило особливості такого підходу.

Під час проведення досліджень було встановлено, що в частини пацієнтів препарати, які довели безсумнівну протиревматичну активність, не викликають відповідної реакції (до 30% випадків). Тому потрібно дотримуватися розробленого індивідуального підходу.

Проведені молекулярно-генетичні дослідження відносного рівня мРНК прозапальних цитокінів IL-1 β і IL-17A, TLR 2 та 4 та NF- κ B в епітелії ротової порожнини у дітей з особливими потребами продемонстрували зростання транскрипційної активності мембранних TLR2 і TLR4, при цьому значно вищий рівень експресії TLR4 спостерігався в групі захворювань систем крові. Активація паттерн-розпізнаючих рецепторів закономірно викликала транскрипційну індукцію NF- κ B та регульованих ним прозапальних цитокінів IL-1 β і IL-17A буккальним епітелієм. Було встановлено, що виявлена транскрипційна індукція генів TLR2 і TLR4 з наступною активацією NF- κ B і продукції прозапальних цитокінів IL-1 β і IL-17A і є одним з механізмів, який пояснює більш тяжкий перебіг пародонтиту у дітей з інвалідністю у порівнянні з хворими на пародонтит без супутньої патології, та може бути одним з прогностичних персоніфікованих маркерів більш важкого перебігу захворювання.

Визначення провідних етіологічних факторів і факторів ризику розвитку найпоширених серцево-судинних хвороб показало, що серед цілого комплексу ключовими є хронічна інфекція і запалення. Дослідження довели, що пародонтопатогенна мікрофлора не тільки є ключовим джерелом та виконує тригерну роль у розвитку локального і системного хронічного запалення, а й виступає в ролі незалежного фактора ризику ішемічної хвороби серця (ІХС). Показана наявність такої флори (*P.gingivalis*, *T.denticola*, *A.actinomycetemcomitans*, *B.forsythus* та *P.intermedia*) в атеросклеротичних бляшках у 83,9%.

Індивідуальна реактивність і схильність до інфікування бактеріальними та вірусними патогенами залежать від генетичних та епігенетичних чинників. Доведено, що у хворих, які померли від ІХС, достовірно частіше виявляли алель G896 гена TLR-4, що визначило посилену контамінацію тканин атеросклеротичної бляшки певними видами збудників. Установлено, що носії алеля G299 гена TLR-4 мали достовірно вищий уміст мікробної ДНК.

Отримані нові результати засвідчили, що важливим маркером тяжкого перебігу захворювань пародонта є порушення експресії TLR2 і TLR4, що призводило до індукції каскаду ядерного фактора κ B (NF- κ B) та підвищення експресії генів інтерлейкінів (ІЛ) - 1 β і 14 А.

В експериментальних дослідженнях знайдена перспективна мішень у імунній системі для персоніфікованої діагностики та терапії імуноопосередкованих захворювань – зміни рівня експресії автоімунного регулятора (AIRE).

Виявлена достовірна асоціація поліморфних алелів Arg753 гена TLR2 і Gly299 гена TLR4 із наявністю урогенітальних інфекцій за рахунок порушеної продукції ІЛ-6, ІЛ-10 та ФНО- α в таких осіб.

У хворих на atopічну бронхіальну астму з'ясовано, що імунологічні порушення – зміна вмісту IgE, ІЛ-4, ІЛ-10, Т-хелперів 1 і 2 типів, Т-регуляторних клітин – залежать від наявності алеля Arg753 гена TLR2 та носійства алеля G38 гена білка клітин Клара (CC16). Також наявність алеля G896 TLR4 має велике значення у визначенні тяжкості перебігу atopічного дерматиту (АД) і розвитку ускладнень.

Отримані нові дані щодо асоціації поліморфних алелів 2258 G/A гена TLR2, 896 A/G TLR4 і гена галектину-10 (CLC) (rs420297 C/T) із розвитком алергічного риніту. Такі індивідуальні особливості проявлялися підвищенням IgE, збільшенням великої кількості Т-регуляторних клітин (CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺) зі зниженням ІЛ-10 та зростанням ІЛ-4.

Наявність у дітей алеля Gly 299 гена TLR4 призводить до зниження експресії TLR4 в слизовій оболонці шлунка та підвищує рівень інфікування *H. pylori*. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів наявність цього алеля сприяє розвитку опортуністичних інфекцій на 10%. Подібні явища спостерігаються при грипі: наявність алеля Gly 299 гена TLR4 підвищує ризик розвитку грип-асоційованої пневмонії в 3,8-4,3 рази, а наявність гомозиготного генотипу Phe/Phe TLR3 – в 4 рази.

Визначена стратегічна мішень терапії цілої низки імунозалежних захворювань – сигнальний каскад NF- κ B та пов'язані системна запальна відповідь, гіперліпідемія й інсулінорезистентність. Розроблені підходи до індивідуалізованої терапії з використанням інсуліносинтетайзерів – метформіну і піоглітазону.

Включення метформіну до комплексної терапії ІХС знижувало продукцію ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 та ФНО- α та сироватковий рівень С-пептиду.

Установлена участь системного імунітету зі змінами продукції цитокінів, експресії рецепторів адгезії, проапоптичних маркерів при гострому і хронічному пієлонефриті (ГПН та ХПН). Визначені предиктори розвитку: ПН-наявність антигенів гістосумісності HLA-A10, A11, B14, B16, B17, зниження фагоцитозу, низький рівень CD4⁺ клітин; визначені маркери розвитку ХПН із частими рецидивами – зниження експресії HLA-II антигенів, ІЛ-2, ІФН- γ , зниження активності Т-регуляторних клітин. Отримані результати дали змогу створити концептуальну модель рецидивуючих інфекцій сечової системи та індивідуалізувати підходи до лікування хворих і прогнозувати наслідки ГПН.

Визначені найважливіші предиктори розвитку хронічного гломерулонефриту (ХГН) із нефротичним синдромом – наявність HLA-B41, DR4, A24, A28, B8, B38, B44, DR1 тощо. Отримані нові дані дозволяють прогнозувати чутливість до ГКС – наявність B14, B38, B51, DRW52 і гормонорезистентність – A19+31+32, B8, B55. Використання прогнозопозитивних і прогнозонегативних імунологічних маркерів (HLA та цитокіни) дозволяє визначити термін призначення персоніфікованих схем для ефективного лікування і прогнозу клінічного перебігу не тільки у хворих на

ХГН, а і при інших нефрологічних хворобах.

Персоніфікація лікування хворих, які потребують гемо- і перитонеального діалізу, гемодіафільтрації, стала можливою завдяки дослідженням динаміки вмісту прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ФНП- α , ІЛ-18 цитокінів макрофагального хемотоксичного пептиду 1, ІФН- γ) та протизапальних ІЛ-10 трансформуючого фактора росту. Такий підхід також дозволив подовжити термін виживання хворих із пересадженою ниркою, запобігти гострій реакції відторгнення, наглядати за станом алотрансплантата у віддалений період.

Отже, впровадження персоніфікованого підходу до менеджменту нефрологічних хвороб, які є імуноопосередковані, дозволило сповільнити прогресування гломеруло- і пілонефриту, розвиток хронічної ниркової недостатності, покращити якість життя, знизити рівень коморбідності та смертності, усунуло необхідність трансплантації, а у хворих після алотрансплантації – подовжити термін виживання пересадженої нирки і пацієнтів.

Були вивчені імунологічні зміни у хворих на хронічні запальні хвороби шкіри – атопічний дерматит/екзема (АД, ДЕ) і псоріаз, виявлено взаємозв'язки між імунологічними змінами, клінічним перебігом цих хвороб і підвищена ефективність лікування хворих шляхом індивідуалізації та ранньої корекції цих змін. Визначені типи перебігу АД за вмістом ІgE і рівнем процесів пероксидації в крові (гіперпероксидативний і нормопероксидативний типи). Гіперпероксидативний тип із високим рівнем ІgE та різким підвищенням індексу SCORAD найтяжкий та потребує включення в комплекс лікування комплексу антиоксидантів. Обґрунтовано використання ІgE та ІЛ-10 для встановлення диференційованого діагнозу АД. Застосування розробленої персоніфікованої терапії АД та ДЕ із застосуванням дезлоратадину, трансфер-фактора і пімекролімусу дозволило досягти високої ефективності лікування.

Вивчення коморбідності псоріатичної хвороби і метаболічного синдрому, а також зв'язку показників системного запалення з етіологією, патогенезом, клінічним перебігом цих патологій дозволило персоніфікувати лікування таких хворих, запобігти виникненню тяжких форм дерматозу і розвитку ускладнень із боку серцево-судинної патології та цукрового діабету 2 типу.

Застосування індивідуального призначення метформіну залежно від рівня дало можливість протягом 6 місяців зменшити тяжкість перебігу псоріазу на 61%-78% і кількість загострень псоріазу на 26%.

Пильну увагу було приділено проблемі хронічного абактеріального простатиту (ХАП), низька результативність лікування якого призводить до формування тяжких ускладнень, зокрема екскреторно-токсичного непліддя. Визначення патогенетичного значення системних і локальних порушень імунного реагування у хворих на ХАП для оптимізації критеріїв оцінки фертильного потенціалу еякуляту мало вирішальне значення для вибору ефективної персоніфікованої терапії.

Велике значення мали дослідження Т-хелперів 1, Т-хелперів 2, Т-хелперів 17, локального синтезу цитокінів (ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8, судинного ендотеліального фактора росту, трансформуючого фактора росту) в еякулят. Персоніфіковані рекомендації свідчать про доцільність визначення концентрації цитокінів у

еякуляті; активації сперматозоїдів за експресією CD95; продукції активних форм кисню в сперматозоїдах; установлення ризику хронічного перебігу запалення в носіїв антигенів HLA-A23, HLA-A24, HLA-B27, HLA-B44, HLA-B52; застосування антидепресанту сертраліну селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну) з 84% ефективності.

Отже, персоніфікований підхід до діагностики, прогнозування перебігу, лікування і профілактики імунозалежних хвороб, упроваджений у вітчизняну клінічну практику, дозволив суттєво підвищити рівень надання спеціалізованої допомоги і став базисом подальшого розвитку цього напрямку.

Персоніфікований підхід до діагностики, лікування і профілактики імунозалежних захворювань дав можливість не тільки ефективно лікувати хворих, а й запобігти виникненню ускладнень і тяжчих форм перебігу захворювань, знизити ймовірність небажаних побічних реакцій і, як наслідок зменшити витрати на лікування.

Практична значимість

Розроблений та впроваджений персоніфікований алгоритм терапії саркоїдозу, що дозволило досягти клінічноговилікування в абсолютній більшості хворих. До 7% пацієнтів мали резистентність не тільки до глюкокортикоїдів, а і до метотрексату, що потребувало призначення інгібіторів фактора некрозу пухлин (ФНО- α) інфліксимабу.

Унаслідок упровадження персоніфікованого підходу до вивчення імунопатогенезу СВ була запроваджена авторська класифікація СВ, основу якої склала локалізація ушкодження судин, яка допомагає практикуючим лікарям у підборі персоніфікованого лікування. Впроваджена персоніфікована тактика ведення хворих на СВ з імунопатологічним і пов'язаними синдромами. При цьому тяжкі розлади імунорегуляторних процесів зумовили комплексне імуотропне лікування з використанням моноклональних антитіл, білкових препаратів з ретроплацентарної крові (плацентарний полібіолін), імуносупресорів (циклофосфан, метотрексат, азатіоприн), глюкокортикоїдів і НПВП, антикоагулянтів та дезагрегантів. Персоніфікований підхід також визначив індивідуальне застосування імуноглобулінів, інтерферонів та екстракорпоральних методів очищення крові.

Впроваджені персоніфіковані підходи до лікування хворих на ревматичні хвороби (ревматоїдний артрит, остеоартрит, подагричний артрит із супутніми соматичними захворюваннями - хронічне обструктивне захворювання легень, метаболічний синдром, атеросклероз, дисліпідемія, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця та дифузні зміни в печінці. Для корекції індивідуальних змін стану імунної системи використані такі препарати як статини, тiazолідиндіони, фенспірид, індуктори інтерферону і ентеросорбенти, особливе місце посіли препарати таргетної дії — моноклональні антитіла (белімуаб) та селективні інгібітори (лезинурад), а також клітинна терапія.

Впроваджено метод персоніфікованого лікування хворих із специфічною мікрофлорою *P.gingivalis*, *T.denticola*, *A.actinomycetemcomitans*, *B.forsythus* та *P.intermedia*, визначених спеціально адаптованим методом, із включенням антибіотика із імуномодулюючою дією. Використовується методика визначення

схильності до інфікування різними мікроорганізмами (пародонтопатогени, збудники урогенітальних інфекцій, *H. pylori*, віруси грипа, гепатиту, ВІЧ) за допомогою визначення поліморфізму генів TLR. Використовується методика оцінки схильності та прогнозування перебігу алергічних захворювань (атопічна астма, atopічний дерматит, алергічний риніт) за поліморфізмом генів Toll-подібних рецепторів, білка клітин Клара та галектину-10.

Визначена мішень подальшого медикаментозного впливу каскад реакцій пов'язаних із ядерним фактором κB (NF- κB), та пов'язані системна запальна відповідь, гіперліпідемія й інсулінорезистентність. Розроблені підходи до індивідуалізованої терапії з використанням інсуліносинтетайзерів – метформіну і піоглітазону. В експериментальних дослідженнях знайдена перспективна мішень у імунній системі для персоніфікованої діагностики та терапії імуноопосередкованих захворювань – зміни рівня експресії аутоімунного регулятора (AIRE).

Розроблена і впроваджена в практику методика прогнозування розвитку гострого і хронічного пієлонефриту, гломерулонефриту за присутністю певних антигенів гістосумісності та диференціальними концентраціями цитокінів. Ця методика дала змогу науково обґрунтувати та впровадити персоніфікований підхід до прогнозування гормонорезистентності у хворих на хронічний гломерулонефрит та нефротичний синдром та призначення індивідуальних схем фармакотерапії у нефрологічних пацієнтів.

Персоніфікація лікування хворих, які потребують гемо- і перитонеального діалізу, гемодіафільтрації дозволила подовжити термін виживання хворих із пересадженою ниркою, запобігти гострій реакції відторгнення, наглядати за станом алотрансплантага у віддаленій період.

Отже, впровадження персоніфікованого підходу до менеджменту нефрологічних хвороб, які є імуноопосередковані, дозволило сповільнити прогресування гломеруло- і пієлонефриту, розвиток хронічної ниркової недостатності, покращити якість життя, знизити рівень коморбідності та смертності, усунуло необхідність трансплантації, а у хворих після алотрансплантації – подовжити термін виживання пересадженої нирки і пацієнтів.

В клінічну практику впроваджено визначення гіперпероксидативного і нормпероксидативного типу перебігу АД за вмістом імуноглобуліну E і рівнем процесів пероксидації в крові. Гіперпероксидативний тип із високим рівнем IgE та різким підвищенням індексу SCORAD найтяжкий та потребує включення в комплекс лікування комплексу антиоксидантів. Обґрунтовано використання IgE та ІЛ-10 для встановлення диференційованого діагнозу АД. Застосування розробленої персоніфікованої терапії АД та ДЕ із застосуванням дезлоратадину, трансфер-фактора і пімекролімусу дозволило досягти високої ефективності лікування.

Вивчення коморбідності псоріатичної хвороби і метаболічного синдрому, а також зв'язку показників системного запалення з етіологією, патогенезом, клінічним перебігом цих патологій дозволило персоніфікувати лікування таких хворих, запобігти виникненню тяжких форм дерматозу і розвитку ускладнень із боку серцево-судинної патології та цукрового діабету 2 типу.

Науково обґрунтований і впроваджений в урологічну практику метод ефективної персоніфікованої терапії хронічного абактеріального простатиту. Доведено, що у таких безплідних хворих за умовно-нормальних показників спермограми, доцільно визначати концентрації цитокінів у еякуляті; активацію сперматозоїдів за експресією CD95; продукцію активних форм кисню в сперматозоїдах; установлювати ризик хронічного перебігу запалення в носіїв антигенів HLA-A23, HLA-A24, HLA-B27, HLA-B44, HLA-B52. Практичне значення доведено для застосування антидепресанту сертраліну у хворих на хронічний абактеріальний простатит.

Наукові результати роботи знайшли практичне втілення в розроблених та впроваджених уніфікованих клінічних протоколах та настановах по веденню хворих на саркоїдоз та загальний варіабельний імунодефіцит.

Обсяг впровадження

Персоніфікований підхід до менеджменту імунозалежних хвороб впроваджено у вітчизняну клінічну практику шляхом реалізації основних засобів наукової комунікації: за результатами виконання напрямку захищено 19 кандидатських дисертацій, впроваджено 12 галузевих нововведень та 13 інформаційних листів, 12 методичних рекомендацій. Результати наукових досліджень впроваджені науковими установами НАНМ України, вищими навчальними закладами медичного профіля України та в лікувально-профілактичних установах. Українські науковці і клініцисти, які входять в колектив авторів даної роботи створили національний осередок всесвітньої мережи по вивченню алергічних захворювань та їх впливу на соматичні хвороби (ARIA). Приєднались до європейської ініціативи із здорового старіння (MACWIA-ARIA-SENTINEL).

Досягнутий ефект

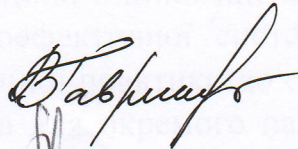
Соціальний ефект від впровадження має наступні складові: 1) зменшується інвалідизація хворих із саркоїдозом, ревматичними захворюваннями, системними васкулітами, захворюваннями нирок, які потребують трансплантації, гемодіалізу та гемосорбції; 2) зменшується рівень чоловіків, які страждають на непліддя, внаслідок запальних захворювань; 3) досягнення більшої задоволеності від лікування та показників якості життя в порівнянні із традиційними методами лікування; 4) зменшення показників страждання хворих із ураженням шкіри (особливо дітей з atopічним дерматитом/екземою).

Економічний ефект від впровадження: 1) зменшені витрати на ступеневий підбір ефективної терапії на 30-35% за рахунок визначення гормонрезистентних пацієнтів при саркоїдозі, системних васкулітах, ревматичних захворюваннях та хворобах нирок; 2) зменшення затрат на витратні матеріали при гемодіалізі та гемосорбції у пацієнтів з термінальними стадіями ниркової недостатності; 3) зменшення витрат на репродуктивні технології внаслідок персоніфікованого підходу до лікування хронічного абактеріального простатиту; 4) зменшення витрат на лікування імунозалежних хвороб внаслідок використання плейотропних ефектів окремих груп фармакологічних препаратів (статинів, тіазолідіндіонів, антибіотиків з імуномодулюючою дією, моноклональних антитіл); 4) зменшення затрат на лікування внаслідок первинної профілактики шляхом оцінки індивідуальних ризиків розвитку імуноопосередкованих захворювань.

Кількість публікацій, зокрема в міжнародних журналах

Світовий рівень досліджень підтверджено на міжнародних форумах в США та Європі. Науково-практичні результати за темою роботи, що подається, викладені у 8 монографіях, 57 патентах на корисну модель, 25 інформаційних листах про впровадження в системі МОЗ України та НАМН України, 12 методичних рекомендаціях, 157 статтях, із них у закордонних виданнях – 32. Загальна кількість посилань на роботи авторів -2500. h-індекс – 7, g-індекс – 15.

Гаврисяк В.К.



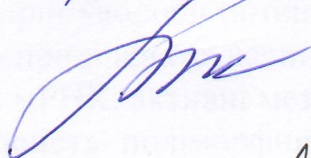
Драннік Г.М.



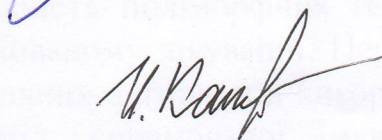
Дріянська В.Є.



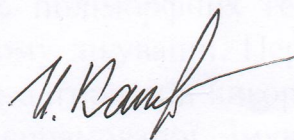
Ждан В.М.



Іщейкін К.Є.



Кайдашев І.П.



Колесник Ю.М.



Чоп'як В.В.

