DOI:https://doi.org/10.37699/2308-7005.2.2021.14

В. І. Нагайчук[1,2],
Р. М. Чорнопищук[1,2],
С. Д. Хіміч[1],
О. А. Назарчук[1,2],
М. І. Бурковський[1],
А. С. Бобело[3]

[1]Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

[2]Комунальне некомерційне підприємство «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М. І. Пирогова Вінницької обласної Ради»

[3]Товариство з обмеженою відповідальністю «Алергоцентр-КПП», м. Вінниця

© Колектив авторів

ІМУНОЛОГІЧНІ КРИТЕРІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ СИСТЕМНОГО ВИКОРИСТАННЯ ІМУНОМОДУЛЯТОРА МУРАМІЛПЕПТИДНОГО РЯДУ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ОПІКАМИ

Реферат. *Вступ.* Проблема надання ефективної допомоги хворим з опіками залишається далекою від остаточного вирішення. Зважаючи на значні порушення імунітету, які виникають на тлі термічного ушкодження, перспективним залишається використання імуномодулюючих препаратів. *Метою* цього дослідження став аналіз ефективністі системного використання імуномодулюючого препарату Ліастен® при комплексному лікуванні хворих з опіками.

Матеріали та методи. У дослідженні було задіяно 35 пацієнтів з опіками, індекс тяжкості ушкодження яких знаходився в межах від 30 до 60 од. Хворі основної групи (n=15) окрім звичного лікування додатково отримували імуномодулятор Ліастен®, який вводили внутрішньом'язово у дозі 2 мг одноразово кожні 3 доби (курсова доза — 10 мг). Для лікування пацієнтів групи порівняння (n=20) використання препаратів спрямованої імунокорегуючої дії не передбачалось. Обстеження хворих включало лабораторне імунологічне дослідження венозної крові з оцінкою стану різних ланок імунітету та визначення показника «Фактор форми нейтрофільних гранулоцитів», які проводили на 3, 14, 21 добу з моменту отримання травми.

Результати дослідження та їх обговорення. Отримані результати дозволили підтвердити здатність препарату Ліастен® стимулювати функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів, відновлюючи фагоцитарні резерви цих клітин, нормалізовувати рівень лімфоцитів та їх окремих субпопуляційних форм. Загалом дія імуномодулюючого препарату характеризувалась збалансованим впливом на клітинну, гуморальну ланки імунітету, процеси фагоцитозу.

Висновки. Лабораторно встановлено ефективність системного використання вітчизняного імуномодулюючого препарату Ліастен® в комплексній програмі надання допомоги хворим із опіками шляхом збалансованої корекції порушень імунітету.

Ключові слова: *опіки, імунологічні показники, фактор форми нейтрофільних гранулоцитів, імунокорекція, препарат Ліастен®.*

Вступ

Відомо, що проблема надання ефективної допомоги хворим з опіками залишається предметом численних досліджень, що цілком закономірно, адже не зважаючи на стабільно високі статистичні показники розповсюдження випадків термічного ушкодження у структурі травматизму різних країн світу, результати лікування є далеко не завжди задовільними [1]. Разом з тим, сучасні концепції медицини передбачають уніфікацію діагностично-лікувального процесу з дотриманням принципів доказової медицини. Що ж стосується опіків, то до сьогодні в існуючих літературних джерелах зустрічається чимало контраверсійних поглядів на особливості надання допомоги потерпілим на різних етапах. Цей феномен важко пояснити, зважаючи на подібність існуючих базових етіопатогенетичних аспектів перебігу патологічних процесів при опіках та опіковій хворобі, переважне дослідження яких відбулось протягом останніх декількох десятків років і продовжується до сьогодні [2]. Так, у відповідь на дію гіпертермічного травмуючого чинника в макроорганізмі виникає загальна реакція з відповідними змінами імунної системи, яка перебігає у дві стадії: спочатку виникає прозапальна (гіперергічна) реакція, відома також як «цитокіновий шторм», що призводить до розвитку системної запальної реакції (SIRS) і супроводжується активацією вродженого імунітету через молекулярні паттерни з наступним потужним викидом медіаторів запалення, і посиленням імунної відповіді разом із запуском механіз-

мів адаптивного імунітету [3]. Компенсаторні механізми, намагаючись пригнітити надмірні прояви запалення, запускають наступну протизапальну стадію захворювання [4]. Ці ж, на перший погляд, захисні фізіологічні механізми часто набувають патологічних властивостей, викликаючи серйозні дизрегуляторні порушення усіх ланок імунітету і розвиток глибокої імунодепресії [5]. За таких умов організм потерпілого стає особливо вразливим до інфекційних збудників, які спочатку активно контамінують опікову поверхню, а згодом проникають в глибину тканин, зумовлюючи розвиток септичних ускладнень із можливим прогресуванням проявів SIRS [6, 7]. Це, в свою чергу, стає однією з основних причин летальності пацієнтів з критичними та зверхкритичними опіками, яким вдалось подолати стадію опікового шоку [8]. Відчутним поштовхом у вирішенні цієї проблеми стало відкриття антибактеріальних засобів. Проте, широке, інколи не зовсім раціональне, використання цих препаратів призвело до формування резистентних форм мікроорганізмів, утворення асоціацій та особливих форм співіснування (біоплівок), що особливо актуально разом із проблемою забезпечення необхідної терапевтичної концентрації у ділянці опікового ушкодження при системному їх застосуванні [9]. За прогнозами аналітиків, в найближчий час існують реальні перспективи повернення до проблем медицини, які були характерні до появи ери антибіотиків, коли навіть невелика інфікована травма могла стати причиною летального наслідку [10]. З огляду на ситуацію, що склалася, неабиякий інтерес викликає група лікарських препаратів, здатних в терапевтичних дозах відновлювати функцію імунної системи — імуностимулятори, імуномодулятори [11]. Не зважаючи на широке їх поширення в сучасній клінічній практиці, доцільність їх використання досі залишається дискутабельною, особливо, якщо мова йде про важку хірургічну патологію. Позитивні результати попередніх досліджень наштовхують на ідею використання вітчизняного імуностимулятора мурамілпептидного ряду, зареєстрованого під торговою назвою Ліастен®. Досвід використання цього препарату в комплексному лікуванні хворих з опіками досі залишається обмеженим і потребує подальшого вивчення.

Мета дослідження

Проаналізувати ефективність системного використання імуномодулюючого препарату Ліастен® в комплексному лікуванні хворих з опіками.

Матеріали і методи досліджень

У дослідженні прийняло участь 35 пацієнтів, які були госпіталізовані на 1–3 добу після травми до Клінічного Центру термічної травми та пластичної хірургії Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М. І. Пирогова Вінницької обласної Ради» у період 2015–2020 р. з діагнозом термічна травма». Індекс тяжкості ушкодження знаходився в межах від 30 до 60 од. Гендерне співвідношення пацієнтів чоловічої та жіночої статі становило 1,5:1,0 відповідно. Усім хворим проводили загальне (інтенсивна інфузійно-трансфузійна, антибактеріальна, симптоматична терапія), місцеве (антимікробні ранозагоювальні засоби) лікування та активну хірургічну тактику (рання некректомія на 2–3 добу з моменту отримання травми, закриття післяопераційних ран ксенодермоімплантатами з подальшим етапним відновленням цілісності шкірних покривів аутодермотрансплантатами за необхідності). Додатково 15 хворих основної групи (середній вік (45,4 ± 13,5) років), починаючи з 3 доби отримували імуномодулятор Ліастен®, який вводили внутрішньом'язово в дозі 2 мг одноразово кожні 3 доби. Курсова доза становила 10 мг. У лікуванні 20 пацієнтів групи порівняння (середній вік (47,3 ± 12,1) років) використання препаратів спрямованої імунокорегуючої дії не передбачалось.

Обстеження хворих передбачало лабораторне імунологічне дослідження венозної крові, забір якої здійснювався на 3, 14, 21 добу з моменту травми на базі алерго-імунологічного центру ТОВ «Алергоцентр-КПП» (м. Вінниця) і передбачало визначення наступних показників: фагоцитарну активність нейтрофільних гранулоцитів (фагоцитарний показник (ФП), фагоцитарний індекс (ФІ)), стан базальної та індукованої метаболічної активності нейтрофілів в реакції відновлення нітросинього тетразолію (НСТ спонтанний, НСТ стимульований), індекс стимуляції (ІС), визначення рівня лейкоцитів, лімфоцитів, субпопуляційний склад лімфоцитів у периферичній крові (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, відношення CD4/CD8), реакцію інгібування міграції лейкоцитів (ІМЛ) з фітогемаглютиніном (ФГА), кількість імуноглобулінів A, M, G (IgA, IgM, IgG), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові за відомими методами [12].

Додатково у всіх пацієнтів в зазначені терміни проводили визначення показника «Фактор форми нейтрофільних гранулоцитів» (ФФНГ). Для виконання дослідження використовували мазки крові, зафарбовані за Романовським-Гімзою, світловий мікроскоп «Delta Optical» модель Genetic Pro з MEDICAL IMAGE VIEW STATION, комп'ютерним аналізатором зображення UNHSCSA ImageTool v.3.0, а також спеціальні комп›ютерні програми «Factor M», розроблені фірмою «Ева» (Україна) та «SEO

ImageLab» фірми «Sumy Electron Optics» (Україна). Відомо, що неактивні нейтрофільні гранулоцити мають округлу форму. Концепція нашого дослідження полягала в тому, що при імуностимуляції вони різко змінюють свою форму, а це призводить до зміни площі клітини, що впливає на показник фактору форми [13].

Забір матеріалу для дослідження виконували із дотриманням правил безпеки пацієнтів, збереження прав та канонів людської гідності, морально-етичних норм у відповідності до основних положень GSP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000), наказу МОЗ України за № 281 від 01.11.2000 р., етичного кодексу ученого України (2009) та при обов'язковій згоді пацієнтів на участь у дослідженні.

Отримані результати опрацьовували статистично з використанням програмного забезпечення для обробки даних Microsoft Excel 2016 та «Statistica 5.5» (ліцензійний № AXXR910A374605FA).

Результати досліджень та їх обговорення

У табл. 1 наведено узагальнені результати лабораторного імунологічного дослідження крові та розрахунку показника ФФНГ у досліджуваних хворих.

На 3 добу у хворих обох груп встановлено ознаки запальної реакції з підвищеним рівнем лейкоцитів ((9,7±0,7) Г/л в основній групі та (9,5±0,9) Г/л — групі порівняння) з ознаками пригнічення певних ланок імунітету. Мова йде про зменшення кількості лімфоцитів до рівня близько 0,5 Г/л у досліджуваних пацієнтів та їх субпопуляційних форм (рівень CD4 становив (0,15±0,02) та (0,11±0,03) Г/л у відповідних групах). В усіх групах мало місце також підвищення показника ЦІК понад 50 ОД та виражене пригнічення фагоцитарної активності майже в 1,5 раза у порівнянні з референтними показниками норми. Одночасно спостерігали явища посилення в цей період бактерицидної активності нейтрофілів, що проявлялось різким підвищенням показника НСТ, спонтанний до рівня (16,4±1,2) та (15,7±1,5) у відповідних групах. Загалом тенденція зміни показників на 3 добу була подібною у обох групах без статистичних відмінностей (p>0,05).

У подальшому визначались ознаки відновлення імунної резистентності з більш сприятливим перебігом у пацієнтів основної групи. Так, вже на 14 добу на тлі використання імуномодулюючого препарату у хворих статистично достовірно зростав ФП до рівня (54,3±2,2) %, ФФНГ

Таблиця 1

Результати імунологічного дослідження та показника фактору форми нейтрофільних гранулоцитів у досліджуваних пацієнтів

Досліджувані показники	Референтна норма	Основна група			Група порівняння		
		3 доба	14 доба	21 доба	3 доба	14 доба	21 доба
Фагоцитарний показник, %	50-80	38,2±3,2	54,3±2,2*	57,7±2,4	37,7±3,7	47,9±2,5	53,8±2,9
Фагоцитарний індекс	5-9	4,0±0,8	5,9±0,7	8,7±0,4	3,9±0,8	5,2±0,5	8,4±1,1
НСТ спонтанний, %	5-12	16,4±1,2	12,7±1,4	9,1±1,1	15,7±1,5	13,5±1,3	12,8±1,9
НСТ стимульований, %	20-40	32,2±3,9	27,5±4,0	41,4±2,8*	29,7±3,2	34,0±2,6	36,3±2,5
Індекс стимуляції	3-5	2,1±0,5	2,3±0,4	4,2±0,2*	2,0±0,7	2,5±0,3	3,4±0,3
Лейкоцити, Г/л	4,0-8,0	9,7±0,7	10,9±1,1	7,4±0,8*	9,5±0,9	11,7±1,0	10,2±0,6
Лімфоцити, Г/л	0,7-3,2	0,5±0,1	0,7±0,2	1,7±0,1**	0,5±0,1	0,6±0,1	0,9±0,1
CD3, Г/л	0,36-2,40	0,30±0,05	0,41±0,04	1,19±0,09*	0,28±0,04	0,36±0,06	0,75±0,12
CD4, Г/л	0,22-1,44	0,15±0,02	0,19±0,03	0,39±0,02**	0,11±0,03	0,16±0,02	0,20±0,04
CD8, Г/л	0,13-1,12	0,10±0,03	0,14±*0,01*	0,21±0,07	0,09±0,02	0,11±0,04	0,18±*0,05*
CD16, Г/л	0,11-0,96	0,09±0,03	0,16±0,04	0,35±0,02	0,10±0,02	0,18±0,01	0,31±*0,04*
CD22, Г/л	0,19-0,96	0,28±0,12	0,34±0,11	0,26±0,14	0,20±0,08	0,37±0,07	0,31±*0,11*
Імунорегуляторний індекс (CD4/CD8)	1,4-2,0	1,4±0,2	1,5±0,4	1,9±0,3	1,2±*0,3*	1,4±0,2	1,4±0,3
Тест ІМЛ з ФГА, Г/л	0,2-0,4	0,4±0,1	0,5±0,1	0,4±0,1	0,5±0,1	0,4±0,1	0,4±*0,1*
IgA, *г/л*	1,4-2,0	1,9±0,4	2,0±0,3	2,1±0,5	1,8±0,2	1,9±1,5	2,1±*0,4*
IgM, *г/л*	0,8-1,5	1,2±0,3	1,6±0,2	1,4±0,3	1,3±0,2	1,5±0,4	1,4±0,3
IgG, *г/л*	8-12	6,6±0,9	9,5±1,2	11,7±1,0	6,9±0,7	8,7±0,5	10,5±1,1
Циркулюючі імунні комплекси	< 54	71,4±2,8	57,2±1,9	49,6±2,5*	70,8±3,1	59,9±2,7	56,3±2,8
ФФНГ	0,967±0,0145	0,8292±0,0031	0,8788±0,0029*	0,9674±0,0045*	0,821±0,0038	0,853±0,0042	0,9437±0,0035

Примітки: * достовірна різниця ($p \leq 0,05$) між відповідними показниками у досліджуваних групах, ** достовірна різниця ($p \leq 0,01$) між відповідними показниками у досліджуваних групах, НСТ — нітросиній тетразолій, CD – cluster of differentiation (кластер диференціювання), ІМЛ — інгібування міграції лейкоцитів, ФГА — фітогемаглютинін, Ig — імуноглобулін, ФФНГ — фактор форми нейтрофільних гранулоцитів

— до (0,8788±0,0029) у порівнянні з показниками у хворих групи порівняння (47,9±2,5) % та (0,8537±0,0042) відповідно (p≤0,05). З цієї ж доби в основній групі мало місце зниження абсолютної кількості лейкоцитів ((10,9±1,1) Г/л проти (11,7±1,0) Г/л відповідно) та відродження лімфоцитарної популяції, зниження ЦІК та бактерицидної активності нейтрофільних гранулоцитів. Відсутність достовірної різниці між цими показниками компенсувалось появою чітких статичних відмінностей на 21 добу, коли спостерігали нормалізацію рівня лейкоцитів у хворих за умов імуномодулюючої терапії препаратом Ліастен® до (7,4±0,8) Г/л на противагу (10,2±0,6) Г/л в групі порівняння (p≤0,05), відновлення абсолютної кількості лімфоцитів ((1,7±0,1) Г/л проти (0,9±0,1) Г/л (p≤0,01)), їх субпопуляційних одиниць (CD3 — (1,19±0,09) Г/л проти (0,75±0,12) Г/л відповідно (p≤0,05); CD4 — (0,39±0,02) Г/л проти (0,20±0,04) Г/л відповідно (p≤0,01)), стабілізації ЦІК ((49,6±2,5) проти (56,3±2,8) відповідно (p≤0,05)) і відновлення потенційних функціональних резервів фагоцитуючих клітин, що підтверджувалось вищим рівнем показника НСТ стимульований (41,4±2,8) % проти (36,3±2,5)% відповідно, ІС — (4,2±0,2) проти (3,4±0,3) відповідно, (p≤0,05). Додатковим підтвердженням отриманих закономірностей стали очевидно вищі показники ФФНГ у матеріалі хворих основної групи, ніж у групі порівняння (0,9674±0,0045) проти (0,9437±0,0035) відповідно, (p≤0,05)). При вивченні показників гуморального імунітету в динаміці було встановлено переважне збереження їх рівня у діапазоні референтної норми без особливих відмінностей між досліджуваними групами.

Таким чином, лікування пацієнтів з опіками – процес багатогранний, спрямований на корекцію різноманітних патофізіологічних порушень, починаючи з порушення цілісності шкірного покриву з пошкодженням місцевого імунітету і закінчуючи вираженими системними розладами, в тому числі порушенням функціонування різних ланок імунітету. Стійке прогресування подібних розладів ускладнюється додатковими імуносупресорними факторами: дією значного масиву токсичних речовин з некротизованих тканин, патогенних мікроорганізмів з продуктами їх життєдіяльності, посиленням пероксидації ліпідів і порушенням мембранних структур клітин, впливом потужних антибактеріальних препаратів, численними, досить травматичними, хірургічними маніпуляціями з обов'язковим наркозним супроводом [14]. На тлі вираженого вторинного імунодефіциту зростає ризик розвитку SIRS з поліорганною недостатністю, організм пацієнта стає більш чутливим до дії інфекції, виникає загроза виникнення септичних ускладнень. З огляду на це сучасна тактика лікування хворих з опіками не повинна обмежуватися тільки адекватною ранньою хірургічною обробкою, раціональною антибактеріальною, трансфузійною терапією. В комплекс лікувальних заходів необхідно обов'язково включати динамічний контроль за станом імунної системи і за необхідності проводити імунокорекцію, особливо коли це стосується пацієнтів зі значними за площею та глибиною ушкодженнями [15]. На жаль, існуючі імунологічні дослідження залишаються складними, коштовними і малодоступними методами, внаслідок чого використання імуномодулюючих препаратів не набуло широко вжитку в практичній комбустіології. Поясненням цього можуть бути розбіжності в результатах різних дослідників, які займалися вивченням впливу цих препаратів на перебіг та наслідки опікової хвороби. Більш того, в доступній літературі нам не вдалось знайти відомостей про порівняльну ефективність різних препаратів, здатних впливати на імунну систему з урахуванням появи на фармацевтичному ринку численних нових аналогів. Зокрема, мова йде про перспективний напрямок вивчення імуномодулюючих засобів пробіотичного походження, які володіють мінімальною побічною дією, здатні стимулювати окремі імунні реакції та загалом «м'яко» діяти на імунітет, проявляючи також позитивний вплив на інші системи організму. Проведені фундаментальні дослідження дозволили відкрити новий клас імуномодулярів — мурамілпептидів. Спільними зусиллями провідних науко-дослідних установ України та ближнього зарубіжжя був виділений та досліджений активний компонент з клітинної стінки *Lactobacillus Delbrueckii*: N-ацетилглюкозамініл-N-ацетилмураміл-L-аланіл-D-глутаміл-L-лізил-Dаланіл-L-аспарагілу. Саме він став діючою речовиною нового оригінального препарату, зареєстрованого під назвою Ліастен®, який наразі виготовляється на заводі препаратів мікробіологічного синтезу «Ензим» (м. Ладижин).

Проведені імунологічні дослідження дозволили встановити покращення результатів надання допомоги хворим з опіками за умов включення цього препарату в комплекс лікувальних заходів. Зокрема, зареєстрована здатність препарату Ліастен® стимулювати функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів, відновлюючи фагоцитарні резерви цих клітин, нормалізовувати рівень лімфоцитів та їх окремих субпопуляційних форм. Загалом дія імуномодулюючого препарату характеризувалась збалансованим впливом на клітинну, гуморальні ланки імунітету, процеси фагоцитозу. Гарно зарекомендували себе додаткові методи

морфометричного аналізу лейкоцитів, які не зважаючи на свою простоту та доступність, дозволяють адекватно відображати рівень імунної реактивності організму і контролювати її стан за умов застосування імунорегулюючих препаратів.

Загалом, отримані результати відповідають заявленим виробником імунологічним, біологічним властивостям препарату Ліастен® і цілком співставні з попередніми клінічними випробуваннями при комплексному лікуванні хворих з гострою хірургічною патологією та власним попереднім напрацюванням в цьому напряму.

Висновки

Проведені дослідження дозволили встановити порушення різного ступеня майже всіх відомих імунологічних механізмів захисту у хворих з термічними ушкодженнями. Використання вітчизняного імуномодулюючого препарату мурамілпептидного ряду дозволяє проводити корекцію подібних імунодефіцитних станів, діючи одночасно прицільно на окремі ланки імунітету з поступовим, рівномірним відновленням резистентності організму потерпілого загалом. В якості контролю за перебігом ранового процесу доцільним є використання показника «Фактор форми нейтрофільних гранулоцитів».

Перспективним вважаємо подальше вивчення імунних порушень залежно від ступеня важкості термічних ускладнень, клініко-лабораторне порівняння ефективності різних імуномодулюючих препаратів. Особливо цікавою залишається перспектива топічного використання цієї групи препаратів при опіках, в тому числі у поєднанні з іншими лікарськими засобами, створюючи необхідну терапевтичну концентрацію діючих речовин безпосередньо в ділянці ушкодження.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Cheng W, Shen C, Zhao D, Zhang H, Tu J, Yuan Z, Song G, Liu M, Li D, Shang Y, Qin B; with the Epidemiological Study Group of Burns. The epidemiology and prognosis of patients with massive burns: A multicenter study of 2483 cases. Burns. 2019;May;45(3):705-16. doi: 10.1016/j.burns.2018.08.008.
2. Hall C, Hardin C, Corkins CJ, Jiwani AZ, Fletcher J, Carlsson A, Chan R. Pathophysiologic Mechanisms and Current Treatments for Cutaneous Sequelae of Burn Wounds. Compr Physiol. 2017;Dec.12;8(1):371-405. doi: 10.1002/cphy.c170016.
3. Medzhitov R, Schneider DS, Soares MP. Disease tolerance as a defense strategy. Science. 2012;335:936-41. doi: 10.1126/science.1214935.
4. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: A novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. Lancet Infect Dis. 2013;13(3):260–68. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70001-X.
5. Григорьев ЕВ, Матвеева ВГ, Шукевич ДЛ, Радивилко АС, Великанова ЕА, Ханова МЮ. Индуцированная иммуносупрессия в критических состояниях: диагностические возможности в клинической практике. Бюллетень сибирской медицины. 2019;18(1):18–29. doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-18–29.
6. Ravat F, Payre J, Peslages P, Fontaine M, Sens N. La brылure : une pathologie inflammatoire [Burn: An inflammatory process]. Pathol Biol (Paris). 2011; Jun;59(3):63-72. French. doi: 10.1016/j.patbio.2009.12.001.
7. Rowan MP, Cancio LC, Elster EA, Burmeister DM, Rose LF, Natesan S, Chan RK, Christy RJ, Chung KK. Burn wound healing and treatment: review and advancements. Crit Care. 2015;Jun 12;19:243. doi: 10.1186/s13054-015-0961-2.
8. Calum H, Moser C, Jensen PШ, Christophersen L, Maling DS, van Gennip M, Bjarnsholt T, Hougen HP, Givskov M, Jacobsen GK, Hшiby N. Thermal injury induces impaired function in polymorphonuclear neutrophil granulocytes and reduced control of burn wound infection. Clin Exp Immunol. 2009; Apr;156(1):102-10. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03861.x.
9. Nahaichuk V, Nazarchuk O. Correlation of Susceptibility to Antiseptics With Biofilm-forming Properties in Acinetobacter baumannii as a Pathogen of Surgical Infection. Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences. 2020;16(1):1-5.
10. Ashkenazi S. Beginning and possibly the end of the antibiotic era. J Paediatr Child Health. 2013;49(3):E179–82.
11. Шепелева ВМ, Тугбаева ОГ, Емельянова АМ, Стяжкина СН. Применение иммуномодуляторов в системной терапии ожоговых ран: клинический случай. Modern science. 2020;4(1):294-97.
12. Кузнецова ЛВ, Бабаджан ВД, Фролов ВМ, Кравчун ПГ, Кузнецов ГВ, Прилуцький ОС. Імунологічні методи дослідження. Клінічна та лабораторна імунологія. Національний підручник. Київ: ООО Полиграф плюс;2012:82-143.
13. Chornopyshchuk RM, Sydorenko SA, Burkovskyi MI. Automated Morphometry of Neutrophilic Granulocytes – A Simple and Reliable Method of Assessment of the Wound Process Activity. In: Sontea V., Tiginyanu I. (eds) 3rd International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. IFMBE Proceedings. Springer, Singapore. 2016;55:391-93. https://doi.org/10.1007/978-981-287-736-9_93
14. Ipaktchi K, Vogt PM. Immunologie und Sepsissyndrom beim Brandverletzten [Immunology and sepsis syndrome in burn trauma]. Unfallchirurg. 2009 May;112(5):472-8. German. doi: 10.1007/s00113-009-1652-8. Erratum in: Unfallchirurg. 2009 Sep;112(9):826. PMID: 19440644
15. Громов М.И. Применение иммуномодуляторов в хирургической практике. Terra medica nova. 2006;1:10-15.

REFERENCES

1. Cheng W, Shen C, Zhao D, Zhang H, Tu J, Yuan Z, Song G, Liu M, Li D, Shang Y, Qin B; with the Epidemiological Study Group of Burns. The epidemiology and prognosis of patients with massive burns: A multicenter study of 2483 cases. Burns. 2019 May;45(3):705-16. doi: 10.1016/j.burns.2018.08.008.
2. Hall C, Hardin C, Corkins CJ, Jiwani AZ, Fletcher J, Carlsson A, Chan R. Pathophysiologic Mechanisms and Current Treatments for Cutaneous Sequelae of Burn Wounds. Compr Physiol. 2017 Dec 12;8(1):371-405. doi: 10.1002/cphy.c170016.
3. Medzhitov R, Schneider DS, Soares MP. Disease tolerance as a defense strategy. Science. 2012;335:936–41. doi: 10.1126/science.1214935.
4. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: A novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. Lancet Infect Dis. 2013;13(3):260-68. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70001-X.
5. Grigoryev EV, Matveeva VG, Shukevich DL, Radivilko AS, Velikanova EA, Khanova MYu. Induced immunosuppression in critical care: diagnostic opportunities in clinical practice. Bulletin of Siberian Medicine. 2019;18(1):18-29. [In Rus.]. doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-18–29.
6. Ravat F, Payre J, Peslages P, Fontaine M, Sens N. La brьlure : une pathologie inflammatoire [Burn: An inflammatory process]. Pathol Biol (Paris). 2011 Jun;59(3):63-72. French. doi: 10.1016/j.patbio.2009.12.001.
7. Rowan MP, Cancio LC, Elster EA, Burmeister DM, Rose LF, Natesan S, Chan RK, Christy RJ, Chung KK. Burn wound healing and treatment: review and advancements. Crit Care. 2015 Jun 12;19:243. doi: 10.1186/s13054-015-0961-2.
8. Calum H, Moser C, Jensen PШ, Christophersen L, Maling DS, van Gennip M, Bjarnsholt T, Hougen HP, Givskov M, Jacobsen GK, Hшiby N. Thermal injury induces impaired function in polymorphonuclear neutrophil granulocytes and reduced control of burn wound infection. Clin Exp Immunol. 2009 Apr;156(1):102-10. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03861.x..
9. Nahaichuk V, Nazarchuk O. Correlation of Susceptibility to Antiseptics With Biofilm-forming Properties in Acinetobacter baumannii as a Pathogen of Surgical Infection. Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences. 2020;16(1):1-5.
10. Ashkenazi S. Beginning and possibly the end of the antibiotic era. J Paediatr Child Health. 2013;49(3):E179–82.
11. Shepeleva V.M., Tugbaeva O.G., Emelyanova A.M., Styazhkina S.N. The use of immunomodulators in the systemic therapy of burn wounds: a clinical case. Modern science. 2020;4(1):294-297. [In Rus.].
12. Kuznetsova LV, Babadjan VD, Frolov VM, Kravchun PG, Kuznetsov GV, Prilutsky OS et al. Immunological research methods. L.V. Kuznetsova, B.M. Frolov (eds). Clinical and laboratory immunology. Kyiv: Polygraph Plus LLC; 2012. p. 82-143. [in Ukr.].
13. Chornopyshchuk RM, Sydorenko SA, Burkovskyi MI. Automated Morphometry of Neutrophilic Granulocytes – A Simple and Reliable Method of Assessment of the Wound Process Activity. In: Sontea V., Tiginyanu I. (eds) 3rd International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. IFMBE Proceedings. Springer, Singapore. 2016;55:391-393. https://doi.org/10.1007/978-981-287-736-9_93
14. Ipaktchi K, Vogt PM. Immunologie und Sepsissyndrom beim Brandverletzten [Immunology and sepsis syndrome in burn trauma]. Unfallchirurg. 2009 May;112(5):472-8. German. doi: 10.1007/s00113-009-1652-8. Erratum in: Unfallchirurg. 2009 Sep;112(9):826. PMID: 19440644
15. Gromov MI. The use of immunomodulators in surgical practice. Terra medica nova. 2006;1:10-15. [In Rus.].

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРА МУРАМИЛПЕПТИДНОГО РЯДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОЖОГАМИ

В. И. Нагайчук,
Р. Н. Чернопищук,
С. Д. Химич, А. А. Назарчук,
Н. И. Бурковский,
А. С. Бобело

Реферат. *Введение.* Проблема оказания эффективной помощи больным с ожогами остается далекой от окончательного решения. Несмотря на значительные нарушения иммунитета, возникающие на фоне термического повреждения, перспективным остается использование иммуномодулирующих препаратов.

Цель исследования — анализ эффективности системного использования иммуномодулирующих препаратов Лиастен® при комплексном лечении больных с ожогами.

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 35 пациентов с ожогами, индекс тяжести повреждения которых находился в диапазоне от 30 до 60 ед. Больные основной группы (n=15) кроме традиционного лечения дополнительно получали иммуномодулятор Лиастен®, который вводили внутримышечно в дозе 2 мг однократно каждые 3 суток (курсовая доза – 10 мг). В лечении пациентов группы сравнения (n=20) использование препаратов направленного иммунокоррегирующего действия не предусматривалось. Обследование больных включало лабораторное иммунологическое исследование венозной крови с оценкой состояния различных звеньев иммунитета и определения показателя «Фактор формы нейтрофильных гранулоцитов», которые проводились на 3, 14, 21 сутки с момента получения травмы.

Результаты исследования и их обсуждение. Полученные результаты позволили подтвердить способность препарата Лиастен® стимулировать функциональную активность нейтрофилов, восстанавливая фагоцитарные резервы этих клеток, нормализовать уровень лимфоцитов и их отдельных субпопуляционных форм. Общее действие иммуномодулирующего препарата характеризовалось сбалансированным влиянием на клеточные и гуморальные звенья иммунитета, а также процессы фагоцитоза.

Выводы. Лабораторно установлена эффективность системного использования отечественного иммуномодулирующего препарата Лиастен® в комплексной программе оказания помощи больным с ожогами путем сбалансированной коррекции нарушений иммунитета.

Ключевые слова: *ожоги, иммунологические показатели, фактор формы нейтрофилов, иммунокоррекция, препарат Лиастен®.*

IMMUNOLOGICAL CRITERIA FOR EFFECTIVE SYSTEMIC USE OF MURAMYL PEPTIDE IMMUNOMODULATOR IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH BURN INJURIES

V. I. Nagaichuk,
R. M. Chornopyshchuk,
S. D. Khimich,
O. A. Nazarchuk,
M. I. Burkovskyi,
A. S. Bobelo

Abstract. *Introduction.* The problem of providing effective care to patients with burn injuries remains far from being finally solved. Due to significant immune disorders that occur against the background of thermal damage, the use of immunomodulatory drugs remains promising. Therefore, the aim of this study was to analyze the effectiveness of systemic use of the immunomodulatory drug Liastenum® in the complex treatment of patients with burn injuries.

Materials and methods: The study involved 35 patients with burn injuries with the index of damage severity ranging from 30 to 60 units. Patients in the main group (n = 15) in addition to the usual treatment received an immunomodulator Liastenum®, which was administered intramuscularly at a dose of 2 mg once every 3 days (course dose — 10 mg). Treatment of patients in the comparison group (n = 20) did not involve the use of drugs with targeted immunocorrective action. Examination of patients included laboratory immunological examination of venous blood with assessment of various parts of the immune system and determination of the "Neutrophilic granulocytes form factor" indicator, which was performed on the 3rd, 14th, 21st day after the injury.

The results of the study and their discussion. The obtained results allowed to confirm the ability of Liastenum® to stimulate the functional activity of neutrophilic granulocytes, restoring the phagocytic reserves of these cells, to normalize the level of lymphocytes and their individual subpopulation forms. In general, the action of the immunomodulatory drug was characterized by a balanced effect on the cellular, humoral parts of the immune system, phagocytosis.

Conclusions. The effectiveness of systemic use of immunomodulatory drug Liastenum® in a comprehensive program of care for patients with burn injuries by balanced correction of immune disorders was laboratory established.

Key words: *burn injuries, immunological parameters, neutrophilic granulocytes form factor, immunocorrection, Liastenum®.*