

вивался в группе умерших с инфекционными осложнениями ($\chi^2 = 7,020$, $p = 0,008$).

В 1 (1,4 %) случае (группа 1) были выявлены признаки синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания — у женщины с сочетанием пневмонии и менингита. Достоверных различий по синдрому ДВС в селективных группах не получено ($\chi^2 = 1,940$, $p = 0,163$).

Среди пациентов 1 группы лишь у одного (имевшего пролежни разной локализации) был эпизод кровотечения из варикозных вен пищевода.

Выводы

1. Инфекционные осложнения ЦП по результатам судебно-медицинской экспертизы обнаружены у 24 умерших вне стационара (34,29 %; 95 % ДИ 23,18–45,40 %), что соответствует данным большинства подобных исследований, выполненных у госпитализированных пациентов [1–5]. Таким образом, для амбулаторных больных ЦП инфекционные осложнения являются не менее распространенной и актуальной проблемой.

2. Инфекционные осложнения достоверно чаще развиваются у женщин, страдающих ЦП ($\chi^2 = 4,910$, $p = 0,026$).

3. Некротический нефроз достоверно чаще формировался в группе умерших с инфекционными осложнениями ($\chi^2 = 7,020$, $p = 0,008$), что подтверждает теорию развития почечной дисфункции на фоне бактериальных осложнений при ЦП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Sepsis in cirrhosis: Report on the 7th meeting of the international ascites club / F. Wong [et. al.] // Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 718–725.
2. Garsia-Tsao, G. Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis / G. Garsia-Tsao // J Hepatol. — 2005. — Vol. 42. — P. 85–92.
3. Mathurin, S. Medicina infections in hospitalized patients with cirrhosis / S. Mathurin, A. Chapelet // Medicina (B Aires). — 2009. — Vol. 69. — P. 229–238.
4. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis / P. Tandon [et al.] // Semin Liv Dis. — 2008. — Vol. 28. — P. 26–42.
5. Thoracic complications of liver cirrhosis: radiologic findings / Y. K. Kim [et. al.] // RadioGraphics. — 2009. — Vol. 29. — P. 825–837.

Поступила 31.01.2012

УДК 616.523-037-097:615.37

ПРЕДИКТИВНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПАРАМЕТРОВ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНОГРАММЫ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

М. В. Злотникова, И. А. Новикова

Гомельский государственный медицинский университет

Проведена оценка значимости параметров свободнорадикального окисления и иммунологических показателей при прогнозировании эффективности иммунокорректирующей терапии у пациентов с хронической рецидивирующей герпетической инфекцией. Установлено, что исходными лабораторными признаками благоприятного прогноза иммуномодулирующего лечения являются нормальные значения вторичных продуктов окисления фосфолипидов эритроцитов, базального НСТ-теста и содержание $CD3^+16/56^+$ -клеток. Признаками неблагоприятного прогноза эффективности лечения являются повышенное содержание вторичных продуктов окисления фосфолипидов эритроцитов, базального НСТ-теста и сниженное относительное количество $CD3^+16/56^+$ -лимфоцитов.

Ключевые слова: хроническая рецидивирующая герпетическая инфекция, иммунограмма, свободнорадикальное окисление, прогноз.

PREDICTIVE SIGNIFICANCE OF LIPID PEROXIDATION AND IMMUNOGRAM PARAMETERS IN THE ASSESSMENT OF IMMUNOMODULATING THERAPY EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH RECURRENT HERPES INFECTION

M. V. Zlotnikova, I. A. Novikova

Gomel State Medical University

The significance of lipid peroxidation and immune parameters to predict effectiveness of immunomodulating therapy in patients with chronic recurrent herpes infection has been assessed. It has been established that normal augmentation of second (trienic conjugates) products of lipid peroxidation in erythrocytes, levels of basal NBT-test and unchanged concentration of $CD3^+16/56^+$ -cells are reference predictors of favorable prognosis for the immunomodulating treatment. The predictors of unfavorable prognosis of the treatment effectiveness are increase of basal NBT-test levels, augmentation of second (trienic conjugates) and decreased number of $CD3^+16/56^+$ -lymphocytes.

Key words: lipid peroxidation, herpes infection, immune parameters, prognosis.

Введение

Многообразие клинических проявлений, особенности возбудителей, возможность их распространения практически всеми известными путями передачи позволили Европейскому региональному бюро ВОЗ отнести герпесвирусные инфекции в группу болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии в текущем столетии [1, 2]. Временная потеря трудоспособности и склонность к частым обострениям ставят хроническую рецидивирующую герпетическую инфекцию (ХРГИ) в ранг социально значимой патологии.

Доказано, что в развитии и прогрессировании ХРГИ важнейшее значение имеет нарушение нормального функционирования и взаимодействия различных звеньев иммунной системы, что позволяет относить ХРГИ к проявлениям вторичной иммунной недостаточности [3]. Поэтому в комплекс лечения пациентов с ХРГИ принято включать иммуномодулирующие препараты [3–5]. Однако, по данным различных авторов, у части пациентов с ХРГИ (в 20–50 % случаев) какого-либо клинического улучшения состояния даже на фоне иммуномодулирующей терапии достигнуть не удается [3, 6, 8]. Это свидетельствует о целесообразности разработки подходов к подбору иммуномодуляторов и прогнозирования их эффективности. В качестве контроля состояния иммунологической реактивности при ХРГИ широко используется иммунограмма, включение в которую минорных субпопуляций позволяет значительно повысить информативность обследования [2, 3, 8]. Ранее нами показана целесообразность лабораторной оценки показателей свободнорадикального окисления (СРО), которые позволяют проводить мониторинг течения ХРГИ [11].

Известно, что иммунокоррекция должна проводиться под контролем иммунограммы [4]. Стандартная иммунограмма включает такие показатели, как содержание CD3⁺, CD3⁺4⁺, CD3⁺8⁺, CD19⁺, CD3⁺16/56⁺-лимфоцитов, иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), спонтанный и стимулированный тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТб, НСТс), фагоцитарный индекс (ФИ). Однако исследования показали, что стандартная иммунограмма часто не изменена при ХРГИ и не имеет положительной динамики в процессе иммунокоррекции, что

значительно снижает ее информативность для контроля эффективности терапии [2, 3].

В предыдущих работах мы показали, что повышение клинической значимости иммунограммы может быть достигнуто за счет включения в перечень показателей так называемых «минорных» субпопуляций (CD3⁺16/56⁺, CD3⁺4⁺25⁺-клетки) [9–10], а также благодаря включению в лабораторное обследование параметров перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (ПОЛ/АОЗ) [11–12].

Цель

Оценить значимость показателей иммунограммы и СРО при прогнозировании эффективности иммуномодулирующей терапии у пациентов с ХРГИ.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 42 пациента с тяжелым течением ХРГИ в стадии ремиссии заболевания (6 мужчин и 36 женщин в возрасте от 19 до 46 лет). Продолжительность заболевания составляла от 1 до 12 лет, частота рецидивирования 6 и более раз в год. Преобладала назолабиальная локализация герпетических высыпаний (у 29 (69 %) пациентов), сочетанные поражения (лабиальные и аногенитальные) отмечались у 13 (31 %).

Пациенты ранее неоднократно получали противовирусную терапию, однако в связи с ее неэффективностью были направлены в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (г. Гомель) для проведения иммунокорректирующей терапии.

В качестве иммуномодулирующих препаратов применяли ликолипид сублингвально по ¼ таблетки (10 мг) 1 раз в день 2 раза в неделю в течение 5 недель или полиоксидоний ректально по 1 суппозиторию 6 мг 1 раз в сутки на ночь, первые 3 дня ежедневно, а затем с интервалом 48 часов, 10 суппозиториями. Ранее пациенты иммуномодулирующего лечения не получали. Далее пациентов наблюдали амбулаторно в течение 6 месяцев после завершения курса иммунокоррекции, а затем катamnестически было выделено 2 группы пациентов в зависимости от эффективности терапии. Для объективной оценки состояния пациента использовали систему балльной градации до проведения иммунокорректирующей терапии и после прохождения полного цикла терапии, предложенную Н. В. Шперлингом, 2008 (таблица 1).

Таблица 1 — Балльная оценка тяжести проявлений рецидивов у пациентов с ХРГИ (Н.В. Шперлинг, 2008)

Симптом	Степень выраженности симптомов, баллы		
	1	2	3
Боль, зуд, жжение в области высыпаний	Маловыраженные	Умеренно выраженные	Сильно выраженные
Общее недомогание	Отсутствует	Имеется	Выраженное
Наличие пузырьков, язв, трещин	Единичные	Небольшое количество	Множественные
Эритема и отечность	Маловыраженные	Умеренно выраженные	Сильно выраженные
Общая площадь высыпаний	До 2 см ²	От 2 до 5 см ²	Более 5 см ²
Температура тела	Норма	Повышение до 37,2 °С	Повышение более 37,2 °С
Увеличение регионарных лимфатических узлов	Отсутствует	Единичные	Множественные
Парестезии	Отсутствуют	Умеренно выраженные	Сильно выраженные

Данная таблица 1 позволяет показать выраженность клинических симптомов при обострении ХРГИ (боль, зуд, жжение в области высыпаний, общее недомогание, наличие везикул, язв, трещин, выраженность эритемы и отежности, общая площадь высыпаний, повышенная температура тела, увеличение регионарных лимфатических узлов и наличие парестезий) и оценить их по балльной системе [7]. Эффективность терапии рассчитывали как разницу между количеством баллов, набранных в момент обострения — до и после иммунокоррекции. Уменьшение количества набранных баллов у пациентов, обследованных в момент обострения, после проведенной иммунокорригирующей терапии считалось частичным положительным эффектом; отсутствие рецидивов ХРГИ в течение наблюдаемого срока — полным положительным эффектом. Увеличение количества баллов либо отсутствие изменений в балльной оценке рассматривалось как отсутствие позитивной динамики.

Полный клинический эффект (отсутствие рецидивов инфекции) наблюдался у 5 обследованных, частичный положительный эффект (уменьшение частоты, длительности периода обострения, снижение выраженности клинических симптомов ХРГИ) — у 15 пациентов. На основании оценки эффективности иммунокорригирующей терапии были сформированы 2 группы: I — лица с полным и частичным положительным эффектом ($n = 20$), II — пациенты с отсутствием позитивной динамики ($n = 22$). Следует отметить, что различий между группами по полу, возрасту, длительности анамнеза и частоте обострений не выявлено.

Лабораторное иммунологическое обследование проводилось при поступлении пациента в отделение до назначения медикаментозной терапии, а у 10 пациентов и через 10–14 дней после завершения курса иммунокоррекции (непосредственная эффективность терапии). Определяли абсолютное (абс.) и относительное (%) со-

держание популяций и субпопуляций лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлюориметрии [13]; IgA, IgM, IgG в сыворотке крови иммунотурбидиметрически [14]; ЦИК в сыворотке методом преципитации полиэтиленгликолем [15]; поглотительную активность нейтрофилов в реакции фагоцитоза *S. aureus*; супероксид-анион-продуцирующую функцию нейтрофилов в реакции базального и стимулированного *S. aureus* теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТб, НСТс); показатели СРО — диеновые коньюгаты (ДК), сопряженные триены (СТ), основания Шиффа (ОШ) [16].

Контрольную группу составили 40 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 50 лет, которые по данным анкетирования, опроса и лабораторного обследования (общий и биохимический анализ крови) не имели клинико-лабораторных признаков иммунологической недостаточности и обострений сопутствующих заболеваний. Различий по поло-возрастным показателям между контрольной группой и группами больных не выявлено.

Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов ввиду отсутствия согласия данных с нормальным распределением. Результаты выражали в виде Me (25 %; 75 %), где Me — медиана, 25 % — нижний квартиль, 75 % — верхний квартиль. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05. Для оценки клинической информативности показателей применяли метод логистической регрессии. Оценку предсказательной ценности предикторов (маркеров) и выбор их пороговых значений проводили с применением ROC — кривых в программе SPSS, 13.0.

Результаты и обсуждение

Результаты сравнительного анализа параметров липопероксидации и иммунного статуса у пациентов с различным эффектом иммунокорригирующей терапии приведены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2 — Исходные иммунологические показатели у пациентов с различным клиническим эффектом иммуномодулирующей терапии

Показатель, ед. измерения	Контрольная группа, $n = 40$	Пациенты с ХРГИ	
		положительный эффект терапии (I группа, $n = 20$)	отсутствие эффекта терапии (II группа, $n = 22$)
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	5,8 (5,1; 7,0)	5,7 (4,8; 7,3)	4,9 (4,4; 6,6)
Лимфоциты, %	33,5 (26,5; 38,7)	33,5 (27,1; 39,7)	35,2 (29,0; 42,3)
CD3 ⁺ , %	71,3 (66,0; 75,0)	71,2 (67,1; 75,6)	69,7 (67,1; 77,3)
CD3 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	1,23 (1,00; 1,67)	1,35 (1,11; 1,67)	1,37 (1,19; 1,60)
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , %	1,5 (0,8; 2,3)	1,8 (1,2; 2,7)*	3,6 (2,1; 4,4)*
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,03 (0,02; 0,04)	0,03 (0,02; 0,06)*	0,06 (0,03; 0,08)*
CD3 ⁺ 4 ⁺ , %	42,0 (35,4; 46,6)	42,4 (37,9; 46,1)	44,1 (41,4; 47,6)
CD3 ⁺ 4 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,76 (0,61; 0,96)	0,77 (0,62; 1,02)	0,80 (0,70; 1,11)
CD3 ⁺ 8 ⁺ , %	23,6 (20,8; 26,8)	24,0 (20,4; 26,9)	24 (19,8; 26,9)

Окончание таблицы 1

Показатель, ед. измерения	Контрольная группа, n = 40	Пациенты с ХРГИ	
		положительный эффект терапии (I группа, n = 20)	отсутствие эффекта (II группа, n = 22)
CD3 ⁺ 8 ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,43 (0,33; 0,58)	0,44 (0,33; 0,59)	0,44 (0,32; 0,51)
CD3 ⁺ 4 ⁺ 25 ⁺ , %	3,3 (2,3; 4,2)	3,9 (2,7; 5,3)*	5,0 (3,1; 8,4)*
CD3 ⁺ 4 ⁺ 25 ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,04 (0,03; 0,05)	0,06 (0,04; 0,09)*	0,07 (0,05; 0,23)*
CD3 ⁺ 4 ⁺ /CD3 ⁺ 8 ⁺	1,8 (1,4; 2,1)	1,8 (1,4; 2,2)	1,8 (1,5; 2,3)
CD19 ⁺ , %	10,5 (9,1; 12,4)	9,9 (8,1; 11,7)	8,1 (6,7; 9,7)*
CD19 ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,17 (0,15; 0,24)	0,16 (0,13; 0,24)	0,15 (0,11; 0,19)*
CD3 ⁺ 16/56 ⁺ , %	13,4 (8,8; 17,5)	13,4 (10,5; 17,5)	12,5 (10,5; 18,6)
CD3 ⁺ 16/56 ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,22 (0,15; 0,34)	0,24 (0,17; 0,34)	0,25 (0,17; 0,35)
CD3 ⁺ 16/56 ⁺ , %	3,5 (2,5; 5,8)	4,8 (3,2; 6,1)	2,6 (2,0; 3,7)*,**
CD3 ⁺ 16/56 ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,07 (0,05; 0,11)	0,06 (0,04; 0,10)	0,05 (0,04; 0,12)
CD8 ⁺ 16/56 ⁺ , ×10 ⁹ /л	8,0 (4,8; 10,6)	7,9 (5,4; 10,3)	7,6 (5,1; 7,9)
CD8 ⁺ 16/56 ⁺ , %	0,14 (0,07; 0,23)	0,13 (0,09; 0,24)	0,12 (0,09; 0,14)
CD3 ⁺ 8 ⁺ , %	5,5 (3,5; 8,0)	4,9 (3,6; 6,6)	5,7 (3,4; 6,3)
CD3 ⁺ 8 ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,11 (0,06; 0,14)	0,08 (0,06; 0,013)	0,08 (0,06; 0,12)
Ig G, г/л	12,53 (11,27; 14,43)	12,4 (11,0; 14,1)	11,7 (10,0; 13,10)
Ig A, г/л	2,29 (1,70; 3,13)	2,47 (1,83; 2,86)	2,67 (2,23; 2,98)
Ig M г/л	1,69 (1,20; 2,18)	1,59 (1,20; 2,12)	1,23 (1,13; 1,58)*,**
ЦИК, ед.	28 (12; 44)	44 (24; 54)	60 (51; 73)*
ФИ, %	73(68;77)	73 (68; 78)	74 (71; 79)
НСТ б, %	10(8;18)	14 (9; 16)	21 (14; 26)*,**
НСТ с, %	57(48;62)	53 (48; 60)	55 (47; 58)
ИРР, ед.	0,7(0,7;0,8)	0,7 (0,6; 0,9)	0,6 (0,5; 0,7)

* Различие значимо в сравнении с группой здоровых лиц, ** различие значимо в сравнении групп пациентов (p < 0,05)

Как видно из данных таблицы 2, у пациентов с положительным клиническим эффектом исходные показатели иммунограм характеризовались более высоким содержанием CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов (p% = 0,001; p_{абс} = 0,001), CD3⁺4⁺25⁺-клеток (p% = 0,001; p_{абс} = 0,005) по сравнению с контрольными значениями. В то же время у пациентов с отсутствием клинического эффекта иммунокорректирующей терапии (II группа) отмечалось сниженное число В-лимфоцитов (p% = 0,003; p_{абс} = 0,03) и CD3⁺16/56⁺-клеток (p% = 0,02), а также повышенное CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов (p% = 0,001; p_{абс} = 0,003), CD3⁺4⁺25⁺-клеток (p% = 0,01; p_{абс} = 0,03). Кроме этого у пациентов II группы наблюдалась

сниженная концентрация IgM и повышенная базальная кислородпродуцирующая активность нейтрофилов по сравнению с контрольной группой (p = 0,03 и p = 0,010 соответственно).

При сравнительном анализе иммунологических параметров у пациентов II группы по сравнению с I группой выявлено более низкое содержание CD3⁺16/56⁺-клеток (p_{отн} = 0,02) и концентрации Ig M (p = 0,028), при этом наблюдалась повышенная базальная кислородпродуцирующая активности нейтрофилов (НСТ_б) (p = 0,036).

Результаты сравнительного анализа показателей СРО у пациентов с различным клиническим эффектом иммуномодулирующей терапии приведены в таблице 3.

Таблица 3 — Исходные параметры СРО у пациентов с различным клиническим эффектом иммуномодулирующей терапии

Наименование показателя, ед. измерения	Контрольная группа, n = 40	Пациенты с ХРГИ	
		положительный эффект (I группа, n = 15)	отсутствие эффекта (II группа, n = 18)
Пероксидация нейтральных липидов (гептановая фаза)			
ДК плазмы	0,754(0,644;0,820)	0,785(0,651;0,830)	0,830(0,713;0,851)
ДК эритроцитов	0,790(0,675;0,854)	0,706(0,618;0,854)	0,698(0,585;1,041)
СТ плазмы	0,270(0,196;0,302)	0,300(0,232;0,329)	0,329(0,301;0,395)*,**
СТ эритроцитов	0,285(0,260;0,293)	0,301(0,268;0,376) *	0,461(0,314;0,662)*
ОШ плазмы	0,016(0,010;0,020)	0,018(0,012;0,026) *	0,026(0,017;0,035) *
ОШ эритроцитов	0,020(0,010;0,025)	0,023(0,010;0,035)	0,017(0,007;0,029)

Окончание таблицы 3

Наименование показателя, ед. измерения	Контрольная группа, n = 40	Пациенты с ХРГИ	
		положительный эффект (I группа, n = 15)	отсутствие эффекта (II группа, n = 18)
Пероксидация фосфолипидов (изопропанольная фаза)			
ДК плазмы	0,771(0,674;0,832)	0,806(0,679;0,891)	0,889(0,833;0,946)*
ДК эритроцитов	0,698(0,650;0,730)	0,726(0,660;0,899)	0,922(0,846;1,050)*,**
СТ плазмы	0,290(0,236;0,313)	0,315(0,250;0,464)*	0,511(0,431;0,595)*
СТ эритроцитов	0,302(0,277;0,402)	0,402(0,302;0,430)	0,550(0,464;0,768)*,**
ОШ плазмы	0,017(0,012;0,020)	0,020(0,013;0,055)*	0,050(0,025;0,076)*
ОШ эритроцитов	0,018(0,010;0,020)	0,050(0,019;0,118)*	0,112(0,057;0,210)*
Показатели антиоксидантной системы			
Церулоплазмин в плазме, мг/л	231(219;309)	309,5(230;376) *	351,2(332;458)*
Супероксиддисмутаза, ед. активности	16,1(13,0;19,5)	18,5(14,5;21,5)	19,1(14,7;24,1)
Каталаза, мкат/л	81,7(66,5;98,0)	89,0(71,2;129,2)*	132,1(98,5;162,6)*

* Различие значимо в сравнении с группой здоровых лиц; ** различие значимо в сравнении групп пациентов ($p < 0,05$)

Как видно из таблицы 3, у пациентов с положительным эффектом иммунокорректирующей терапии наблюдалось повышение содержания вторичных продуктов (СТ) окисления нейтральных липидов эритроцитов ($p = 0,04$) и фосфолипидов плазмы ($p \leq 0,001$), а также конечных продуктов (ОШ) нейтральных липидов плазмы ($p = 0,017$) и фосфолипидов плазмы и эритроцитов ($p = 0,005$ и $p \leq 0,001$). Также у пациентов I группы наблюдалась активация АОЗ, выражающаяся в повышении концентрации ЦП и каталазы эритроцитов ($p = 0,005$ и $p = 0,010$).

У пациентов II группы наблюдалось повышение содержания первичных продуктов (ДК) окисления фосфолипидов плазмы и эритроцитов ($p = 0,014$ и $p = 0,001$), СТ нейтральных липидов и фосфолипидов плазмы и эритроцитов ($p \leq 0,001$), а также ОШ нейтральных липидов плазмы и фосфолипидов плазмы и эритроцитов ($p \leq 0,01$). Увеличение активности каталазы эритроцитов и ЦП было статистически значимо по сравнению с контрольной группой ($p = 0,024$ и $p = 0,003$).

При сравнительном анализе показателей липопероксидации у пациентов с различным эффектом иммунокорректирующей терапии обнаружено более высокое содержание ДК фосфолипидов эритроцитов, СТ нейтральных липидов плазмы и фосфолипидов эритроцитов у пациентов с отрицательным эффектом лечения ($p = 0,009$; $p = 0,035$ и $p = 0,005$ соответственно). Также наблюдалась тенденция к повышению концентрации ЦП плазмы и активности каталазы эритроцитов у пациентов II группы.

Согласно рекомендациям К. А. Лебедева, эффект иммуномодулирующей терапии должен контролироваться исследованием показателей иммунного статуса в динамике лечения

[2]. Поэтому далее мы провели сравнительный анализ показателей иммунограммы и СРО до начала и через 10–14 дней после завершения курса иммунокоррекции у 10 пациентов с ХРГИ в стадии ремиссии. Группа включала 1 мужчину и 9 женщин (средний возраст 32 года) с давностью заболевания 1–5 лет и частотой обострений более 6 раз в год. При динамичном обследовании пациентов (ремиссия-ремиссия) не было выявлено значимых различий в показателях иммунограммы и СРО между данными первичного и повторного их обследования (критерий Вилкоксона). Это свидетельствует о том, что показатели иммунограмм и СРО не существенно изменяются при иммунокоррекции, и возможно, прогнозирование эффективности может проводиться и для пациентов, ранее принимавших иммуномодулирующие препараты.

Возможность предиктивной значимости параметров иммунограммы и СРО у пациентов с ХРГИ опосредуется вышеописанными различиями данных показателей в группах больных с различным клиническим эффектом иммуномодулирующей терапии.

На следующем этапе работы была проведена оценка клинической информативности показателей и произведен выбор наиболее значимых параметров ПОЛ/АОЗ и иммунограммы при комплексной их оценке. Для решения поставленной задачи мы использовали метод логистической регрессии, который позволяет рассчитать вероятность наступления события в зависимости от значений независимых переменных — предикторов [17]. В качестве независимых переменных использовали показатели липопероксидации и иммунного статуса, а ожидаемым событием рассматривали эффект иммунокорректирующей терапии — положительный

или его отсутствие. Для проведения анализа применяли уравнение регрессии:

$$y = a + b_1 \times x_1 + b_2 \times x_2 + \dots + b_n \times x_n,$$

где: a — константа; b — коэффициенты логистической регрессии для каждой независимой переменной (предиктора); x — значения независимых переменных.

В связи с наличием большого количества переменных мы применили пошаговый метод для решения вопроса, какие из них являются наиболее значимыми в плане прогноза эффек-

тивности терапии и, следовательно, могут быть отобраны для дальнейшего использования в уравнении регрессии. В ходе анализа выявлены статистически значимые в плане прогноза эффективности терапии параметры: $CD3^+16/56^+$ -лимфоциты, СТ фосфолипидов эритроцитов и базальный уровень кислородпродуцирующей активности нейтрофилов (таблица 4). Эти данные согласуются с результатами, приведенными в таблицах 2 и 3, указывающими, что именно эти показатели максимально изменялись у пациентов с различным эффектом иммуномодулирующей терапии.

Таблица 4 — Уровень значимости показателей ПОЛ/АОЗ и параметров иммунограммы в группах пациентов с различным эффектом иммунокорректирующей терапии

Наименование показателя	Уровень значимости различий между группами
НСТ ₆	0,006
СТ фосфолипидов эритроцитов	0,009
$CD3^+16/56^+$ -лимфоциты	0,010
ДК фосфолипидов эритроцитов	0,010
Ig M	0,026
СТ нейтральных липидов плазмы	0,035

Дальнейший анализ мы проводили только по этим значимым параметрам при отдельном и комплексном их применении. Рассчитывали число правильно спрогнозированных исходов иммунокорректирующей терапии (истинные результаты) и неправильных прогнозов (ложные результаты) у пациентов по группам (группа 1 —

положительный эффект, группа II — отрицательный). В результате выявлено, что после добавления каждого предиктора к предыдущему (от шага 1 до шага 3) происходило возрастание процента верных прогнозов отдельно по группам и, особенно, по выборке в целом (таблица 5).

Таблица 5 — Клиническая информативность предикторов при отдельном и совместном их применении для прогноза терапии

Шаг	Спрогнозировано эффектов по группам		
	истинные результаты	ложные результаты	процент верных показателей (%)
Шаг 1 ($CD3^+16/56^+$)			
Группа 1 (n = 15)	9	6	60
Группа 2 (n = 18)	14	4	77,8
Суммарный процентный показатель			69,7
Шаг 2 ($CD3^+16/56^+$, СТ фосфолипидов эритроцитов)			
Группа 1 (n = 15)	13	2	86,7
Группа 2 (n = 18)	14	4	77,8
Суммарный процентный показатель			81,8
Шаг 3 ($CD3^+16/56^+$, СТ фосфолипидов эритроцитов, НСТ ₆)			
Группа 1 (n = 15)	13	2	86,7
Группа 2 (n = 18)	15	3	83,3
Суммарный процентный показатель			84,8

Примечание. Шаг — последовательное увеличение числа применяемых предикторов (от 1 до 3)

Таким образом, при комплексном использовании выбранных предикторов информативность модели существенно возрастала. При этом доля корректных прогнозов для выборки в целом равна 84,8 %. В нашем случае мера определенности увеличивалась с добавлением

каждого предиктора ($CD3^+16/56^+$, СТ фосфолипидов эритроцитов, НСТ₆), а при комплексном их использовании от значения 0,697 приближалась к 1, составляла 0,848 (или 84,8 %), что дополнительно отражало увеличение информативности модели.

Таким образом, как показал логистический анализ, содержание $CD3^+16/56^+$ -лимфоцитов, СТ фосфолипидов эритроцитов, уровень НСТ₆ в плазме у пациентов с ХРГИ можно использовать в качестве предикторов эффективности иммунокорригирующей терапии.

Для применения выбранных маркеров в клинической практике необходимо провести анализ чувствительности и специфичности. Для этого мы использовали построение ROC-кривых в программе, 13.0. Под чувствительностью теста мы подразумевали долю правильных прогнозов отсутствия эффективности лечения у тех пациентов, у которых по полученным значениям предикторов предполагалось наличие отрицательного эффекта терапии. Эта величина в нашем случае характеризовала способность теста как можно точнее отбирать пациентов с сомнительным прогнозом эффективности иммуномодулирующей терапии. Под специфичностью теста мы подразумевали долю правильных прогнозов успешных эффектов лечения у тех пациентов, у которых по полученным значениям предикторов предполагалось наличие положительного результата терапии. Эта величина характеризовала способность теста обнаруживать исключительно па-

циентов с сомнительным наличием отрицательного эффекта терапии.

Исследуемую выборку анализировали в зависимости от эффекта проведенной иммунокорригирующей терапии. Для каждого значения порога отсечения по показателям $CD3^+16/56^+$, СТ фосфолипидов эритроцитов, НСТ₆ рассчитывали значения чувствительности и специфичности. График зависимости (кривая ROC) чувствительности и комплементарного значения специфичности строили следующим образом: по оси Y откладывалось значение чувствительности, по оси X — 1-специфичности. Графики дополняли прямой $y = x$, наклоненной под углом 45 градусов (диагональной линией), которая, как известно, необходима для обозначения нулевой степени прогнозирования, то есть полной неразличимости (в нашем случае группы I и группы II).

Далее для определения предсказательной способности модели мы оценили, насколько близко полученная для каждого из предикторов кривая ROC расположена к левому верхнему углу графика (он соответствует 100 % правильно спрогнозированных исходов для обеих групп пациентов и 0 % неправильных прогнозов). На рисунке 1 изображены ROC-кривые для $CD3^+16/56^+$, СТ фосфолипидов эритроцитов, НСТ₆.

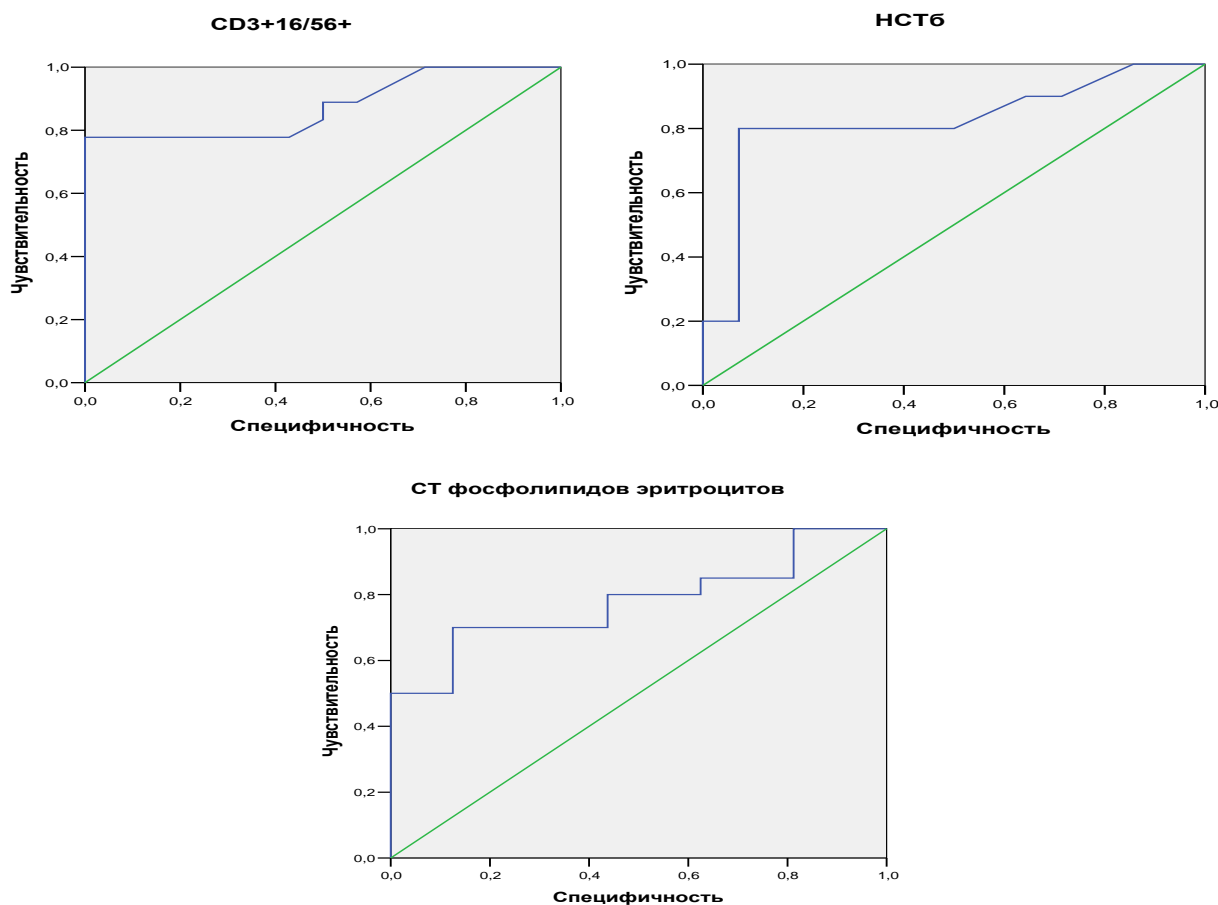


Рисунок 1 — ROC-кривые для $CD3^+16/56^+$, СТ фосфолипидов эритроцитов, НСТ₆. По оси Y — значения чувствительности (в %/100), по оси X — 1-специфичности (в %/100). Прямая $y = x$ (диагональная линия) соответствует полной неразличимости 2 групп пациентов или нулевой степени прогнозирования

Для числового выражения характеристик ROC-кривых мы использовали оценку площади под кривой, которая обозначается как AUC (Area Under Curve), и для теста с нулевой степенью прогнозирования равна 0,5, а для случая с максимальной степе-

ню прогнозирования – 1 [18]. Считается, что чем выше показатель AUC, тем лучшей прогностической силой обладает модель [19]. В таблице 6 приведены числовые значения и доверительный интервал для AUC по каждому из предикторов.

Таблица 6 — Значения площади под ROC-кривыми (AUC) для каждого из анализируемых предикторов

Параметр	AUC	Доверительный интервал (ДИ)	
		ДИ (-95 %)	ДИ (+95 %)
CD3 ⁺ 16/56 ⁺ -клетки	0,875	0,751	0,983
СТ фосфолипидов эритроцитов	0,821	0,670	0,973
НСТ ₆	0,778	0,625	0,932

Согласно экспертной шкале значений площади под ROC-кривой [19], из таблицы 6 следует, что наибольшую предсказательную ценность и отличное качество как предиктор имеет содержание CD3⁺16/56⁺-клеток (AUC = 0,875). Значение AUC для СТ равно 0,821, что соответствует очень хорошему качеству, и AUC для НСТ₆ достигает 0,778 — это хорошее качество.

Далее мы определили пороговые значения предикторов эффективности терапии, которые

рассчитывали, исходя из точки оптимального баланса специфичности и чувствительности используемого лабораторного теста. Установлено, что оптимальным пороговым значением для CD3⁺16/56⁺-лимфоцитов как предиктора эффективности терапии является 2,7 % (72 % чувствительность и 69 % специфичность), для НСТ₆ — 17 % (79 % чувствительность и 72 % специфичность) и для СТ — 0,460 е.и.о. (69 % чувствительность и 67 % специфичность) (рисунки 2–4).

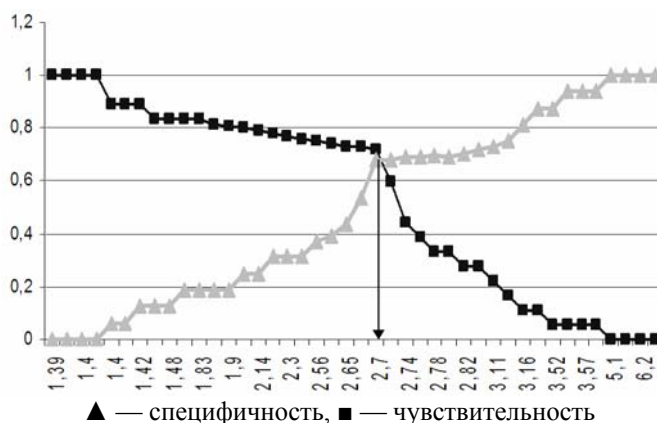


Рисунок 2 — Точка баланса между чувствительностью и специфичностью и пороговое значение содержания CD3⁺16/56⁺-лимфоцитов

По оси Y отложены значения чувствительности и специфичности, выраженные в %/100. По оси X — содержание CD3⁺16/56⁺-лимфоцитов в %. Пороговое значение — точка пересечения кривых (баланс между чувствительностью и специфичностью)

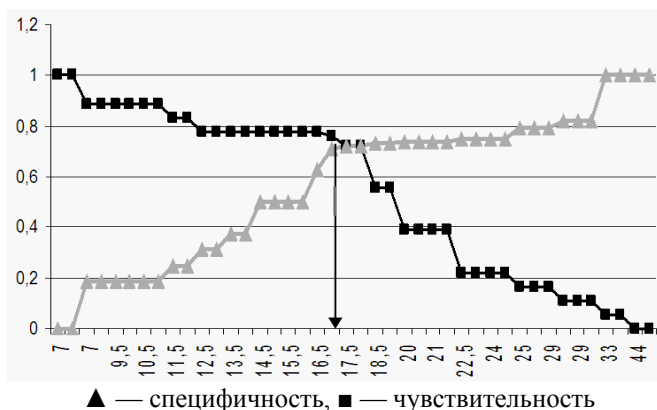
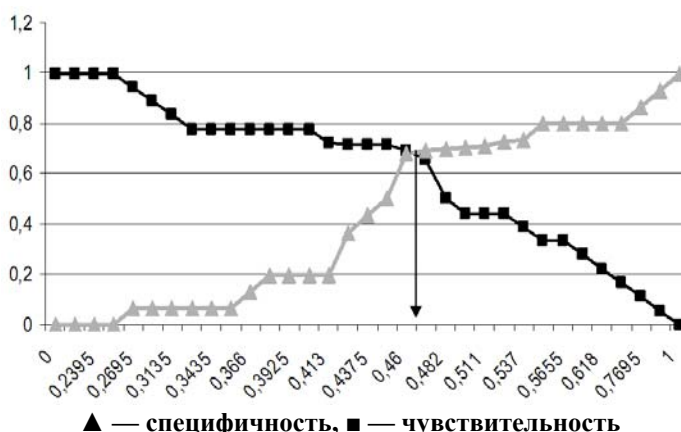


Рисунок 3 — Точка баланса между чувствительностью и специфичностью и пороговое значение содержания НСТ₆

По оси Y отложены значения чувствительности и специфичности, выраженные в %/100. По оси X — содержание НСТ₆ в %. Пороговое значение — точка пересечения кривых (баланс между чувствительностью и специфичностью)



▲ — специфичность, ■ — чувствительность
Рисунок 4 — Точка баланса между чувствительностью и специфичностью и пороговое значение содержания СТ фосфолипидов эритроцитов
 По оси Y отложены значения чувствительности и специфичности, выраженные в %/100.
 По оси X — содержание СТ фосфолипидов эритроцитов в е.и.о. Пороговое значение — точка пересечения кривых (баланс между чувствительностью и специфичностью)

При этом в случае значений HCT_6 и СТ фосфолипидов эритроцитов ниже, а $CD3^+16/56^+$ -лимфоцитов выше пороговых прогнозируется положительный эффект иммунокорригирующей терапии. При уровне показателей HCT_6 и СТ фосфолипидов эритроцитов выше, а $CD3^+16/56^+$ -лимфоцитов ниже пороговых — отсутствие эффекта иммуномодулирующей терапии.

В клинической практике может возникнуть ситуация, когда изменение предложенных нами маркеров носит разнонаправленный характер. Для подобных случаев мы рассчитали параметры, необходимые для построения уравнения регрессии: константу и коэффициент логистической регрессии, а также проверили их значимость (таблица 7).

Таблица 7 — Результаты расчета коэффициентов логистической регрессии

Параметр	b	Уровень значимости
$CD3^+16/56^+$	-0,708	0,010
HCT_6	0,213	0,006
СТ	9,998	0,009
Константа	-4,769	0,008

Примечание. b — коэффициент логистической регрессии

Как видно из данных таблицы 7, получились высоко значимые коэффициенты, и при комплексном использовании установленных предикторов константа а составляет -4,769, коэффициенты логистической регрессии равны (-)0,708, 0,213, 9,998 для $CD3^+16/56^+$ -клеток, HCT_6 и СТ соответственно. Рассчитанные коэффициенты можно использовать в уравнении логистической регрессии, приведенном нами ранее.

В результате формула приобрела следующий вид:

$$y = -4,769 - (-0,708 \times CD3^+16/56^+) - 0,213 \times HCT_6 - 9,998 \times CT$$

Далее вероятность наступления события (P) рассчитывали по формуле:

$$P = 1 / (1 + e^{-y}),$$

где: e — основания натуральных логарифмов (2,71).

При $P < 0,5$ — прогнозировали отрицательный эффект терапии, $P > 0,5$ — положительный результат лечения.

После установления возможности использовать вышеописанные предикторы для прогноза эффективности иммунокоррекции мы на базе отделения иммунопатологии и аллергологии ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» испытали эффективность разработанной модели. Для этого было отобрано 17 пациентов, которые прошли полное лабораторно-иммунологическое обследование накануне иммунокоррекции. После оценки результатов лабораторного обследования мы провели предположительный прогноз эффективности терапии (ликопидом или полиоксидонием). В результате у 9 пациентов уровень предиктивных показателей был выше рассчитанных нами пороговых значений по содержанию $CD3^+16/56^+$ -лимфоцитов и ниже — по уровню HCT_6 и СТ, что позволило нам предположить положительный эффект иммунокоррекции у данных лиц. У 4 пациентов значения предиктивных параметров относительно пороговых величин были изменены разнонаправленно.

но, что потребовало использовать адаптированное уравнение регрессии. По его результатам у 3 пациентов предположили положительный эффект и у 1 — отсутствие позитивного влияния иммунокоррекции. Однако у 4 пациентов значение $CD3^+16/56^+$ -лимфоцитов оказалось ниже пороговых, а содержание НСТ₆ и СТ — выше, что позволило нам предположить отсутствие положительного эффекта иммуномодулирующей терапии. В результате у 12 пациентов по лабораторным предикторам прогнозировался положительный эффект иммуномодулирующей терапии, а у 5 — его отсутствие. Клиническая эффективность терапии, которая была проведена через 6 месяцев, показала положительный эффект иммуномодуляторов у 10 пациентов (из 12 спрогнозированных нами), а отсутствие позитивной динамики — у 7 обследованных лиц. Следовательно, результаты проверки разработанной модели показали высокую работоспособность (89 %) используемых предикторов в оценке эффективности иммунокоррекции.

Таким образом, проведенный анализ показал возможность использования показателей $CD3^+16/56^+$ -лимфоцитов, НСТ₆ и СТ фосфолипидной фракции эритроцитов как предикторов эффективности иммунокорректирующей терапии (ликопидом или полиоксидонием) у пациентов с ХРГИ.

Выводы

1. В прогнозировании эффективности иммуномодулирующего лечения ХРГИ предиктивную значимость имеют следующие параметры липопероксидации: вторичные продукты окисления фосфолипидов эритроцитов (СТ э/и), показатели иммунограммы (относительное количество $CD3^+16/56^+$ -лимфоцитов и базальный НСТ-тест). Исходными лабораторными признаками благоприятного прогноза иммуномодулирующего лечения являются нормальные значения СТ э/и, НСТ₆ и содержание $CD3^+16/56^+$ -клеток. Признаками неблагоприятного прогноза эффективности лечения являются повышенное содержание СТ э/и, НСТ₆ и сниженное количество $CD3^+16/56^+$ -лимфоцитов.

2. Определены оптимальные пороговые значения для лабораторных предикторов эффективности иммунокорректирующей терапии: относительное содержание $CD3^+16/56^+$ -лимфоцитов — 2,7 % (72 % чувствительность и 69 % специфичность), для НСТ₆ — 17 % (79 % чувствительность и 72 % специфичность) и для СТ — 0,460 е.и.о. (69 % чувствительность и 67 % специфичность). В случае значений НСТ₆ и СТ фосфолипидов эритроцитов ниже, а $CD3^+16/56^+$ -лимфоцитов выше пороговых прогнозируется положительный эффект иммунокорректирующей терапии. При уровне показателей НСТ₆ и СТ

фосфолипидов эритроцитов выше, а $CD3^+16/56^+$ -лимфоцитов ниже пороговых — отсутствие эффекта иммуномодулирующей терапии. При одновременном использовании вышеописанных предикторов доля корректных прогнозов составляет 85 %.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Особенности иммунитета больных с хроническими рецидивирующими инфекциями / О. И. Желтова [и др.] // Иммунология. — 2011. — № 4. — С. 205–209.
2. Дидковский, Н. А. Герпетическая инфекция тяжелого течения / Н. А. Дидковский, И. К. Малашенкова // Терапевтический архив. — 2007. — № 11. — С. 52–57.
3. Исаков, В. А. Герпесвирусная инфекция: рекомендации для врачей / В. А. Исаков, С. Б. Рыбалкин, М. Г. Романцов. — СПб., 2006. — С. 6–32.
4. Лебедев, К. А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение) / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. — М.: Медицинская книга, 2003. — 443с.
5. Хаитов, Р. М. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. — 1999. — № 1. — С. 14–17.
6. Полиоксидоний — препарат нового поколения иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия / Р. В. Петров [и др.] // Иммунология. — 2000. — № 5. — С. 24–28.
7. Шперлинг, Н. В. Клинико-иммунологическая особенность и рациональная терапия рецидивирующего генитального герпеса / Н. В. Шперлинг // Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «ГЕРПЕС». — 2008. — № 2 — С. 21–26.
8. Баскакова, Д. В. Клинико-эпидемиологические характеристики заболеваний, вызываемых вирусом простого герпеса / Д. В. Баскакова, А. А. Халдин, Н. И. Брико // Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «ГЕРПЕС». — 2006. — № 2 — С. 26–30.
9. Новикова, И. А. Субпопуляционный состав лимфоцитов у больных герпетической инфекцией тяжелого течения / И. А. Новикова, М. В. Злотникова // Медицинская иммунология. — 2010. — Т. 4–5. — С. 330–336.
10. Новикова, И. А. Иммунный и оксидантный статус у больных рецидивирующей герпетической инфекцией тяжелого течения / И. А. Новикова, М. В. Злотникова // Вестник гематологии. — 2010. — Т. 6, № 1. — С. 53–54.
11. Новикова, И. А. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных с тяжелой формой герпетической инфекции / И. А. Новикова, М. В. Злотникова // Клиническая лабораторная диагностика. — 2011. — № 4. — С. 16–19.
12. Novikova, I. Ceruloplasmin plasma levels in patients with severe forms of herpes infection / I. Novikova, M. Zlotnikova // Biomedical Papers. — 2011. — Vol. 155, № 4. — P. 247–252.
13. Loken, M. R. Flow cytometry as an analytical and preparative tool in immunology / M. R. Loken, A. M. Stall / J. Immunol. Methods. — 1982. — Vol. 50. — P. 85.
14. Immunoglobulin M (IgM), Turbidimetry — Instruction to use // BioSystems S. A. products applications [Electronic resource]. — 2010. — Mode of access: <http://www.biosystems-sa.com/corpdocs/downer.aspx?arxiu=31072i.PDF&tipus=1>. — Date of access: 11.08.2010.
15. Комплексная лабораторная оценка иммунного статуса: учебно-методическое пособие для практических занятий с врачами клин. лаб. диагностики / И. А. Новикова [и др.]. — Витебск, 2003. — 39 с.
16. Волчегорский, И. А. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И. А. Волчегорский, А. Г. Наумов // Вопр. мед. химии. — 1989. — Т. 35, № 1. — С. 127–130.
17. Hilbe, J. M. Logistic Regression Models / J. M. Hilbe. — 2nd printing. — USA: Chapman & Hall/CRC Press, 2009. — 656 p.
18. Davis, J. The Relationship between precision-recall and ROC-curves / J. Davis, M. Goadrich // Proceedings of the 23rd International Conference on Machine Learning, Pittsburgh, PA. — 2006. — Vol. 148. — P. 233–240.
19. Hajian-Tilaki, K. O. A comparison of parametric and approaches to ROC-analysis of quantitative diagnostic tests / K. O. Hajian-Tilaki, J. A. Hanley // Medical Decision Making. — 1997. — Vol. 1, № 17. — P. 94–102.