

Таким образом, большинство штаммов редко выявляемых сероваров сальмонелл, выделенных от людей, содержали плазмиды. Более того, штаммы сальмонелл оказались в значительной степени гетерогенными по составу плазмид. Внутри серовара штаммы дифференцированы на плазмидовары, содержащие индивидуальные для каждого серовара наборы плазмид. Дифференциация штаммов сальмонелл внутри сероваров по их биохимическим особенностям оказалась менее эффективной, поскольку штаммы одного плазмидовара всегда проявляют однотипные биохимические свойства. В связи с тем, что большинство штаммов сальмонелл оказались чувствительными к антибактериальным препаратам, антибиотикограмма не может быть использована для внутривидового типирования микроба. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности плазмидного анализа для внутривидового типирования редко выявляемых сероваров сальмонелл в процессе длительного централизованного микробиологического мониторинга при сальмонеллезах.

Выводы

1. Большинство штаммов всех сероваров сальмонелл содержат плазмиды. Штаммы всех сероваров микроба высокогетерогенны по плазмидным харак-

теристикам. Это позволяет разделить штаммы всех сероваров микроба на плазмидовары.

2. Фенотипические методы, такие как определение биотипа и антибиотикограмма, не могут быть использованы для внутривидового типирования редко выявляемых сальмонелл.

3. Плазмидный анализ является эффективным методом для длительного централизованного микробиологического мониторинга при сальмонеллезной инфекции.

Л и т е р а т у р а

1. Ковальчук Н.И., Шубин Ф.Н., Хорошко В.А. и др. // Журн. микробиол. 1997. №5. С. 88-91.
2. Шубин Ф.Н., Китаев В.М., Ревина Г.В. и др. // Экология патогенных бактерий. Новосибирск, 1994. С. 75-88.
3. Шубин Ф.Н., Ковальчук Н.И., Кузнецова Н.А. и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2002. №1. С. 36-40.
4. Chiu C.-H., Su L.-H., Chu C. // Clin. Microbiol. Rev. 2004. Vol. 17, № 2. P. 311-322.
5. Kado C.I., Liu S.T. // J. Bacteriol. 1981. Vol. 145, №3. P. 1365-1373.
6. Rychlik I., Svestkova A., Karpiskova R. // Vet. Microbiol. 2000. Vol. 74. P. 217-225.
7. Suh D.K., Song J.C. // J. Vet. Sci. 2006. Vol. 7, №1. P. 37-41.



УДК 616.98 : 612.017.1

А.В. Кузнецова, И.П. Кольцов, С.С. Рудь

ПРОСПЕКТИВНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ ИММУННОГО СТАТУСА

Государственное учреждение здравоохранения "Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями" министерства здравоохранения Хабаровского края; Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

На сегодняшний день актуальным вопросом ведения пациентов с хронической HCV-инфекцией, получающих специфическую этиопатогенетическую терапию, является своевременное принятие решения о назначении, а также продолжении или прекращении лечения на основании предикторов эффективности [1, 2, 8, 11].

Существующие рекомендации по использованию в качестве предиктора эффективности лечения феномена негативации ПЦР через 3 мес. после начала терапии не могут быть полностью экстраполированы для ведения сложных категорий пациентов, к которым, безусловно, относятся потребители наркоти-

ков и лица, инфицированные 1 генотипом вируса [3, 4, 7, 9].

Целью данной работы явилось определение роли показателей иммунного статуса в качестве предикторов эффективности комбинированной терапии пациентов с хронической HCV-инфекцией.

Материалы и методы

В ходе исследования было проведено изучение показателей иммунного статуса у 114 пациентов, получавших терапию, связанную с хронической HCV-инфекцией, из них 63 (55,26±4,6%) – ВИЧ-негативные потребители наркотиков и 51 пациент (44,74±4,6%), инфицированный HCV ненаркотическим путем. Для проведения анализа все получившие терапию были разделены на две группы: 1) группа наблюдения, 2) группа сравнения. Группы формировались с учетом обязательного для исследований принципа рандомизации.

Терапию проводили с использованием препаратов рекомбинантного интерферона (Роферон-А, производство “Хоффман Ля Рош”, Швейцария) и нуклеозидного аналога (Рибавирин (Копегус), производство “Хоффман Ля Рош”, Швейцария), полученного в рамках многоцентровой открытой программы по изучению безопасности и переносимости комбинированной терапии Рофероном-А и Рибавирином у больных хроническим гепатитом С (протокол ML 16709). Роферон-А назначали в дозе 3 млн МЕ, п/к, 3 раза в нед. (n=74); Рибавирин от 0,8 до 1,2 г/сут в зависимости от генотипа вируса и массы тела пациента. Общая длительность лечения составляла от 24 до 48 нед.

Группу сравнения составили пациенты, получившие курс монотерапии Рофероном-А в дозе 3 млн МЕ 3 раза в нед. на протяжении от 24 до 48 нед. – 40 чел. Группу контроля составили 127 пациентов, которым терапия не была назначена.

Исследования иммунного статуса проводили до начала лечения; на 4, 12, 24 и 48 нед. терапии, а также на 4, 12 и 24 нед. периода наблюдения с использованием методов: лазерной цитометрии в потоке на аппарате “FAC-Scalibur” с помощью готовых наборов двухцветных реагентов SimulTest IMK-lymphocyte производства компании “Becton Dickinson”, США; радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини с использованием моноспецифических сывороток; количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) выявляли методом преципитации в полиэтиленгликоле (ПЭГ-6000), фагоцитарную активность нейтрофилов определяли со штаммом бактерий *Staphylococcus aureus* P-209. Анализ структуры ИК проводился по авторской методике, на которую было получено удостоверение о рационализаторском предложении №1977.

Прогностическую ценность признаков и их информативность определяли в группе наблюдения в соответствии с достигнутым результатом терапии.

Диагностические коэффициенты (ДК) вычислялись по формуле Байеса:

$$ДК = 10 \lg(P_K/P_6),$$

где P_K – частота симптома у больных с положительным эффектом терапии, P_6 – частота симптома у больных, для которых терапия оказалась неэффективной.

Резюме

Целью данной работы явилось определение роли показателей иммунного статуса в качестве предикторов эффективности комбинированной терапии пациентов с хронической HCV-инфекцией.

В ходе исследования было проведено изучение показателей иммунного статуса у 114 пациентов, получавших терапию, связанную с хронической HCV-инфекцией, из них 63 (55,26±4,6%) ВИЧ-негативных потребителей наркотиков и 51 пациент (44,74±4,6%), инфицированный HCV ненаркотическим путем. Для проведения анализа все получившие терапию были разделены на 2 группы: 1) группа наблюдения, 2) группа сравнения. Группы формировались с учетом обязательного, для исследований принципа рандомизации.

В ходе исследования было показано, что нарушения иммунитета, лежащие в основе патогенеза хронической HCV-инфекции, оказывали значимое влияние на течение заболевания и эффективность проводимого лечения.

Дополнительное изучение динамики показателей иммунитета в процессе терапии и сопоставление полученных данных с достигнутыми результатами лечения позволило выявить нам ряд предикторов, обладающих проспективной предсказательной ценностью.

A.V. Kuznetsova, I.P. Koltsov, S.S. Rud

PROSPECTIVE PROGNOSIS OF THERAPY EFFICACY OF CHRONIC HCV INFECTION BASED ON IMMUNE STATUS INDEXES

Far East State Medical University,
AIDS prevention Centre, Khabarovsk

Summary

The goal of the work was to determine the role of immune status indexes as predictors of combined therapy efficacy in patients with chronic HCV infection.

During the research immune status indexes have been studied in 114 patients receiving therapy for chronic HCV infections, among them there were 63 (55,26±4,6%) HIV negative drug addicts and 51 patients (44,74±4,6%) infected by HCV by non drug usage. To analyze the findings all patients receiving therapy were divided into two groups: 1) the control group, 2) the experimental group. The groups were formed at random.

The study has showed that immune impairment lying at the base of chronic HCV infection pathogenesis plays an important role in the disease course and effects on the efficacy of the treatment.

Further studies of immune indexes dynamics in the process of therapy and comparison of the received data with the results of the treatment have allowed us to detect a number of predictors, possessing prospective prognostic value.

Информативность (J) симптоматики вычислялась по формуле:

$$J = 10 \lg(P_K/P_6) \times 0,5 \times (P_K/P_6).$$

Результаты и обсуждение

В ходе исследования было показано, что нарушения иммунитета, лежащие в основе патогенеза хронической HCV-инфекции, оказывали значимое влияние на течение заболевания и эффективность проводимого лечения [5, 10].

Эффективность терапии у больных хроническим гепатитом С, диагностические коэффициенты, информативность показателей

Показатель	Нормативные значения	J	ДК
Лейкоциты	$>4,3 \times 10^9/\text{л}$	0,23	-3,4
	$\leq 4,3 \times 10^9/\text{л}$	0,08	+0,75
Лимфоциты	$>45\%$	0,13	+3,3
	$\leq 45\%$	0,01	-0,39
CD-3*	$>55\%$	1,28	+8,0
	$\leq 55\%$	0,29	-1,8
CD-4*	$>500 \times 10^3/\text{л}$	1,9	+12,1
	$\leq 500 \times 10^3/\text{л}$	6,7	-14,9
CD-8*	$>650 \times 10^3/\text{л}$	1,9	+12,2
	$\leq 650 \times 10^3/\text{л}$	3,2	-6,7
ИРИ	$>1,0$	0,09	+1,27
	$\leq 1,0$	0,1	-1,35
CD-16*	$>20\%$	1,31	+8,2
	$\leq 20\%$	0,27	-1,76
CD-19*	$>19\%$	1,5	-5,28
	$\leq 19\%$	2,8	+6,25
CD-25*	$>7,5\%$	0,1	+1,3
	$\leq 7,5\%$	0,94	-6,9
HLA-DR	$>20\%$	0,09	+1,1
	$\leq 20\%$	0,61	-4,63
CD-95*	$>20\%$	1,04	-5,6
	$\leq 20\%$	0,63	+3,0
CD-95/CD-25*	$>2,5$	1,29	-8,3
	$\leq 2,5$	1,08	+4,1
CD-95/HLA-DR	$>1,0$	0,41	-3,9
	$\leq 1,0$	0,09	+1,3-
E-РОК*	$>65\%$	1,2	+5,4
	$\leq 65\%$	1,52	-7,7
E-РОК _{т.р}	$>47\%$	0,12	+1,9
	$\leq 47\%$	0,05	-0,85
E-РОК _{т.ч}	$>18\%$	0,38	-3,6
	$\leq 18\%$	0,05	+1,2
IgM	$>1,65 \text{ г/л}$	0,04	-2,4
	$\leq 1,65 \text{ г/л}$	0,002	+0,13
IgA*	$>2,25 \text{ г/л}$	3,2	-8,8
	$\leq 2,25 \text{ г/л}$	0,7	+3,45
IgG	$>15,4 \text{ г/л}$	0,22	-2,4
	$\leq 15,4 \text{ г/л}$	0,11	+1,26
IgE*	$>25 \text{ МЕ/л}$	0,08	-2,43
	$\leq 25 \text{ МЕ/л}$	0,01	+0,29
ЦИК*	$>52 \text{ у.е.}$	1,93	-13
	$\leq 52 \text{ у.е.}$	0,1	+0,92
Соотношение ЦИК, содержащих IgG/Ig M*	$>4,5 \text{ у.е.}$	0,68	+5,88
	$\leq 4,5 \text{ у.е.}$	0,14	-1,2
ФАН	>90	0,08	+1,1
	≤ 90	0,09	-1,36

Примечание. * – Отмечены наиболее информативные для диагностики показатели.

Дополнительное изучение динамики показателей иммунитета в процессе терапии и сопоставление полученных данных с достигнутыми результатами лечения позволили нам выявить ряд предикторов, обладающих проспективной предсказательной ценностью.

Основываясь на теории иммуопродованности патогенеза развития и прогрессирования хронической HCV-инфекции [3, 6, 11, 12], в качестве сигнальных признаков использовались уровень и характер изменений отдельных параметров иммунитета в сопоставлении с данными об эффективности проведенного лечения.

Алгоритм использования показателей иммунного статуса в качестве дополнительных критериев выбора схемы и определения эффективности терапии

Критерии	Диагностический коэффициент	
Основные параметры иммунограммы		
CD-3	$>55\%$	+8,0
	$\leq 55\%$	-1,8
CD-4	$>500 \times 10^3/\text{л}$	+12,1
	$\leq 500 \times 10^3/\text{л}$	-14,9
CD-8	$>650 \times 10^3/\text{л}$	+12,2
	$\leq 650 \times 10^3/\text{л}$	-6,7
CD-16	$>20\%$	+8,2
	$\leq 20\%$	-1,76
CD-19	$>19\%$	-5,28
	$\leq 19\%$	+6,25
IgA	$>2,25 \text{ г/л}$	-8,8
	$\leq 2,25 \text{ г/л}$	+3,45
ЦИК	52 у.е.	-13
	$\leq 52 \text{ у.е.}$	+0,92
Соотношение ЦИК содержащих IgG/Ig M	$>4,5 \text{ у.е.}$	+5,88
	$\leq 4,5 \text{ у.е.}$	-1,2

Анализировались те показатели иммунного статуса, в отношении которых были выявлены наиболее существенные различия данных между пациентами, ответившими и не ответившими на проведенную терапию. Результаты представлены в табл. 1.

Наибольшую диагностическую значимость имеют те показатели, у которых значение суммарной информативности признака больше 1.

Таким образом, согласно данным табл. 1, для использования в качестве дополнительных критериев выбора схемы лечения и прогнозирования его эффективности достаточно определения и интерпретации всего нескольких показателей иммунного статуса, что широко доступно в клинической практике и весьма важно для практикующего врача. При этом может быть применен следующий алгоритм.

А. Подсчет суммарного диагностического коэффициента по предлагаемой табл. 2.

Б. Оценка суммарного диагностического коэффициента:

– если суммарный диагностический коэффициент (ДК) более или равен +13, то имеются благоприятные проспективные критерии терапии. Стандартная монотерапия рекомбинантным интерфероном эффективна;

– если ДК менее или равен -13, то проспективные критерии терапии менее благоприятны, следует рассмотреть вопрос о комбинированной терапии;

– ДК в интервале от -13 и до +13 не позволяет вынести определенного заключения и требует уточнения.

В. Окончательно решение о перспективах и схемах терапии принимается после определения генотипа HCV. Кроме того, в некоторых случаях целесообразно определить “вирусную нагрузку”.

Проведение перспективного прогнозирования эффективности терапии хронической HCV-инфекции среди пациентов контрольной группы при учете показателей основных параметров иммунограммы подтвердило, что предварительное заключение о достижении полного стойкого эффекта терапии было правильным

в 59,65% случаев; в 5,26% — ошибочным и в 35,09% — сомнительным. На общей массе больных результаты были следующими: 64,91% — правильное заключение; 7,89% — ложное и 27,20% — сомнительное.

При дополнительном анализе параметров, характеризующих клеточную активацию, адгезию и апоптоз, предикторы эффективности совпали с достигнутым ответом на лечение у 79,82% пациентов.

Отрицательные прогностические критерии достоверно чаще (86,18% случаев) выявлялись у пациентов, инфицированных 1b генотипом HCV.

Использование предлагаемого алгоритма позволяет уже на этапе оценки результатов стандартного иммунологического обследования пациента, основываясь на сочетании недостаточности клеточных факторов и избыточности гуморального звена, высказаться о предполагаемой результативности терапии, а также о клинике — экономической предпочтительности использования той или иной схемы терапии.

Дополнительное диагностическое значение имели: снижение уровня CD-25 лимфоцитов; повышение концентрации CD-95 клеток, а также рост коэффициента CD-25/CD-95.

Изучение значений и динамики основных параметров иммунного статуса возможно и без использования дорогостоящего оборудования, путем подсчета клеток, несущих тот или иной рецептор, в световом микроскопе при использовании доступного для любой клинико-диагностической лаборатории метода детекции клеточных рецепторов с помощью моноклональных антител, меченных пероксидазой хрена, что является существенным преимуществом перед молекулярно-биологическими методиками.

Выводы

1. Проверка выработанного алгоритма показала его довольно высокую значимость для проведения про-

спективной диагностики эффективности специфической терапии у пациентов с хронической HCV-инфекцией.

2. Предложенный нами алгоритм можно рекомендовать для выбора схемы и прогнозирования эффективности лечения хронической HCV-инфекции.

Л и т е р а т у р а

1. Балоян М.С., Михайлов М.М. // Энциклопедический словарь. Изд. 2-е. М., 1999.

2. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. и др. Гепатология сегодня: Мат-лы V Рос. конф. 6-7 марта 2000 г. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2000. №1. С. 9.

3. Игнатова Т.М., Крель П.Е., Апросина З.Г. и др. Гепатология сегодня: Мат-лы V Рос. конф. 6-7 марта 2000 г. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2000. Т. 10, №1. Прил. №9. С. 9.

4. Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Зотина М.М. и др. // Тер. архив. 1995. №11. С. 5-7.

5. Львов Д.К. // Журн. микробиол. 1997. №1. С. 70-77.

6. Львов Д.К. // Вопр. вирусол. 1998. №2. С. 54-58.

7. Никитин И.Р. Клиника, диагностика и этиопатогенетическое лечение хронического HCV-гепатита: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000.

8. Подымова С.Д. Болезни печени: Рук-во для врачей. Изд. 3-е. М., 1998.

9. Серов В.В., Апросина З.Г. Иммунопатология вирусного гепатита.

10. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. Изд. 2-е. СПб., 1998.

11. Соринсон С.Н., Селиванова Н.А., Корочкина О.В. и др. // Архив патол. 1992. №1. С. 19-24.

12. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей / Пер. с англ. М., 1999.

