

24. Frelih, G. (1960). Teorija dijelektrikov [Teorija dijelektrikov]. Moscow: Izd-vo IL, 251.
25. Cook, H. F. (1951). Dielectric Behaviour of Human Blood at Microwave Frequencies. *Nature*, 168 (4267), 247–248. doi: 10.1038/168247a0
26. Tiffert, T., Lew, V. L., Ginsburg, H., Krugliak, M., Croisille, L., Mohandas, N. (2005). The hydration state of human red blood cells and their susceptibility to invasion by *Plasmodium falciparum*. *Blood*, 105 (12), 4853–4860. doi: 10.1182/blood-2004-12-4948
27. Dix, J. A., Solomon, A. K. (1984). Role of membrane proteins and lipids in water diffusion across red cell membranes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 773 (2), 219–230. doi: 10.1016/0005-2736(84)90085-3
28. Schwan, H. P., Carstensen, E. L. (1957). Dielectric Properties of the Membrane of Lysed Erythrocytes. *Science*, 125 (3255), 985–986. doi: 10.1126/science.125.3255.985
29. Batyuk, L. V., Gatash, S. V., Gorobchenko, O. T., Nikolov, O. T. (2002). Dielectric properties of human erythrocytes in normal and carcinogenic state. *Biofizichnij visnik*, 1 (10(560)), 54–57.
30. Nikolov, O. T., Zhiljakova, T. A. (1991). Izmerenie kompleksnoj dijelektricheskoj pronicaemosti zhidkih dijelektrikov s bol'shimi poterjami. *Zh. fiz. Him*, 65 (5), 1312–1316.
31. Hackl, E. V., Gatash, S. V., Nikolov, O. T. (2005). Using UHF-dielectrometry to study protein structural transitions. *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*, 63 (2), 137–148. doi: 10.1016/j.jbbm.2005.04.002
32. Glesston, S., Leder, L. B., Eiring, G. (1948). Teorija absoljutnux skorostej reakcij. Moscow: IIL, 584.
33. Baeva, E. V. (1979). Insulin deponirujashaja funkcija pri rake molochnoi gelezu, 1 (1), 69–70.
34. Hyshiktuev, B. S., Hyshiktueva, N. A., Ivanov, V. N. et al. (1994). The fatty acid composition of lipids of blood plasma and red blood cells in patients with lung cancer. *Probl. Med. Chemistry*, 40 (5), 48–50.
35. Berezhnaya, N. M. (2009). Role of immune system cells in tumor microenvironment. Cells and cytokines – the components of inflammation. *Oncology*, 11 (1), 6–17.
36. Berezhnaya, N. M., Chekhun, V. F. (2005). Immunology of tumor growth [Immunology of tumor growth]. *Naukova dumka*, 792.
37. Blyum, N. E., Antonov, A. P., Asadullina, R. R. et al. (2006). Osobennosti citikinovogo balanca pri hronicheskoj obstryktivnoj bolezni legkix. *Roc.med. zurnal*, 14 (22), 34–39.
38. Tan, T.-T., Coussens, L. M. (2007). Humoral immunity, inflammation and cancer. *Current Opinion in Immunology*, 19 (2), 209–216. doi: 10.1016/j.coi.2007.01.001
39. Gordon, E. (1979). The Organic Chemistry of Electrolyte Solutions. Moscow: Mir, 712.
40. Potapov, A. A. (1993). Dielectric properties of water and proton activation mechanism of polarization. *Zurnal obsej himii*, 63 (7), 1461–1471.
41. Sorokina, Z. A. (1978). Sostojanie kalija, natrija i vodu v citoplazme kletok [Sostojanie kalija, natrija i vodu v citoplazme kletok]. *Naukova dumka*, 212.
42. Bjerrum, P. J., Tunncliffe, G. (1989). The Red Cell Membrane: A Model for Solute Transport. The human Press Inc., 465.

Рекомендовано до публікації д-р біол. наук Зайцева О. В.
Дата надходження рукопису 15.06.2015

Batyuk Liliya, Candidate of Biological Sciences, Department of Medical and Biological Physics and Medical Information Science, Kharkiv National Medical University, Lenina ave., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022
E-mail: liliya-batyuk@mail.ru

УДК 616.993.1 – 036.1 – 07 – 085.283
DOI: 10.15587/2313-8416.2015.47258

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРИТЕРИЕВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПРИОБРЕТЕННОГО ТОКСОПЛАЗМОЗА

© О. В. Боброва

Статья посвящена решению проблемы определения критериев прогнозирования эффективности лечения больных хроническим приобретенным токсоплазмозом в стадии обострения до и после комплексной терапии, обоснованию подходов к использованию наиболее эффективного режима терапии, позволяющего индивидуализировать лечение, определению основных показателей, позволяющих с высокой степенью вероятности рекомендовать различные схемы терапии, а также прогнозированию терапевтического эффекта каждого из видов лечения, в зависимости от исходной патогенетической детерминанты

Ключевые слова: хронический приобретенный токсоплазмоз (ХПТ), прогностические коэффициенты (ПК), информативность (\bar{I}) признаков, антипротозойная терапия, противотоксоплазмозный иммуноглобулин

The great number of treatment schemes of toxoplasmosis predetermines the question for clinician how to choose the most effective therapy regimen.

Aim. Detection of the criteria of prognostication of efficiency of the treatment patients with the chronic acquired toxoplasmosis (CAT) in an acute phase before and after the complex therapy.

Methods. For attaining the set aim we examined 143 patients (92 women and 51 men) 18–75 years old with CAT in an acute phase.

For evaluation of efficiency of the complex antiparasitic pathogenetic therapy and the character of dynamics of the studying indicators there was carried out the repeat examination of 143 patients in 1–2 and 5–6 month after the end of treatment.

Results. An efficiency of considered treatment regimens depends on an initial pathogenetic determinant specific for each of them and its calculation allows prognosticate and individualize the treatment of patients.

Conclusions. The immunological parameters, data of clinical blood analysis and biochemical indicators of the liver function and also the clinical-anamnestic indicators have the predictor properties that allows use it for prognosis of efficiency of CAT treatment.

An efficiency of the different treatment regimens of toxoplasmosis can be prognosticated on the base of initial values of parameters of homeostasis of patient's organism.

An efficiency of elaborated algorithms of prognosis of efficiency of the different regimens of CAT therapy was 86,7–90 % at the reliability ≥ 95 %, that allows recommend it for clinical use.

The use of prognostic algorithms allows individualize the treatment of patients with CAT

Keywords: chronic acquired toxoplasmosis, prognostic coefficients (PC), informativity of (I) signs, antiprotozoal therapy, anti-toxoplasmosis immunoglobulin

1. Введение

В последние десятилетия токсоплазмоз является серьезной медико-социальной проблемой вследствие его широкого распространения и крайне неблагоприятного влияния на уровень здоровья и воспроизводства населения, и теми разнообразными, иногда тяжелыми изменениями в различных органах и системах, которыми это заболевание сопровождается [1–3]. В Украине по-прежнему остается сложной эпидемическая ситуация относительно токсоплазмоза, что проявляется большим количеством инвазированных людей, а также хронизацией течения данной инвазии [1]. Токсоплазмоз относится к числу заболеваний, наносящих значительный экономический ущерб обществу. Установлено, что у лиц, инфицированных токсоплазмами, число дней нетрудоспособности в течение года в 1,5–2 раза выше, чем у лиц, не имеющих антитела к *T. gondii* [1]. Введение в Финляндии национальной программы пролонгированного скрининга для определения вероятности рождения ребенка с врожденным токсоплазмозом позволило сэкономить до 2,1 млн. долларов ежегодно [1].

2. Обоснование исследования

Однако до сих пор остаются недостаточно разработанными доступные и наиболее информативные критерии эффективности результатов лечения. Отсутствие обоснованных алгоритмов оценки состояния системы «паразит-хозяин» применительно к хроническому приобретенному токсоплазмозу (ХПТ) обуславливает назначение неадекватной терапии, что может приводить не только к отсутствию ожидаемого позитивного эффекта, но и к инвалидизации лиц работоспособного возраста. Актуальность проблемы ХПТ, многочисленность предлагаемых схем его лечения предопределяет возникающий перед клиницистом важный вопрос наиболее эффективного выбора режима терапии, позволяющего индивидуализировать лечение, а также с высокой степенью достоверности прогнозировать терапевтический эффект каждого из видов лечения. Это диктует необходимость обосновать подходы к применению наиболее эффективных схем комплексной терапии

данной инвазии, а также определить основные показатели, позволяющие с высокой степенью вероятности рекомендовать различные схемы терапии.

3. Цель исследования

Определение критериев прогнозирования эффективности лечения больных хроническим приобретенным токсоплазмозом (ХПТ) в стадии обострения до и после комплексной терапии – через 1 и 5–6 месяцев от начала лечения.

4. Материалы и методы

Для выполнения поставленной цели нами проведено исследование иммунологических реакций 143 больных (92 женщины и 51 мужчина) ХПТ в стадии обострения в возрасте от 18 до 75 лет, находившихся на стационарном лечении в Областной клинической инфекционной больнице (ОКИБ) г. Харькова.

Для сравнения и контроля было обследовано 40 (20 женщин и 20 мужчин) практически здоровых людей соответствующего возраста с отрицательными серологическими реакциями на токсоплазмоз. Наличие ХПТ у обследованных больных, а также отсутствие синдромосходных заболевания (грипп, ОРВИ, гепатиты, ВИЧ-инфекция и другие) было строго верифицировано и его отсутствие в контрольной группе подтверждено серологически.

Диагноз “хронический приобретенный токсоплазмоз” у всех больных и его отсутствие в контрольной группе подтверждены в соответствии с критериями диагностики, на основании совокупности эпидемиологического и клинического анамнеза, клинико-лабораторных показателей. У всех больных диагноз был сформулирован в соответствии с международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ – 10).

Диагноз ХПТ подтвержден у всех больных серологически (результаты, равные уровню IgG к токсоплазме 150–200 МЕ/мл и более, подтверждали наличие токсоплазмоза).

Проводились традиционные клинико-лабораторные исследования: клинический анализ крови,

клинический анализ мочи, анализ кала на яйца гельминтов, рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография, ультразвуковое исследование внутренних органов.

Учитывая важную роль иммунной системы в неспецифической резистентности организма, для оценки иммунной реактивности изучен комплекс показателей, характеризующих клеточный и гуморальный иммунитет, включая определение: основных популяций и субпопуляций лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) сыворотки крови, концентрации иммуноглобулинов М, А, G в крови, и др.

Помимо общепринятого исследования морфологического состава периферической крови, для количественной оценки структуры и дифференциации элементов крови проведено определение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по формуле Островского.

Формула расчёта ЛИИ по Островскому В. К.

$$\text{ЛИИ} = \frac{\text{ПК} + \text{миел.} + \text{ю.} + \text{п.} + \text{с.}}{\text{Лимф.} + \text{мон.} + \text{э.} + \text{б.}}$$

где ПК – плазматические клетки, миел. – миелоциты, ю. – юные, п. – палочкоядерные, с. – сегментоядерные, Лимф. – лимфоциты, мон. – моноциты, э. – эозинофилы, б. – базофилы.

При биохимическом исследовании крови определялись содержание общего билирубина и его фракций, амилазы крови, уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы, общего белка и его фракций, проводились тимоловая проба по стандартным методам. Уровень содержания общего билирубина и трансаминаз (аланинаминотрансферазы – АлТ и аспартатаминотрансферазы – АсТ) определяли кинетическим методом, уровень прямого билирубина – диазометодом, уровень альфа-амилазы крови – ферментативно-колориметрическим методом анализа, уровень общего белка и его фракций, а также щелочной фосфатазы – колориметрическим методом. Тестирование данных показателей производилось на анализаторе Cobas 6000, производитель – Roshe Diagnostics (Швейцария). Уровень тимоловой пробы определяли осадочной пробой с последующей фотометрией, анализатор Мефан 8001, Фелисит-Диагностика (СНГ).

Для выявления антител в сыворотке крови обследованных больных к антигенам токсоплазм использовался метод иммуноферментного анализа (ИФА), разработанный ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск), федеральная лицензия № 42/055/2001. Иммуноферментный анализ (ИФА) проводили с помощью тест-системы «Вектор Токсо – антитела-стрип», представляющую собой набор реагентов для количественного и качественного определения антител к токсоплазме.

Точность и достоверность анализа проверяли с помощью контрольной сыворотки. Кровь из вены забиралась в одни и те же утренние часы натощак у больных, находившихся в условиях стационара при однотипном режиме дня и питания.

Иммунологические методы

Основные популяции и субпопуляции лимфоцитов периферической крови определяли с использованием панели моноклональных антител (МКА или CD-маркеры) «Клоноспектр» (производство Российского онкологического центра, г. Москва) методом непрямой реакции поверхностной иммуофлюоресценции. Для оценки интенсивности иммунного ответа мы определяли соотношение числа CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов в иммунограмме – иммунорегуляторный индекс (ИРИ).

Концентрацию иммуноглобулинов основных классов – М, А, G в сыворотке крови определяли методом простой радиальной иммунодиффузии, основанной на иммунологическом феномене преципитации.

Определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке периферической крови проводили спектрофотометрическим методом, основанном на изменении величины светового рассеяния вследствие преципитации комплексов антиген-антитело в 3,5 %-ном растворе полиэтиленгликоля (ПЭГ, мол. вес 6000 Д).

Фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови исследовали методом завершеного фагоцитоза с использованием условно-патогенного стафилококка штамм С-52. При исследовании фагоцитарной функции нейтрофилов определяли процент фагоцитирующих нейтрофилов (%), фагоцитарное число, их бактерицидную активность нейтрофилов (БАН) и индекс завершенности фагоцитоза (ИЗФ) (усл.ед.).

Периферическая кровь из локтевой вены забиралась в одни и те же утренние часы натощак у больных при однотипном режиме дня и питания.

ДНК токсоплазм определяли с помощью метода полимеразной цепной реакции, основанной на выявлении в исследуемых образцах специфических фрагментов нуклеиновых кислот микроорганизмов (ДНК-диагностика). Среди них наиболее широкое распространение получил метод полимеразной цепной реакции – ПЦР (polymerase chain reaction – PCR), смысл которого состоит в многократном увеличении числа копий специфического участка ДНК – направленная амплификация ДНК из мономерных нуклеотидных цепочек с помощью фермента ДНК-полимеразы. ПЦР выполнялась на лабораторном ПЦР-комплексе фирмы «Биоком» (Россия). Использовались тест-системы для амплификации участка (фрагмента) ДНК токсоплазм «АМПЛИ СЕНТ – 100 – R. Toxoplasma Gondii» института эпидемиологии (Россия). Чувствительность наборов для ПЦР-диагностики составляла, согласно инструкции, 10³ фрагментов ДНК токсоплазм в 1 мл объёма субстрата, который исследуют. Соответствующее разведение контролей, предусмотренное инструкцией, позволяло регистрировать чёткую линию преципитации при содержании 10 копий молекул ДНК токсоплазм/мл. Это помогало при оценке результатов – фиксировать даже следовые количества фрагментов вирусной ДНК (от 10 до 100) и позволяло расценивать результаты тестирования как «полуколичественные».

Обострение хронического приобретенного токсоплазмоза диагностировали при наличии клинических проявлений заболевания и лабораторных предикторов активности данной инвазии, а именно: наличии антител класса IgM к токсоплазме, и/или ДНК токсоплазм на фоне высокоавидных антител класса IgG к токсоплазме, или нарастании титров последних в 3–4 раза и больше.

Для оценки эффективности комплексной противопаразитарной, патогенетической терапии и характера динамики изучаемых показателей проведено повторное обследование 143 больных через 1–2 и 5–6 месяцев после окончания лечения.

Для решения данной задачи по всем трем видам лечения были сформированы 2 альтернативные группы: с хорошим и удовлетворительным терапевтическими эффектами.

Результаты лечения определялись как хорошие в случае регрессирования полностью или исчезновения в основном клинико-лабораторных и иммунологических признаков обострения заболевания. Результаты лечения определялись как удовлетворительные в случае частичного исчезновения клинико-лабораторных и иммунологических признаков обострения заболевания.

Оценку терапевтической эффективности осуществляли через 1–2 месяца и через 5–6 месяцев от начала лечения, с помощью степени регрессии клинико-лабораторных проявлений заболевания и нарастания концентрации специфических противотоксоплазмозных антител IgG-toxo. Затем ретроспективно (до начала терапии) в альтернативных группах с помощью неоднородной исследовательской процедуры Вальда-Генкина (Гублер Е.В., 1978), произведен анализ клинико-anamnestических и лабораторных данных с определением прогностических коэффициентов (ПК) и информативности (\bar{I}) признаков [4, 5].

Для определения дифференциально-диагностических критериев, а также анализа клинико-anamnestических и лабораторных данных с определением прогностических коэффициентов (ПК) и информативности (\bar{I}) признаков использовали неоднородную исследовательскую процедуру Вальда-Генкина [4].

Прогностический коэффициент (ПК) рассчитывали по формуле:

$$ПК = 10 \lg P(X_1/A_1) : P(X_1/A_2),$$

где A_1 и A_2 – сравниваемые группы больных, (X_1/A_1) и (X_1/A_2) , – вероятность симптома в группах. \bar{I} – величину информативности рассчитывали по формуле:

$$\bar{I} = ПК - 0,5 \cdot P(X_1/A_1) - P(X_1/A_2).$$

Высокая прогностическая значимость показателей – ($\bar{I} \geq 1,0$), умеренные предикторские свойства ($1,0 > \bar{I} \geq 0,50$), низкая информативность – ($0,5 > \bar{I} \geq 0,25$) соответственно. Преимущество неоднородной исследовательской процедуры перед другими методами прогнозирования заключается в следующем: она не требует знания законов распределения выборки и пригодна при

любой форме ее распределения. Процедура близка к врачебному мышлению в своей логической основе, допускает пропуски в обследовании больного и обеспечивает минимизацию числа признаков, необходимых для прогноза с заданным уровнем надежности. Благодаря сходству с врачебным мышлением и распределению признаков в таблице в порядке убывающей информативности, процедура обладает обучающим эффектом.

При ХПТ эффект от проведенной терапии оценивали не ранее, чем через месяц после проведения комплексного курса лечения, а затем через 6 месяцев от начала лечения. Лечение больных токсоплазмозом проводилось препаратом антипротозойной терапии (АПТ) – пириметамин+сульфадоксин, специфическим противотоксоплазмозным иммуноглобулином, а также с помощью комбинированной терапии – сочетанием вышеуказанных препаратов.

В зависимости от вида лечения больные были разделены на 3 группы.

Изучение паразитологического эффекта пириметамина с сульфадоксином проведено у 45 больных хроническим приобретенным токсоплазмозом в стадии обострения, составивших 1-ю группу, которым была назначена антипротозойная терапия специфическим комбинированным препаратом пириметамин+сульфадоксин, из них мужчины составили 28,9 % (13 человек), женщины – 71,1 % (32 человека). Средний возраст мужчин этой группы больных составил 32 года, женщин – 38,5 лет.

Комбинированный препарат пириметамин (500 мг) с сульфадоксином (25 мг) назначался по 1 таблетке 2 раза в день на протяжении 7 дней двумя курсами с перерывом в 7 дней. Во 2-ю группу вошли 48 человек, получавшие комбинированную антипротозойную терапию в сочетании со специфическим противотоксоплазмозным иммуноглобулином, из них мужчины составили 37,5 % (18 человек), женщины – 62,5 % (30 человек). Средний возраст мужчин этой группы больных составил 33,8 лет; женщин – 36,8 лет.

Изучение иммунозаместительного эффекта иммуноглобулина против *T.gondii* человека проведено у 50 больных ХПТ в стадии обострения заболевания, составивших 3-ю группу, из них мужчины составили 42 % (21 человек), женщины – 58 % (29 человек). Средний возраст мужчин этой группы больных составил 38,8 лет, женщин – 42 года. Препарат назначался внутримышечно по 3,0 мл x 1 раз в 3-е суток курсом 7–10 инъекций.

Переносимость и эффективность препарата оценивалась с использованием комплексного (клинико-лабораторно-иммунологического) обследования пациентов. Исследования проводились перед назначением препарата, через 1 месяц и через 5–6 месяцев от начала лечения.

Выбор и объем средств комплексной терапии токсоплазмоза предусматривал не только достижение паразитологического эффекта, но и ликвидацию клинических проявлений, ухудшающих качество жизни больных в фазе обострения инвазии, а также восста-

новление специфической толерантности иммунной системы пациента к антигенам *T. gondii* [1, 2].

В связи с тем, что исчезновение антител к токсоплазмам после того, как они однажды уже появились, можно обнаружить только у больных с развитием симптомокомплекса СПИДа, специфические антитела класса IgG к токсоплазме постоянно ресинтезируются в условиях продолжающейся персистенции возбудителя, достичь полной санации организма практически невозможно. Повторяющиеся курсы антибиотико- и химиотерапии при длительном их применении могут вызывать иммунный дисбаланс различной степени выраженности. Поэтому патогенетически приоритетным при назначении адекватной терапии токсоплазмоза является воздействие на механизмы формирования иммунного ответа макроорганизма [6–9].

5. Результаты исследования

1. Предикторы терапевтической эффективности пириметамин+сульфадоксина

Для определения критериев прогнозирования по окончании различных видов терапии антипротозойной терапии (АПТ) были сформированы 2 альтернативные группы больных: а) с хорошим терапевтическим эффектом – 21 больной ХПТ (n=21), из них – 19 % мужчин (4 человека) и 81 % женщин (17 человек); б) с удовлетворительным эффектом (n=24) от лечения, из них – 37,5 % мужчин (9 человек) и 62,5 % женщин (15 человек).

В целом, все виды обследования больных выявили достаточные предикторские свойства (рис. 1). При этом:

- клиничко-прогностические данные ($\bar{I}=0,67$);
- показатели клинического анализа крови ($\bar{I}=0,73$);
- биохимических исследований функций печени ($\bar{I}=0,86$);
- обнаружили умеренную прогностическую информативность, а иммунологические показатели выявили высокие предикторские свойства ($\bar{I}=1,01$).

Исходя из изменений ПК (табл. 1), для благоприятного прогноза (хороший лечебный эффект) АПТ характерны: наличие у больного головокружений, снижения памяти, артралгий и/или миалгий, раздражительности, тяжелое течение болезни (≥ 15 баллов), женский пол больного, молодой (≤ 30 лет) возраст больного; при отсутствии у больных кардиалгий, увеличения печени. Удовлетворительный эффект от применения монотерапии пириметамин+сульфадоксина прогнозируют: возраст больного ≥ 31 года, мужской пол больного, наличие кардиалгий и увеличения печени, средняя степень тяжести заболевания (11–12 баллов); при отсутствии у больного головокружений, снижения памяти, артралгий и/или миалгий, раздражительности. Следовательно, хороший терапевтический эффект от антипротозойной монотерапии более вероятен у молодых лиц, особенно женского пола, с выраженными клиническими проявлениями заболевания, но при отсутствии признаков поражения со стороны сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем. Среди показателей гемограммы высокую прогностическую информативность выявила СОЭ ($\bar{I}=1,36$), умеренные предикторские свойства уста-

новлены в отношении содержания моноцитов ($\bar{I}=0,94$), лейкоцитов ($\bar{I}=0,69$) и лимфоцитов ($\bar{I}=0,66$). Исходя из значений ПК, хороший терапевтический эффект АПТ прогнозируют: повышение (≥ 12 мм/час) СОЭ, моноцитопения (≤ 3 %) или моноцитоз (≥ 10 %), нормативное или повышенное ($\geq 5,1 \times 10^9/\text{л}$) содержание лейкоцитов, лимфоцитоз (≥ 46 %), нормативное (≤ 3 %) содержание палочкоядерных нейтрофилов, и нормативное или сниженное количество (≤ 55 %) сегментоядерных нейтрофилов. В пользу удовлетворительного действия АПТ свидетельствуют: нормативное значение СОЭ (≤ 11 мм/час), моноцитоз (4–9 %), лейкоцитопения ($\leq 5,0 \times 10^9/\text{л}$), норма-, или лимфоцитопения (≤ 30 %), нейтрофилез (≥ 71 %), а также сдвиг формулы влево (≥ 5 %).

Комплексная оценка прогностической значимости различных видов обследования больных

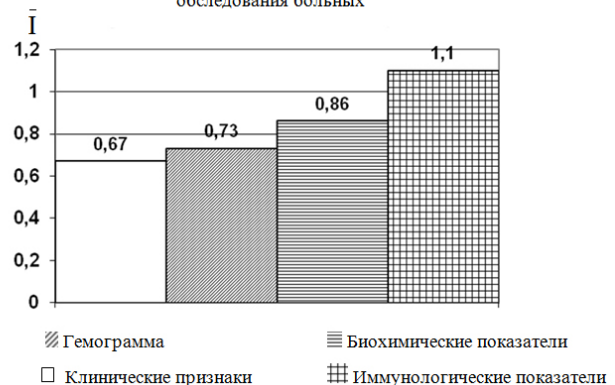


Рис. 1. Комплексная оценка прогностической значимости различных видов обследования больных при антипротозойной терапии

Следовательно, благоприятное действие антипротозойной монотерапии проявляется у тех больных, у которых токсоплазмоз сопровождается высокой активностью воспаления (лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, моноцитоз или моноцитопения, лимфоцитопения и повышение СОЭ). Полученные данные хорошо согласуются с прогностической направленностью клинической симптоматики. Что касается биохимических параметров, то высокую прогностическую ценность выявили: тимоловая проба ($\bar{I}=1,07$) и общий билирубин крови ($\bar{I}=1,02$), а для АлТ были характерны низкие ($\bar{I}=0,48$) предикторские свойства. При этом хороший эффект применения пириметамин+сульфадоксина определяют: низкие значения тимоловой пробы ($\leq 2,0$ усл. ед.), общего билирубина ($\leq 16,0$ мкмоль/л) и АлТ ($\leq 22,0$ Ед/л). Удовлетворительный лечебный эффект применения АПТ наблюдается у больных с нарушенной белковой, пигментной и ферментативной функциями печени в сочетании с увеличением её размеров.

Полученные данные свидетельствовали о том, что хороший лечебный эффект при применении антипротозойной терапии отмечался у лиц с неизменным иммунным гомеостазом организма, для которого характерны:

- достаточный резерв общего пула Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов циркулирующей крови;

– сбалансированность субпопуляций Т-хелперов и Т-супрессоров;

– активный антителогенез, в частности, специфических антител IgG к токсоплазме, в сочетании с высокой функцией макрофагально-фагоцитарного звена иммунной системы по элиминации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Удовлетворительный лечебный эффект применения АПТ проявляется у больных с нарушениями в работе иммунной системы в виде:

– недостаточного резерва общего пула Т-лимфоцитов;

– дисбалансом субпопуляций Т-лимфоцитов в сторону увеличения содержания Т-хелперов по сравнению с Т-супрессорами;

– снижением антителогенеза и, в частности, антителогенеза специфических к *T. gondii* антител (IgG), на фоне недостаточной элиминирующей фагоцитарной функции.

Последнее приводит к накоплению патогенных ЦИК и переключению защитных механизмов организма с антителогенеза на цитотоксические функции, которые осуществляются НК-клетками и CD8+. Учитывая, что все виды обследования больных проявили прогностическую значимость, это дало основание для формирования обобщенного прогностического алгоритма (табл. 1). Прогнозирование с помощью алгоритма осуществляют путем алгебраического суммирования ПК (табл. 1) до момента достижения прогностического порога, который для 95 % уровня надежности составляет $\sum ПК \geq 13,0$. Если возле суммы знак (+) – прогнозируют хороший эффект, а если знак (-) – удовлетворительный эффект терапии. В случае, если после суммирования ПК всех признаков алгоритма порог не достигнут – прогноз неопределенный.

В качестве примера работы с алгоритмом приводим выписку из истории болезни №..... Больная А., 58 лет (№ 3).

Обследование больной, согласно алгоритму (табл. 1), дало следующие результаты:

- CD3 – 45 % (ПК – +3,0);
- CD3 абс. – $1,35 \times 10^9/л$ (+2,3);
- CD4 – 28 % (0);
- СОЭ – 17 мм/ч (+6,6);
- CD19 – 14 % (+1,8);
- IgA – 5,68 г/л (-4,0);
- Лимфоциты, абс. – $3,0 \times 10^9/л$ (+5,1);
- Тимоловая проба – 1,3 ед (+4,0);
- Общий билирубин – 15,8 мкмоль/л (+3,0);
- Моноциты – 3 % (-4,0);
- Возраст больного – 58 лет (-2,0);
- НК – 14 % (+5,8);
- Степень тяжести заболевания – 15 баллов (+2,6);
- Фагоцитарный индекс – 71 % (-1,8);
- Лейкоциты – $6,8 \times 10^9/л$ (+0,5);
- иммунорегуляторный индекс (ИРИ) – 1,65 (-3,4);
- лимфоциты – 44 % (0);
- ЦИК с 7 % полиэтиленгликолем (ПЭГ) – 0,016...(+4,5);
- кардиалгии – нет (+1,0);

– АлТ 48 Ед/л (-2,0);

– IgG к токсоплазме – 332 МЕ/мл (-1,0);

– пол – женский (+1,1);

– артралгии или миалгии – есть (+1,5);

– п/я нейтрофилы – 2 % (+0,8);

– с/я нейтрофилы – 67 % (0). Алгебраическое суммирование ПК (они представлены в скобках) первых пяти показателей позволило достичь пороговой величины – $\sum ПК = +13,7$. Знак (+) возле суммы позволяет прогнозировать хороший лечебный эффект АПТ у больных с надежностью 95 %. Суммирование первых 9-ти показателей увеличивает надежность данного прогноза до 99 % ($\sum ПК = +21,8$). Дальнейшее лечение и наблюдение за больной в течение 6 месяцев полностью подтвердило данный прогноз.

Таблица 1

Алгоритм прогноза терапевтической эффективности АПТ

№ п/п	Показатель	Градация показателя	ПК	I
1	CD3, %	≤40	+9,5	2,39
		41–50	+3,0	
		≥50	-5,2	
2	CD3, абс. x10 ⁹ /л	≤1,25	-2,8	1,64
		1,26–1,75	+2,3	
		≥1,76	+6,7	
3	CD4, %	≤24	+7,8	1,37
		25–32	0	
		33–36	-1,8	
		≥37	-4,4	
4	СОЭ, мм/ч	≤3	-4,0	1,36
		4–11	-1,0	
		≥12	+6,6	
5	CD19, %	≤14	+1,8	1,30
		15–18	-3,8	
		≥19	+6,6	
6	IgA, г/л	≤1,5	-5,3	1,16
		1,51–3,2	+1,8	
		≥3,21	-4,0	
7	Лимфоциты (абс.), x 10 ⁹ /л	≤1,6	-3,8	1,07
		1,7–2,5	-1,0	
		≥2,6	+5,1	
8	Тимоловая проба, ед.	≤2,0	+4,0	1,07
		2,1–2,5	0	
		≥2,6	-3,0	
9	Общий билирубин, мкмоль/л	≤16,0	+3,0	1,07
		≥16,1	-3,0	
		≥3,0	-4,0	
10	Моноциты, %	4–11	-1,0	0,94
		≥12	+6,6	
		≤30	+7,8	
11	Возраст больного, лет	≥31	-2,0	0,93
		≤15	+5,8	
		16–17	0	
12	НК, %	≥18	-2,0	0,84
		≤10	0	
		11–12	-3,2	
13	Степень тяжести заболевания, баллы	≥13	+2,6	0,75
		≤69	2,3	
		70–75	-1,8	
14	Фагоцитарный индекс, %	≥76	+3,4	0,74
		есть	+4,0	
		нет	-1,8	
15	Ухудшение памяти	≤5,0	-2,8	0,74
		5,1–8,0	+0,5	
		≥8,1	+4,8	
16	Лейкоциты, x 10 ⁹ /л	≤1,60	+1,8	0,67
		≥1,61	-3,4	
		≤0,050	+4,5	
17	ИРИ, усл.ед.	0,051–0,055	0	0,62
		≥0,056	-1,8	
		≥0,056	-1,8	

Примечание: знак (+) свидетельствует в пользу хорошего, а знак (-) – в пользу удовлетворительного терапевтического эффекта пириметамин+сульфадоксина

Апробация алгоритма на группе обучения (n=45) показала, что правильные прогнозы составили 86,7 %, неопределенные – 11,1 %, а ошибочные – 2,2 %. Полученные результаты апробации свидетельствуют о высокой надежности разработанного алгоритма.

2. Критерии прогнозирования терапевтической эффективности пириметамин+сульфадоксина в комбинации с иммуноглобулином против *Toxoplasma gondii*.

Для определения критериев прогнозирования по окончании комбинированного лечения (АПТ + иммуноглобулин против *T. gondii* человека) были сформированы альтернативные группы больных:

а) с хорошим терапевтическим эффектом (n=30) – 30 больных ХПТ из них – 36,7 % мужчин (11 человек) и 63,3 % женщин (19 человек);

б) с удовлетворительным эффектом (n=18) от лечения, из них – 38,9 % мужчин (7 человек) и 61,1 % женщин (11 человек).

Хороший терапевтический эффект комбинированной терапии достигался при: наличии у больного гиперплазии периферических лимфоузлов; ≤ 12 или ≥ 15 баллов тяжести заболевания; длительности заболевания ≤ 3 -х лет; наличии у больного повышения температуры, возраста больного до 40 лет; а также отсутствию у больного тахикардии. Следовательно, хороший терапевтический эффект от применения комбинированного лечения более вероятен у молодых лиц, с малой длительностью заболевания, но с выраженными клиническими его проявлениями. Среди показателей клинического анализа крови высокую информативность выявили такие признаки, как лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) – ($\bar{I}=1,14$) и содержание гемоглобина ($\bar{I}=1,0$). В пользу благоприятного прогноза (хорошего лечебного эффекта) свидетельствуют: относительно высокие ($\geq 0,76$ у. ед.) значения ЛИИ; высокий уровень (≥ 136 г/л) гемоглобина и содержание эритроцитов $\geq 4,7 \times 10^{12}$ /л; эозинопения (≤ 1 %); нормативное (≤ 6 %) число моноцитов, а также палочкоядерных нейтрофилов (≤ 3 %); норма- или лимфоцитопения (≤ 25 %); нормальное значение СОЭ (≤ 9 мм/час). Таким образом, хороший лечебный эффект комбинированной терапии проявляется у больных с хорошим энергетическим резервом, маркерами которого являются содержание эритроцитов и гемоглобина, а также проявлениями активности воспалительного процесса (эозинопения, нейтрофилез и лимфоцитопения) на фоне достаточного резерва нейтрофилов и при отсутствии синдрома эндогенной интоксикации. Предикторами хорошего лечебного эффекта являются низкие значения тимоловой пробы ($\leq 2,0$ усл. ед.), общего билирубина ($\leq 15,0$ мкмоль/л) и АсТ ($\leq 20,0$ Ед/л). Эти данные свидетельствуют о том, что хорошему лечебному действию комбинированной терапии способствуют отсутствие нарушений со стороны белковой, пигментной, а также ферментативной функции гепатобилиарной системы.

Из показателей иммунитета хороший лечебный эффект комбинированной терапии определяют

содержание: $CD19 \geq 17$ %, ЦИК с 3,5 % ПЭГ в диапазоне 0,041–0,050, фагоцитарный индекс ≥ 74 %, $CD4 \leq 24$ %, гемолитинов в пределах 0,21–0,60, $CD8 \leq 16$ % или ≥ 29 %, $IgA \leq 2,0$ г/л, $CD3 \leq 1,0$ или $\geq 1,76 \times 10^9$ /л, ЦИК с 7 % ПЭГ в пределах 0,051–0,099, $NK \leq 16$ %, $CD4/CD8 \geq 1,81$ усл. ед., IgG к токсоплазме $\geq 1,81$ Ме/мл, $IgM \geq 1,41$ мг/мл, а также фагоцитарного числа ≥ 7 . В пользу удовлетворительного эффекта комбинированного лечения свидетельствует содержание: $CD19 \leq 16$ %, ЦИК с 3 % ПЭГ $\leq 0,040$ или $\geq 0,051$, фагоцитарный индекс ≤ 69 %, $CD4$ в диапазоне 25–28 %, гемолитинов $\geq 0,61$, $CD8$ в интервале 21–28 %, $IgA \geq 2,01$ мг/мл, $CD3$ в диапазоне 1,26–1,75 $\times 10^9$ /л, ЦИК с 7 % ПЭГ $\leq 0,040$ или $\geq 1,0$; $NK \geq 20$ %, $CD4/CD8 \leq 1,40$ усл. ед., IgG к токсоплазме ≤ 200 Ме/мл, $IgM \leq 1,40$ г/л, а также фагоцитарного числа $\leq 4,6$.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что хороший лечебный эффект комбинированного лечения наблюдается у лиц с:

- достаточным резервом В-лимфоцитов;
- нормальным балансом между Т-лимфоцитами-хелперами и Т-лимфоцитами-супрессорами;
- нормальным или умеренно повышенным содержанием ЦИК;
- умеренным антителогенезом антител к токсоплазме, а также сниженным или повышенным содержанием общего числа Т-лимфоцитов на фоне нормальной фагоцитарной функции.

Удовлетворительный лечебный эффект комбинированной терапии проявляется у больных с:

- недостаточным резервом В-лимфоцитов;
- нарушением соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов в сторону доминирования Т-супрессоров над Т-хелперами, что приводит к угнетению специфического антителогенеза, маркерами которого являются невысокий уровень IgG к токсоплазме, а также ЦИК.

Кроме того, важным патогенетическим фактором является снижение функции фагоцитарной системы, что способствует компенсаторной активации цитотоксической функции иммунитета путем увеличения содержания NK -клеток и $CD8+$.

С помощью среднеарифметических значений показателя информативности проведена комплексная оценка прогностической значимости отдельных видов обследования больных (рис. 2).

Из рис. 2 следует, что, в целом, все виды обследования больного выявили значимые предикторские свойства.

При этом биохимические маркеры функции печени выявили приближающуюся к умеренной, информативность ($\bar{I}=0,46$). Данные клинического анализа крови попали в кластер умеренной прогностической значимости (соответственно, $\bar{I}=0,63$ и $\bar{I}=0,64$), а показатели иммунного статуса выявили высокую ($\bar{I}=1,0$) прогностическую ценность. В связи с тем, что все виды обследования больных проявили значимые предикторские свойства, это дало основание для формирования обобщенного прогностического алгоритма (табл. 2).

Таблица 2

Алгоритм прогноза терапевтической эффективности АПТ в комбинации со специфическим иммуноглобулином против *Toxoplasma gondii*

№ п/п	Показатель	Градация показателя	ПК	I
1	Увеличение периферических лимфоузлов	есть	+3,6	1,91
		нет	-7,8	
2	CD19, %	≤16	-3,0	1,66
		≥17	+6,2	
3	ЦИК с 3 % ПЭГ	≤0,040	-8,5	1,34
		0,041–0,050	+3,6	
		≥0,051	-0,6	
4	Фагоцитарный индекс, %	≤69	-6,6	1,32
		70–73	0	
		≥74	+4,8	
5	CD4, %	≤24	+6,5	1,26
		25–28	-5,2	
		29–32	0	
		≥33	+0,5	
6	ЛИИ, усл.ед.	≤0,75	-2,3	1,14
		≥0,76	+4,6	
7	Гемолизины	≤0,20	0	1,11
		0,21–0,60	+3,2	
		≥0,61	-4,0	
8	CD8, %	≤16	+6,5	1,0
		17–20	0	
		21–28	-2,3	
		≥29	+3,8	
9	Гемоглобин, г/л	≤119	-9,0	1,0
		120–135	0	
10.	IgA, мг/мл	≥136	+2,6	0,99
		≤2,0	+4,5	
		2,01–2,50	-1,5	
11	Эозинофилы, %	≥2,51	-2,3	0,89
		≤1	+5,3	
12	Тимоловая проба, усл. ед.	≥2	-1,5	0,88
		≤2,0	+2,3	
13	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	≥2,1	-3,0	0,72
		≤4,4	0	
		4,5–4,6	-4,5	
14	CD3(абс.), $\times 10^9/л$	≥4,7	+4,8	0,72
		≤1,0	+3,2	
		1,01–1,25	0	
		1,26–1,75	-2,8	
15	ЦИК с 7% ПЭГ	≥1,76	+4,2	0,70
		≤0,040	-7,4	
		0,041–0,05	0	
		0,051–0,075	+1,0	
16	Лимфоциты, %	0,076–0,099	+2,3	0,60
		≥1,0	-2,0	
17	Степень тяжести болезни, баллы	≤25	+6,0	0,55
		≥26	-1,0	
		≤12	+1,0	
18	НК, %	13–14	-4,0	0,53
		≥15	+1,8	
		≤16	+3,0	
19	Нейтрофилы, $\times 10^9/л$	17–19	0	0,51
		≥20	-3,0	
		≤4,0	0	
20	CD4/CD8, усл.ед.	4,1–5,0	-4,0	0,49
		≥5,1	+6,0	
		≤1,40	-2,0	
		1,41–1,80	0	
21	Длительность заболевания, лет	1,81–2,0	+1,1	0,45
		≥2,1	+4,0	
		≤3,0	+1,0	
22	Тахикардия	≥3,1	-4,9	0,45
		есть	-1,1	
		нет	+3,4	

Примечание: знак (+) свидетельствует в пользу хорошего, а знак (-) – удовлетворительного прогностического эффекта

Комплексная оценка прогностической значимости различных видов обследования больных

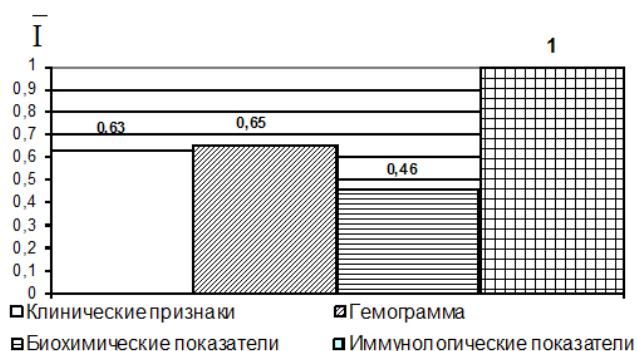


Рис. 2. Комплексная оценка прогностической значимости различных видов обследования больных при антипротозойной терапии в комбинации с иммуноглобулином против *Toxoplasma gondii*

Апробация алгоритма на группе обучения (n=48) показала, что:

- правильные прогнозы составили 89,7 %;
- неопределенные – 8,3 %;
- ошибочные – 2 %.

Высокая надежность разработанного алгоритма позволяет рекомендовать его для применения в клинической практике.

3. Предикторы прогноза терапевтической эффективности специфического иммуноглобулина против *Toxoplasma gondii*

Для определения критериев прогнозирования, по окончании лечения специфическим противотоксоплазмозным иммуноглобулином были сформированы 2 альтернативные группы больных:

а) с хорошим терапевтическим эффектом (n=32) – 32 больных ХПТ, из них – 46,9 % мужчин (15 человек) и 53,1 % женщин (17 человек);

б) с удовлетворительным эффектом (n=18) от лечения, из них – 33,3 % мужчин (6 человек) и 66,7 % женщин (12 человек).

Умеренная прогностическая информативность установлена в отношении тяжести заболевания (I-бар=0,92), болей в левом подреберье (I-бар=0,64), а также раздражительности (I-бар=0,59). Хороший лечебный эффект прогнозируют: тяжесть заболевания ≥11 баллов, наличие болей в левом подреберье, миалгий и/или артралгий, снижение аппетита, а также отсутствие раздражительности и сопутствующего хронического гастродуоденита. Среди показателей клинического анализа крови высокую прогностическую ценность выявили такие показатели, как СОЭ (I-бар=1,68), лимфоциты (I-бар=1,48), палочкоядерные нейтрофилы (I-бар=1,33) и гемоглобин (I-бар=1,19). Умеренные предикторские свойства установлены для эритроцитов (I-бар=0,60), нейтрофилов (I-бар=0,59) и моноцитов (I-бар=0,52), а низкая информативность была характерна для эозинофилов (I-бар=0,42). В пользу хорошей эффективности лечения свидетельствуют: низкая (≤3 мм/ч) или повышенная (≥12 мм/ч) СОЭ; содержание лимфоцитов ≤40 %, палочкоядерных нейтрофилов ≥3 %, гемоглобина ≤125 г/л, эритроцитов ≤4,0×10¹²/л, эозинофилов ≥4 %,

нейтрофилов в диапазоне 41–60 %, а также моноцитов в интервале 7–10 %. Среди биохимических показателей функции печени высокая информативность выявлена в отношении содержания общего билирубина (I-бар=1,04), а низкая – в отношении содержания АлТ (I-бар=0,49) и тимоловой пробы (I-бар=0,36). В пользу хорошего терапевтического эффекта свидетельствуют:

- содержание общего билирубина ≤15 мкмоль/л;
- АлТ ≥25,1 мкмоль/л;
- тимоловая проба ≤2,0 у. ед.;

а удовлетворительный лечебный эффект определяют:

- содержание общего билирубина ≥19,1 мкмоль/л;
- АлТ ≤25 ммоль/л;
- тимоловая проба ≥4,1 у. ед.

Высокую информативность выявили гемолизины (I-бар=1,70), IgE (I-бар=1,26), и NK (I-бар=1,21). Умеренные предикторские свойства были характерны для содержания аутоантител (I-бар=0,97), положительного результата полимеразной цепной реакции (ПЦР) к ДНК токсоплазмы (I-бар=0,89), IgM (I-бар=0,87), ЦИК с 3,5 % ПЭГ (I-бар=0,71), фагоцитарного числа (I-бар=0,66), и CD19+ (I-бар=0,61), а низкая прогностическая ценность установлена в отношении CD3+ (I-бар=0,46), фагоцитарного индекса (I-бар=0,45), ЦИК с 7 % ПЭГ (I-бар=0,36), CD8+ (I-бар=0,30), и ИРИ (I-бар=0,28). Для хорошего терапевтического эффекта специфической иммуноглобулинотерапии характерны: нормативное (≤0,60) содержание гемолизин; низкий (≤50 МЕ/мл) или повышенный (≥151 МЕ/мл) уровень IgE; повышенное (≥19 %) содержание NK; нормативный (≤18 %) уровень лимфотоксических аутоантител; отрицательная ПЦР к ДНК токсоплазмы; нормативное или слегка повышенное (0,051-0,070) содержание ЦИК с 3,5 % ПЭГ; нормативный уровень (≤2,0 г/л) IgM; пониженное (≤4,0) фагоцитарное число; нормативное число CD19+ (13–18 %) и CD3+ (≤60 %); нормативное значение фагоцитарного числа (≥78 %); нормативное или слегка повышенное (0,051–0,080) содержание ЦИК с 7 % ПЭГ; нормативное (≤20 %) число CD8 и значение ИРИ ≤1,2 у. ед.

Комплексная оценка прогностической значимости различных видов обследования больных

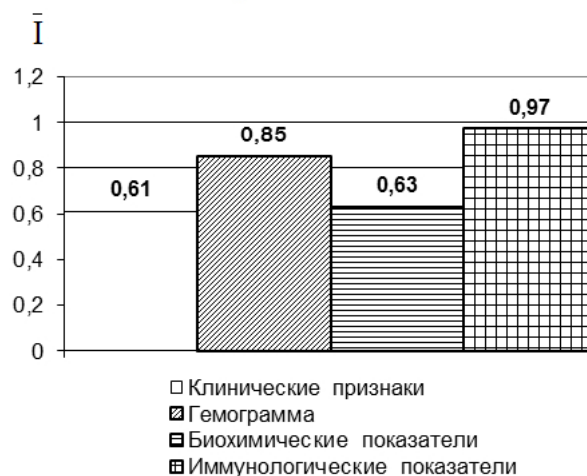


Рис. 3. Комплексная оценка прогностической значимости различных видов обследования больных при терапии специфическим иммуноглобулином против *Toxoplasma gondii*

Таблица 3

Алгоритм прогноза терапевтической эффективности иммуноглобулина против *Toxoplasma gondii*

№ п/п	Показатель	Градации показателя	ПК	I
1	Гемолизины	≤0,40	+3,2	1,70
		0,41–0,60	+2,3	
		0,61–1,0	-3,0	
		≥1,01	-8,5	
2	СОЭ, мм/час	≤3	+6,5	1,64
		4–9	-4,0	
		10–11	-1,5	
		≥12	+6,0	
3	Лимфоциты, %	≤25	+6,1	1,48
		26–40	+1,0	
		≥41	-6,1	
4	Палочкоядерные нейтрофилы, %	≤2	-2,6	1,33
		≥3	+4,8	
		≤50	+2,6	
5	IgE, мг/мл	51–150	-3,4	1,26
		≥151	+5,2	
		≤16	-1,0	
6	NK, %	17–18	-3,4	1,21
		≥19	+5,6	
		≤125	+5,6	
7	Гемоглобин, г/л	126–135	-1,0	1,19
		≥136	-3,0	
		≤15	+4,2	
8	Общий билирубин, мкмоль/л	15,1–19,0	0	1,01
		≥19,1	-4,5	
		≤10	+5,4	
9	Лимфоцитотоксические аутоантитела, %	≥11	-1,8	0,97
		≤10	-5,1	
		11–16	+1,5	
10	Тяжесть заболевания, баллы	≥17	+2,3	0,92
		положит.	-3,4	
		отрицат.	+2,3	
11	ПЦР к ДНК токсоплазмы	≤1,40	+1,0	0,87
		1,41–2,0	+1,5	
		≥2,1	-6,6	
12	IgM, мг/мл	≤0,050	-1,5	0,71
		0,051–0,070	+4,8	
		≥0,071	-1,0	
13	ЦИК с 3,5% ПЭГ	≤4,0	+5,4	0,66
		4,1–4,9	-1,8	
		≥5,0	+1,5	
14	Фагоцитарное число	есть	+3,8	0,64
		нет	-1,5	
		≤12	0	
15	Боли в левом подреберье	13–18	+1,5	0,61
		≥19	-4,8	
		есть	-1,0	
16	CD19, %	нет	+6,0	0,59
		≤40	-1,0	
		41–60	+2,8	
17	Нейтрофилы, %	≥61	-2,0	0,59
		≤6	0	
		7–10	+2,8	
18	Моноциты, %	≥11	-3,8	0,52
		≤25,0	-1,2	
		≥25,1	+3,4	
19	АЛТ, Ед/л	≤25,0	-1,2	0,49
		≥25,1	+3,4	
		≥25,1	+3,4	

Примечание: знак (+) свидетельствует в пользу хорошего, а знак (-) – удовлетворительного терапевтического эффекта

Таким образом, комплексная оценка прогностической значимости отдельных видов обследования больных показала (рис. 3), что все они выявили значимые предикторские свойства, однако иммунологические показатели ($I=0,97$) и клинический анализ крови ($I=0,85$) в этом плане заняли ведущее значение.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что удовлетворительный лечебный эффект от иммуноглобулинотерапии отмечается у больных с гиперактивностью гуморального иммунитета, что проявляется усилением продукции гемолизинов, лимфоцитотоксических аутоантител и незрелых антител (IgM) на фоне снижения элиминационной функции фагоцитарного звена иммунной защиты, приводящей к увеличению

патогенных ЦИК, а также относительного дефицита NK-клеток. На основе полученных данных был сформирован обобщенный прогностический алгоритм (табл. 3). Апробация алгоритма на группе обучения ($n=50$) показала, что правильные прогнозы составили 90 %; неопределенные – 10 %; ошибочные – 0 %. Высокая надежность разработанного алгоритма позволяет рекомендовать его для клинического применения.

6. Обсуждение результатов

Таким образом, эффективность рассматриваемых видов лечения зависит от специфической для каждого из них исходной патогенетической детерминанты, учет которой позволяет осуществить высоко-

надежный прогноз, и, таким образом, индивидуализировать лечение больных.

Индивидуализация лечения осуществляется путем определения каждого из видов прогноза с помощью разработанных алгоритмов (табл. 1–3). Максимальная из сумм ПК указывает на наиболее эффективный вид терапии у каждого конкретного больного ХПТ.

Пример. Возьмем данные больной, приведенной на стр. 18. При прогнозировании эффективности лечения данной больной пириметамин+сульфадоксин сумма ПК первых 9-ти показателей алгоритма составила – $\sum ПК = +21,8$. Прогнозирование эффективности комбинированной терапии позволило достичь прогностического порога – $\sum ПК = +15,3$, а прогнозирование эффекта специфического противотоксоплазмозного иммуноглобулина дало неопределенный прогноз – $\sum ПК = +7,1$. Результаты прогнозирования свидетельствуют, что для данной больной показаны два вида лечения, а именно: пириметамин+сульфадоксин или его комбинации с иммуноглобулином, однако, сумма ПК для монотерапии (+21,8) оказалась выше, чем для комбинированного лечения (+15,3), что делает наиболее оптимальным видом терапии больной назначение пириметамин+сульфадоксина.

7. Выводы

Иммунологические параметры, данные клинического анализа крови и биохимические показатели функции печени, а также клинико-anamnestические показатели обладают предикторскими свойствами, что позволяет использовать их для прогноза эффективности лечения хронического приобретенного токсоплазмоза.

Наибольшую прогностическую ценность выявили показатели иммунологического гомеостаза, что свидетельствует о ведущей роли нарушений иммунитета в патогенезе ХПТ.

Эффективность различных видов лечения (пириметамин+сульфадоксин, его комбинации с противотоксоплазмозным иммуноглобулином, и монотерапией противотоксоплазмозным иммуноглобулином) может быть спрогнозирована на основании исходных значений состояния иммунологического гомеостаза организма больного, данных клинического анализа крови и биохимических показателей функций печени, а также клинико-anamnestических показателей.

Эффективность разработанных алгоритмов прогноза эффективности различных видов терапии ХПТ в стадии обострения составила 86,7–90 % при надежности ≥ 95 %, что позволяет рекомендовать их для клинического применения.

Использование разработанных прогностических алгоритмов позволяет индивидуализировать лечение больных ХПТ за счет выбора наиболее эффективного, для каждого конкретного больного, вида терапии.

Литература

1. Аверьянова, Е. Л. Клинико-иммунологическая характеристика хронического токсоплазмоза с поражением органа зрения [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 : защищена 19.04.06 / Е. Л. Аверьянова. – СПб., 2006. – 143 с.
2. Возианова, Ж. И. Инфекционные и паразитарные болезни [Текст] / Ж. И. Возианова. – К. : Здоров'я, 2002. – Т. 3. – С. 285–315.
3. Казанцев, А. П. Токсоплазмоз [Текст] / А. П. Казанцев. – Л. : Медицина, 1985. – 168 с.
4. Гублер, Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов [Текст] / Е. В. Гублер. – Л. : Медицина, 1978. – 294 с.
5. Зосимов, А. М. Дисертаційні помилки [Текст] / А. М. Зосимов, В. П. Голік. – Х. : ВД"ІНЖЕК264 – 2009," с.
6. Бодня, К. І. Спосіб лікування хронічного набутого токсоплазмозу [Текст] / К. І. Бодня, О. В. Боброва, С. С. Коцина // Пат. у 2009 01209 UA, МПК (2009) А61К 31/00. № 43188; Заявл. 16.02.09; Опубл. 10.08.09; Бюл. № 15. – 6 с.
7. Stock, A. K. Latent *Toxoplasma gondii* infection leads to improved action control [Text] / A. K. Stock, E. Heintschel von Heinegg et al. // Brain Behav. Immun. – 2013. – Vol. 12. – P. 14–17.
8. Walker, D. M. Mechanisms of cellular invasion by intracellular parasites [Text] / D. M. Walker, S. Oghumu, G. Gupta et al. // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2013. – Vol. 13. – P. 27–31.
9. Chemoh, W. *Toxoplasma gondii* infection: What is the real situation? [Text] / W. Chemoh, N. Sawangjaroen, V. Nissapatorn et al. // Exp. Parasitol. – 2013. – Vol. 135, Issue 4. – P. 9–13.

References

1. Aver'janova, E. L. (2006). Kliniko-immunologicheskaja harakteristika hronicheskogo toksoplazmoza s porazheniem organa zrenija: dis. ... kand. med. nauk : zashhishhena 19.04.06. SPb., 143.
2. Vozianova, Zh. I. (2002). Infekcionnye i parazitarnye bolezni. Kyiv : Zdorov'ja, 3, 285–315.
3. Kazancev, A. P. (1985). Toksoplazmoz. L.: Medicina, 168.
4. Gubler, E. V. (1978). Vychislitel'nye metody analiza i raspoznavanija patologicheskikh processov. Lviv : Medicina, 294.
5. Zosimov, A. M., Golik, V. P. (2009). Disertacijni pomilki. Kharkiv : VD"INZhEK", 264.
6. Bodnja, K. I., Bobrova, O. V., Kocyna, S. S. (2009). Sposib likuvannja hronichnogo nabutogo toksoplazmozu. Pat. u 2009 01209 UA, MPK (2009) A61K 31/00. № 43188; Zajavl. 16.02.09; Opubl. 10.08.09; Bjul., 15, 6.
7. Stock, A. K., Heintschel von Heinegg, E. et al. (2013). Latent *Toxoplasma gondii* infection leads to improved action control. Brain Behav. Immun, 12, 14–17.
8. Walker, D. M., Oghumu, S., Gupta, G. et al. (2013). Mechanisms of cellular invasion by intracellular parasites. Cellular and Molecular Life Sciences, 13, 27–31.
9. Chemoh, W., Sawangjaroen, N., Nissapatorn, V. et al. (2013). *Toxoplasma gondii* infection: What is the real situation? Exp. Parasitol, 135 (4), 9–13.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Бодня К. І.
Дата надходження рукопису 16.06.2015*

Боброва Оксана Вячеславовна, ассистент, кандидат медицинских наук, кафедра инфекционных болезней, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Корчагинцев, 58, г. Харьков, Украина, 61176
E-mail: parprof@mail.ru