

Л. Д. Тодороко¹, Э. В. Лесник²

¹Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

²Государственный университет медицины и фармации им. Николая Тестемицану, Кишинев, Молдова

ПРЕДИКТИВНАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СЛУЧАЕВ НЕУДАЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

Цель исследования. Анализ информативности иммунологических показателей с целью прогнозирования случаев неэффективности противотуберкулезного лечения.

Материал и методы. Был проведен простой сравнительный анализ клинических и иммунологических данных у 88 новых выявленных больных туберкулезом легких, которые были распределены в основную (54 больных туберкулезом легких с неудачным исходом противотуберкулезной терапии) и контрольную группу (34 больных туберкулезом легких с успешно завершенным курсом противотуберкулезной терапии).

Результаты и их обсуждение. Больные с неудачным исходом программы противотуберкулезной терапии характеризуются выраженными нарушениями и ригидностью всех параметров иммунологической реактивности, собственно как специфического иммунитета (клеточный и гуморальный), так и преиммунной резистентности (показатели неспецифического иммунитета (фагоцитоз)). Установлено, что у больных с неудачей в лечении измененные показатели, как правило, не возвращались к норме, а у больных с хорошим исходом динамика измененных показателей была более эффективной, и только небольшая часть (8 из 43 лабораторных показателей – 18,6%) показателей вернулись к норме.

Выводы. Наличие выраженных нарушений с ригидностью всех параметров иммунологической реактивности как специфического (клеточного и гуморального), так и преиммунной резистентности (показатели фагоцитоза) являются информативными предикторами прогнозирования случаев неудачи в лечении туберкулеза легких.

Ключевые слова: туберкулез, иммунный статус, неудача в лечении.

В последнее время появилась новая актуальная проблема во фтизиатрии, которая грозит качественно новым витком эпидемии туберкулеза (ТБ) в мире. Во многих случаях развивается ситуация, когда возможности химиотерапии практически исчерпаны, что ведет к неудачному исходу противотуберкулезной терапии [1, 2]. Многочисленные классические работы иммунологов показали, что центральным звеном приобретенной резистентности к ТБ является специфический клеточный иммунитет. Недостаточность клеточного иммунитета при ТБ во многом определяет особенности клинического течения и исход заболевания [3, 4]. При ТБ отмечается выраженная дисфункция Т-системы иммунитета, в том числе, и за счет дефицита содержания лимфоцитов. При прогрессирующем ТБ дефицит клеточного иммунитета встречается в 60–100% случаев и выражается в снижении относительного количества CD4+, CD8+, CD72+-лимфоцитов, индекса CD4/CD8, а также моноцитов [5]. Особенно это выражено при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции [6]. Аллергизация организма в целом и его отдельных систем, органов, тканей, клеток

при инфекционных заболеваниях является важной предпосылкой развития вторичной иммунологической недостаточности. «Разрешающее» действие микробных аллергенов на сенсibilизированные клетки иммунной системы вызывает изменение их свойств. Это может привести к нарушению процессов фагоцитоза, межклеточного взаимодействия, передачи антигенной информации, выработки антител, то есть к нарушению иммунологического гомеостаза, усугублению тяжести заболевания, возникновению осложнений, переходу болезни в хроническую форму [6]. Также известно, что у больных ТБ легких наличие неэффективности химиотерапии по программе DOTS можно связать и с развитием побочных реакций нейротоксического и аллергического генеза в ответ на прием некоторых противотуберкулезных препаратов [7]. При диагностике нейротоксических и аллергических побочных реакций неблагоприятный исход лечения больных по программе DOTS возрастает более чем в 2,5–3,5 раза соответственно [8]. Мы практически не нашли литературных источников о значении состояния иммунологической реактивности и

преиммунной резистентности, как предиктора неудачного исхода противотуберкулезной терапии. В связи с вышесказанным мы решили проанализировать состояние иммунологической реактивности и преиммунной резистентности как предиктора неудачного исхода противотуберкулезной терапии.

Целью работы было выявление иммунологических предикторов неудачного исхода противотуберкулезной терапии у вновь выявленных пациентов с туберкулезом легких.

Материал и методы

Был проведен сравнительный анализ иммунологических данных у 88 новых выявленных больных туберкулезом легких. Больные были распределены в основную группу (ОГ) – 54 больных туберкулезом легких с неудачным исходом противотуберкулезной терапии (ПТ) – и контрольную группу (КГ) – 34 больных туберкулезом легких с успешно завершенным курсом противотуберкулезной терапии. В обеих группах больные были примерно одинакового возраста: в КГ ($35,7 \pm 2,95$ лет), в ОГ ($37,8 \pm 1,78$ лет). В обеих группах достоверно чаще встречались мужчины: $70,8 \pm 9,48\%$ в КГ и $79,6 \pm 5,54\%$ в ОГ (соответственно $t=3,1$; $p<0,01$ в КГ и $t=4,56$; $p<0,01$ в ОГ). Продолжительность интенсивной фазы лечения (в днях) была достоверно больше среди больных ОГ – $101,0 \pm 6,02$ дней в ОГ и $64,8 \pm 2,84$ дней в КГ ($t=5,37$; $p<0,001$).

Были проведены следующие исследования: реакция бласттрансформации лимфоцитов с фитогемагглютинином (РБТЛ с ФГА), определение уровня противотуберкулезных антител, определение фагоцитарной активности нейтрофилов в тесте с нитросиним-тетразолием и определение уровня IgA, IgG, IgM, IgE [9, 10] до и после лечения. Иммунологические параметры сравнивались с аналогичными показателями у 50 здоровых лиц (лабораторная группа).

Результаты и обсуждение

Функциональная активность Т-лимфоцитов (Т-Л) в основной группе была выражено снижена по сравнению с группой здоровых лиц ($t=13,4$; $p<0,001$). Показатель функциональной активности Т-Л в ОГ был достоверно снижен по сравнению с больными КГ ($t=4,86$; $p<0,001$). После лечения показатель функциональной активности Т-Л в обеих группах достоверно повысился, причем более значительно у больных КГ ($t=3,03$; $p<0,01$ для КГ и $t=2,25$; $p<0,05$ для больных ОГ). Даже после лечения показатель функциональной активности Т-Л в ОГ был достоверно ниже, чем у больных КГ ($t=4,24$; $p<0,001$). Данные представлены в таблице 1.

Содержание Т-лимфоцитов до лечения у боль-

ных КГ было достоверно больше, чем у здоровых ($t=2,1$; $p<0,05$), а у больных ОГ – достоверно меньше, чем у здоровых ($t=6,65$; $p<0,001$). После лечения содержание Т-Л в обеих группах достоверно повысилось, причем более значительно у больных КГ ($t=3,58$; $p<0,001$ для КГ и $t=2,68$; $p<0,01$ для больных ОГ). Но даже после лечения содержание Т-Л в ОГ было достоверно ниже, чем у больных КГ ($t=6,97$; $p<0,001$).

Содержание лимфоцитов Т-хелперов (Т-х) до лечения у больных КГ было примерно таким же, как и у здоровых, а у больных ОГ достоверно ниже, чем у здоровых ($t=8,18$; $p<0,001$). После лечения содержание лимфоцитов Т-х в КГ достоверно не изменилось, а у больных ОГ достоверно повысилось ($t=2,39$; $p<0,01$). Но даже и после лечения содержание лимфоцитов Т-х в ОГ было достоверно ниже, чем у больных КГ ($t=4,71$; $p<0,001$).

До начала лечения содержание лимфоцитов Т-супрессоров (Т-с) у больных КГ было достоверно выше, чем у здоровых ($t=3,9$; $p<0,001$) и достоверно выше, чем у больных ОГ ($t=2,72$; $p<0,01$). Содержание лимфоцитов Т-с здоровых в сравнении с больными ОГ достоверно не отличалось. После лечения содержание Т-с в обеих группах достоверно повысилось, причем более значительно у больных КГ ($t=2,33$; $p<0,05$ для КГ и $t=2,07$; $p<0,01$ для ОГ). После лечения содержание лимфоцитов Т-с в ОГ было достоверно ниже, чем у больных КГ ($t=3,37$; $p<0,01$). Все это свидетельствует о более стойком и выраженном дефиците Т-клеточного иммунитета у больных ОГ и подавлении функциональной активности Т-лимфоцитов, а по этим же параметрам (количественное содержание Т-лимфоцитов) можно констатировать активацию Т-клеточного иммунитета у больных КГ.

Анализ результатов, приведенных в таблице 2, показал, что содержание В-лимфоцитов (В-Л) до начала лечения было в обеих группах достоверно выше, чем у здоровых ($t=2,4$; $p<0,05$ для КГ и $t=3,9$; $p<0,01$ для ОГ). После лечения содержание В-Л в обеих группах достоверно снизилось, причем более выражено у больных КГ ($t=5,4$; $p<0,001$ для КГ и $t=2,96$; $p<0,01$ для ОГ). При этом содержание В-Л у больных КГ было достоверно ниже, чем у больных ОГ как до, так и после лечения ($t=2,51$; $p<0,05$ до начала лечения и $t=3,36$; $p<0,01$ после лечения). Все это свидетельствует о более выраженной активации В-клеточного иммунитета у больных ОГ.

Содержание IgG (табл. 2) в обеих группах больных до начала лечения было достоверно выше, чем у здоровых, при этом повышение более выражено у больных ОГ ($t=11,0$; $p<0,001$ для КГ и $t=14,0$; $p<0,001$ для ОГ). После лечения в обеих группах отмечено достоверное снижение IgG ($t=2,48$; $p<0,01$ для КГ и $t=2,41$; $p<0,01$ для ОГ). При этом, даже после лечения, содержание

IgG в ОГ было достоверно выше, чем у больных КГ ($t=2,48$; $p<0,05$).

Содержание IgA в обеих группах больных (табл. 2) до начала лечения было достоверно выше, чем у здоровых, при этом повышение более выражено у больных ОГ ($t=4,0$; $p<0,001$ для КГ и $t=5,8$ $p<0,001$ для больных ОГ). После лечения в обеих группах отмечено достоверное снижение IgA ($t=3,58$; $p<0,001$ для КГ и $t=2,41$; $p<0,01$ для больных ОГ). При этом даже после лечения содержание IgA в ОГ было достоверно выше, чем у больных КГ ($t=3,55$; $p<0,001$).

Содержание IgM в КГ больных до начала лечения достоверно не отличалось от аналогичного показателя здоровых, а у больных ОГ содержание IgM было достоверно выше, чем у здоровых ($t=6,4$; $p<0,001$ для КГ). После лечения в обеих группах отмечено достоверное снижение IgM ($t=3,19$; $p<0,01$ для КГ и $t=2,11$; $p<0,05$ для больных ОГ). Следует отметить, что содержание IgM у больных КГ группы было достоверно ниже, чем у больных ОГ как до лечения, так и после лечения ($t=3,96$; $p<0,001$ до начала лечения и $t=5,11$; $p<0,001$ после лечения). Это свидетельствует о более выраженной активации В-клеточного иммунитета у больных ОГ (табл. 2).

Содержание естественных антител (Е-АТ) у больных до начала лечения в обеих группах было ниже (табл. 2), чем у здоровых ($t=6,64$; $p<0,001$ для КГ и $t=10,4$; $p<0,001$ для больных ОГ). У больных обеих групп после лечения отмечено повышение содержания Е-АТ ($t=2,6$; $p<0,01$ для КГ и $t=2,91$; $p<0,01$ для больных ОГ). При этом содержание Е-АТ у больных КГ было достоверно выше, чем у больных ОГ как до лечения, так и после лечения ($t=3,28$; $p<0,01$ до начала лечения и $t=3,09$; $p<0,01$ после лечения), что свидетельствует о более выраженном потреблении естественных антител у больных ОГ, обусловленное наличием у них большего количества циркулирующих в крови антигенов.

Содержание общего IgE в обеих группах больных до лечения было повышенным с одинаковой степенью достоверности ($t=3,3$; $p<0,001$ для КГ и $t=7,4$ и $p<0,001$ для ОГ). После лечения отмечается снижение содержания IgE у больных обеих групп ($t=3,67$; $p<0,001$ для КГ и $t=2,68$; $p<0,01$ для ОГ), причем более выраженное у больных КГ.

Анализ преиммунной резистентности, в частности, функциональная активность нейтрофилов (табл. 3) в тесте восстановления нитро-синего тетразолия (НСТ) до начала лечения у больных

Таблица 1

Характеристика клеточного иммунитета у больных туберкулезом легких в динамике лечения ($M\pm m$)

Признак(%)	Здоровые	Группы больных			
		Контрольная		Основная	
		до	после	до	после
РБТЛ с ФГА	79,9±1,16	65,1±1,23	68,9±1,18**	56,3±1,33	61,7±1,21**
Лимфоциты Т	60,2±0,75	63,3±1,24	68,5±1,52**	52,2±0,94	56,6±0,78**
Лимфоциты Т-х	43,7±0,85	42,3±1,20	44,1±1,39	34,1±0,81	36,7±0,73**
Лимфоциты Т-с	16,6±0,72	20,9±0,83	24,4±1,23**	18,1±0,64	19,8±0,55**
Лимфоциты В	24,9±0,70	26,8±0,34	23,5±0,51**	28,8±0,71	26,1±0,58**

Примечания: * – достоверная разница в сравнении со здоровыми;

** – достоверная разница в группах больных до и после лечения

Таблица 2

Характеристика некоторых показателей гуморального иммунитета у больных туберкулезом легких в динамике лечения ($M\pm m$)

Признак	Здоровые	Группы больных			
		Контрольная		Основная	
		до	после	до	после
IgG, г/л	12,3±0,27	17,2±0,33	15,7±0,40**	18,2±0,31	17,1±0,31**
IgA, г/л	2,6±0,10	3,2±0,11	2,6±0,13**	3,6±0,14	3,2±0,11**
IgM, г/л	1,4±0,06	1,6±0,09	1,2±0,07**	2,2±0,11	1,9±0,10**
Е-АТ, ln титра	2,5±0,08	1,7±0,10	2,1±0,11**	1,3±0,09	1,7±0,09**

Примечания: * – достоверная разница в сравнении со здоровыми;

** – достоверная разница в группах больных до и после лечения

обеих групп была немного ниже, чем у здоровых. После лечения у больных обеих групп отмечено повышение функциональной активности нейтрофилов. Количество нейтрофилов, способных к фагоцитозу (ФЧ) до начала лечения у больных обеих групп было таким же, как и у здоровых. Но отмечается явная тенденция к снижению числа фагоцитирующих нейтрофилов у больных ОГ. После лечения у больных обеих групп отмечено повышение способности к фагоцитозу ($t=4,24$; $p<0,001$ для КГ и $t=4,48$ и $p<0,05$ для больных ОГ). Однако у больных ОГ как до начала лечения, так и в динамике лечения число фагоцитирующих нейтрофилов было достоверно ниже ($t=2,4$; $p<0,05$ до начала лечения и $t=2,01$; $p<0,05$ после лечения).

Таким образом, у больных КГ преиммунная резистентность (число фагоцитирующих нейтрофилов) изначально была практически не измененной и после лечения достоверно увеличилась в сравнении с больными ОГ (табл. 3).

Активность фагоцитоза (ФИ) до начала лечения у больных обеих групп была такой же, как и у здоровых. Но отмечается тенденция к снижению активности фагоцитоза у больных ОГ и повышению – у больных КГ. После лечения у больных

обеих групп отмечено повышение активности фагоцитоза ($t=3,5$; $p<0,001$ для КГ и $t=2,86$; $p<0,01$ для ОГ). Но у больных ОГ как до начала лечения, так и после лечения активность фагоцитоза была достоверно ниже ($t=2,41$; $p<0,05$ до начала лечения и $t=4,93$; $p<0,001$ после).

Таким образом, у больных КГ активность фагоцитоза изначально была практически не изменена и после лечения более достоверно увеличилась в сравнении с больными ОГ.

Общая гемолитическая активность компонента (ОГАК) до начала лечения в обеих группах была достоверно ниже (табл. 4), чем у здоровых ($t=7,03$; $p<0,001$ для КГ и $t=6,76$; $p<0,001$ для ОГ). После лечения у больных обеих групп отмечено повышение ОГАК ($t=4,47$; $p<0,001$ для КГ и $t=4,49$; $p<0,001$ для ОГ).

Содержание СЗ компонента компонента до начала лечения в обеих группах было достоверно ниже, чем у здоровых ($t=7,01$; $p<0,001$ для КГ и $t=7,39$; $p<0,001$ для ОГ). После лечения у больных обеих групп отмечено повышение содержания СЗ ($t=3,97$; $p<0,001$ для КГ и $t=2,77$; $p<0,01$ для ОГ). Содержание СЗ компонента компонента после лечения у больных КГ было выше, чем у больных ОГ ($t=2,16$; $p<0,05$). Данные приведены в таблице 4.

Таблица 3

Характеристика некоторых клеточных показателей преиммунной резистентности у больных туберкулезом легких в динамике лечения ($M\pm m$)

Признак	Здоровые	Группы больных			
		Контрольная		Основная	
		до	после	до	после
НСТ, у.е.	$0,14\pm 0,006$	$0,14\pm 0,008$	$0,17\pm 0,008^{**}$	$0,12\pm 0,005$	$0,17\pm 0,023^{**}$
ФЧ, %	$76,9\pm 0,86$	$77,9\pm 1,08$	$85,2\pm 1,31^{**}$	$73,9\pm 1,25$	$81,6\pm 1,17^{**}$
ФИ, у.е.	$4,61\pm 0,17$	$5,1\pm 0,23$	$6,2\pm 0,21^{**}$	$4,4\pm 0,16$	$5,0\pm 0,13^{**}$

Примечания: * – достоверная разница в сравнении со здоровыми;

** – достоверная разница в группах больных до и после лечения

Таблица 4

Характеристика некоторых гуморальных показателей преиммунной резистентности ($M\pm m$)

Признак	Здоровые	Группы больных			
		Контрольная		Основная	
		до	после	до	после
ОГАК, СН50	$59,8\pm 1,56$	$47,9\pm 0,66$	$54,2\pm 1,22^{**}$	$48,1\pm 0,75$	$53,1\pm 0,83^{**}$
СЗ, г/л	$1,20\pm 0,06$	$0,73\pm 0,030$	$0,91\pm 0,035^{**}$	$0,73\pm 0,021$	$0,82\pm 0,23^{**}$
С4, г/л	$0,49\pm 0,02$	$0,32\pm 0,010$	$0,39\pm 0,017^{**}$	$0,36\pm 0,008$	$0,41\pm 0,010^{**}$
НРТ, г/л	$1,08\pm 0,056$	$1,07\pm 0,044$	$0,88\pm 0,043^{**}$	$1,00\pm 0,030$	$0,87\pm 0,032^{**}$
СЕР, г/л	$0,30\pm 0,012$	$0,53\pm 0,019$	$0,41\pm 0,020^{**}$	$0,64\pm 0,020$	$0,55\pm 0,020^{**}$
РФВ, г/л	$0,31\pm 0,012$	$0,38\pm 0,009$	$0,30\pm 0,014^{**}$	$0,40\pm 0,010$	$0,35\pm 0,010^{**}$
СОЭ, мм	$7,2\pm 0,47$	$33,0\pm 3,46$	$14,5\pm 2,53^{**}$	$28,6\pm 2,64$	$23,2\pm 2,65$

Примечания: * – достоверная разница в сравнении со здоровыми;

** – достоверная разница в группах больных до и после лечения

Содержание С4 компонента комплемента до начала лечения в обеих группах было достоверно ниже, чем у здоровых ($t=7,6$; $p<0,001$ для КГ и $t=6,04$; $p<0,001$ для ОГ). После лечения у больных обеих групп отмечено повышение содержания С4 ($t=3,63$; $p<0,001$ для КГ и $t=3,47$; $p<0,001$ для ОГ). Содержание гаптоглобина (НРТ) до начала лечения в КГ больных не отличалось от аналогичного показателя у здоровых, а у больных ОГ отмечена тенденция к его снижению. После лечения у больных обеих групп отмечено снижение содержания гаптоглобина ($t=2,94$; $p<0,01$ для КГ и $t=3,01$; $p<0,01$ для ОГ).

Содержание церулоплазмينا (СЕР) до начала лечения в обеих группах было достоверно выше, чем у здоровых ($t=10$; $p<0,001$ для КГ и $t=15$; $p<0,001$ для ОГ). После лечения у больных обеих групп отмечено снижение содержания церулоплазмينا ($t=4,35$; $p<0,001$ для КГ и $t=3,08$; $p<0,01$ для ОГ), более выраженное среди больных КГ, так как после лечения у этих пациентов содержания церулоплазмينا было достоверно ниже, чем у больных ОГ ($t=4,35$; $p<0,001$).

Содержание пропердина (РФВ) до начала лечения в обеих группах было достоверно выше, чем у здоровых ($t=4,7$; $p<0,001$ для КГ и $t=5,8$; $p<0,001$ для ОГ). После лечения у больных обеих групп отмечено снижение содержания пропердина ($t=4,64$; $p<0,001$ для КГ и $t=3,05$; $p<0,01$ для ОГ), более выраженное среди больных КГ, так как после лечения содержание пропердина было достоверно ниже, чем у больных ОГ ($t=2,81$; $p<0,01$).

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) у больных обеих групп при поступлении была достоверно выше, чем у здоровых ($t=7,4$; $p<0,001$ для КГ и $t=8,0$; $p<0,001$ для ОГ). После лечения СОЭ снизилась достоверно только у больных КГ ($t=4,33$; $p<0,001$). Однако и после лечения СОЭ была достоверно выше, чем у здоровых ($t=2,8$; $p<0,01$ для КГ и $t=5,9$; $p<0,001$ для ОГ).

Таким образом, результаты проведенного анализа показали, что нарушение гуморальных показателей преиммунной резистентности, таких как содержание комплемента и его факторов, а также содержание острофазных белков у больных основной группы было более выражено, медленнее восстанавливалось и практически никогда не возвращалось к норме. У больных контрольной группы динамика этих показателей была менее нарушена, быстрее восстанавливалась и некоторые из них возвращались к норме.

Анализ отдельных показателей, отражающих эндогенную интоксикацию организма, показал (табл. 5), что содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) до начала лечения у больных КГ не отличалось от их содержания у здоровых, а у больных ОГ было достоверно выше ($t=7,9$; $p<0,001$), чем у здоровых. После лечения отмечено снижение содержания ЦИК в обеих группах ($t=3,35$; $p<0,01$ для КГ и $t=2,94$; $p<0,01$

для ОГ). Содержание ЦИК и после лечения у больных ОГ продолжало оставаться достоверно выше, чем в КГ ($t=8,2$; $p<0,001$), что свидетельствует о высоком уровне интоксикации у больных ОГ как при поступлении, так после окончания курса химиотерапии (при выписке). Это подтверждается и такими показателями, как лейкоцитарный индекс интоксикации Каль-Калифа. Достоверно он изменился с тенденцией к нормализации после лечения только у больных КГ ($t=3,05$; $p<0,01$).

Соотношение содержания лейкоцитов к содержанию Т-лимфоцитов (Лейко/ЛТ) более 6,9 также отражает степень эндогенной интоксикации организма. Если это соотношение у больных КГ не отличалось достоверно от группы здоровых, то показатель Лейко/ЛТ у больных ОГ был достоверно выше, чем у здоровых ($t=2,3$; $p<0,05$). После лечения отмечено достоверное снижение этого индекса только у больных КГ ($t=5,76$; $p<0,001$).

Соотношение содержания суммы сегментоядерных, палочкоядерных и юных нейтрофилов к содержанию эозинофилов (СПЮ/Э) более 29 отражает степень эндогенной интоксикации организма. До лечения этот показатель у больных обеих групп был достоверно выше, чем у здоровых ($t=14,0$; $p<0,001$ для КГ и $t=18,0$; $p<0,001$ для ОГ). После лечения достоверное снижение этого показателя отмечено только у больных КГ ($t=3,34$; $p<0,01$). Все это подтверждает высокий уровень интоксикации у больных ОГ как при поступлении, так как и при завершении лечения.

Для определения предиктивной информативности иммунологических показателей с целью выяснения причин неуспешного противотуберкулезного лечения был выявлен коэффициент соотношения вероятностей (Odds Ratio-OR) только у показателей со статистической дифференциацией между группами больных (табл. 6).

Предиктивность клеточного иммунитета, соответственно: функциональная активность Т-лимфоцитов была определена как нейтральный фактор риска с $OR=1,081$ (CI 95%: 0,946–1,018); низкое содержание Т-лимфоцитов – как очень высокий фактор риска с $OR=12,5$ (CI 95%: 3,42–45,04); низкое содержание лимфоцитов Т-хелперов – как очень высокий фактор риска с $OR=62,5$ (CI 95%: 14,231–274,49); высокое содержание лимфоцитов Т-супрессоров – как очень умеренно предиктивный фактор риска с $OR=2,10$ (CI 95%: 0,62–7,14). Все вышеизложенное свидетельствует о том, что выраженный дефицит Т-клеточного иммунитета является высоко информативным иммунологическим предиктором для прогноза неуспешного противотуберкулезного лечения.

Предиктивность гуморального иммунитета: высокое содержание лимфоцитов В было определено как малоинформативный фактор риска с $OR=1,158$ (CI 95%: 0,348–3,847); высокое содержание IgA – как малоинформативный фактор

Таблиця 5

**Характеристика некоторых показателей эндогенной интоксикации
у больных туберкулезом легких в динамике лечения (M±m)**

Признак	Здоровые	Группы больных			
		Контрольная		Основная	
		до	после	до	после
ЦИК, %	49,3±2,38	52,2±4,53	33,8±3,10**	97,3±5,55	76,8±4,23**
ИИ, Калф-Калиф, у.е.	0,9±0,04	0,9±0,18	0,3±0,06**	0,9±0,13	0,8±0,11
Лейко/ЛТ, у.е.	6,9±0,21	8,4±0,90	5,3±0,49**	12,4±2,43	9,2±1,24
СПЮ/Э, у.е.	28,3±1,24	64±2,2	54±1,9**	63±1,5	61±1,6

Примечания: * – достоверная разница в сравнении со здоровыми;

** – достоверная разница в группах больных до и после лечения

Таблиця 6

**Информативная предиктивность иммунологических показателей
для неуспешного противотуберкулезного лечения**

	Факторы риска	Коэффициент соотношения вероятностей (CI: 95%)
Высокий ФР	Низкое содержание лимфоцитов Т-хелперов	62,5 (CI 95%:14,231–274,49)
	Низкое содержание лимфоцитов Т	12,5 (CI 95%:3,42–45,04)
	Высокое содержание циркулирующих иммунных комплексов	9,801 (CI 95%:2,895–33,175)
	Высокая скорость оседания эритроцитов	5,213 (CI 95%:1,626–30,131)
	Низкая активность фагоцитоза	2,875 (CI 95%:0,926–8,928)
Умеренный ФР	Высокое содержание лимфоцитов Т-супрессоров	2,10 (CI 95%:0,62–7,14)
Низкий ФР	Высокое содержание IgA	1,545 (CI 95%:0,241–9,905)
	Высокое содержание лимфоцитов В	1,158 (CI 95%:0,348–3,847)
	Низкая функциональная активность нейтрофилов	1,158 (CI 95%:0,348–3,847)
	Высокое содержание IgE	1,131 (CI 95%:0,098–3,114)

Примечание: CI – доверительный интервал

риска с OR = 1,545 (CI 95%: 0,241–9,905); высокое содержание IgE – как малоинформативный фактор риска с OR=1,131 (CI 95%: 0,098–3,114). Эти показатели свидетельствуют о том, что чрезмерная активация гуморального иммунитета является малоинформативным иммунологическим предиктором для прогноза неуспешного лечения туберкулеза.

Предиктивность тяжести эндогенного интоксикационного синдрома: высокое содержание ЦИК было определено как очень высокий фактор риска с OR=9,801 (CI 95%: 2,895–33,175); высокая скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – как очень высокий фактор риска с OR=5,213 (CI 95%: 1,626–30,131). Эти показатели свидетельствуют о том, что выраженность эндогенного интоксикационного синдрома является высокоинформативным биохимическим предиктором для прогнозирования неудачи противотуберкулезного лечения.

Анализ предиктивности преиммунной (неспецифической) резистентности показал, что низкая функциональная активность нейтрофилов в тесте восстановления НСТ была определена как низкий фактор риска с OR=1,158 (CI 95%: 0,348–3,847); низкая активность фагоцитоза (ФИ) – как высокий фактор риска с OR=2,875 (CI 95%: 0,926–8,928). Показатели фагоцитоза у больных КГ группы изначально были не повреждены и после лечения активизировались в обеих группах больных. У больных ОГ этот процесс происходил медленнее из-за выраженности эндогенной интоксикации организма или заторможенности иммунологической реактивности у этих больных.

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует, что в обеих группах больные были примерно одинакового возраста как в КГ, так и в ОГ; достоверно чаще встречались мужчины. Продолжительность лечения (в днях) была до-

стоверно більше середі больних ОГ, що дозволяє констатувати неблагополучне течення захворювання у таких пацієнтів. Аналіз активності, кількісного вмісту і субпопуляцій Т-лімфоцитів свідчить про більшій стійкості і вираженій дефіциті Т-клітинного імунітету у больних ОГ і активації Т-клітинного імунітету у больних КГ. Аналіз вмісту В-лімфоцитів, параметрів IgG, IgA, IgM, протитуберкульозних антитіл в динаміці свідчить про більшій вираженій активації В-клітинного імунітету у больних ОГ в порівнянні з больними КГ. Високий вміст загального IgE в обох групах больних до лікування свідчить про алергізацію і гіперсенситивізацію больних до антигенів мікобактерії. Більшій високий вміст IgE в ОГ після лікування є підтверджуючим фактором алергізації організму в відповідь на протитуберкульозне лікування.

Аналіз нашого дослідження показав, що больні КГ характеризуються нормальними або активізованими вищепереліченими по-

казателями імунологічної реактивності і преімунної резистентності. У больних ОГ змінені показателі не поверталися до норми, у больних КГ динаміка змінених показателів була більшій ефективною, а 8 із 43 аналізованих лабораторних показателів (18,6%) повернулися до норми.

Висновки

1. Вираженість порушень параметрів імунологічної реактивності, таких як клітинний імунітет, преімунна резистентність і вираженість ендogenous інтоксикаційного синдрому, є високо предиктивними показателями для прогнозування неуспішного протитуберкульозного лікування.

2. Вираженість порушень параметрів гуморального імунітету є високо предиктивним показателем ймовірності невдачного результату етіотропної хіміотерапії туберкульозу.

3. Больним туберкульозом легких необхідно перед лікуванням дослідити стан імунологічної реактивності і преімунної резистентності.

Список літератури

1. Manissero D. Analysis of tuberculosis treatment outcomes in the European Union and European Economic Area / Manissero D. // Euro Surveillance. – 2010. – V.18. – P. 195–199.
2. Фелькер І. Г. Причини невдач в лікуванні за програмою DOTS-PLUS больних туберкульозом легких з множинною лікарською стійкістю: автореф. дис. на соиск. учен. степені к.м.н./ І. Г. Фелькер. – Новосибірськ, 2012. – 21 с.
3. Ferraz J.C. Immune aactors and immunoregulation in Tuberculosis / Ferraz J. C., Melo F. B, Albuquerque M. F. // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2006. – V. 39, № 11. – P. 1387–1397.
4. Тодоріко Л. Д. Особливості цитокінової регуляції і показателі ендogenous інтоксикації при мультирезистентному туберкульозі легких / Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук // MJHS. – № 2. – 2014. – С. 26–35.
5. Динаміка показателів ендogenous інтоксикації при мультирезистентному туберкульозі легких з деструктивними змінами / Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук, С. А. Батрановська [і др.] // Акту-
6. альна інфектологія. – 2014. – № 4. – С. 55–58.
6. Клинические проявления и показатели иммунитета у больных туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции / Хаертынова И. М., Валиев Р. Ш., Цибулькин А. П. [і др.] // Научные труды к 85-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки, профессора М. М. Авербаха. – Москва. – 2010. – С 246–249.
7. Особенности иммунитета у больных различными формами туберкулеза легких / Хонина Н. А., Никонов С. Д., Шпилевский С. В. [і др.] // Проблемы туберкулеза. – 2000. – № 1. – С. 30–32.
8. Иммунный статус больных инфильтративным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких на фоне протитуберкульозной химиотерапии / Новицкий В. В., Стрелис А. К., Серебрякова В. А. [і др.] // Иммунология. – 2007. – Т. 28, – № 1. – С. 27–30.
9. Маянский А. Н. Туберкулез (микробиологические и иммунопатологические аспекты) / А. Н. Маянский // Иммунология. – 2001. – № 2. – С. 53–63.
10. Новиков Д. К. Медицинская иммунология / Д. Новиков, И. Фрейдлин. – Минск: Выш. шк., 2005. – 301 с.

Стаття надійшла до редакції 10.04.2015.

Л. Д. Тодоріко¹, Е. В. Лесник²

¹Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

²Державний університет медицини і фармації ім. Ніколая Тестеміцану, Кишинів, Молдова

ПРЕДИКТИВНА ІНФОРМАТИВНІСТЬ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ВИПАДКІВ НЕВДАЛОГО ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Мета дослідження. Аналіз інформативності імунологічних показників з метою прогнозування випадків неефективності протитуберкульозного лікування.

Матеріал і методи. Був проведений простий порівняльний аналіз клінічних та імунологічних даних у 88 нових виявлених хворих на туберкульоз легень, які були розподілені в основну (54 хворих на туберкульоз легень з невдалим результатом протитуберкульозної терапії) і контрольну групу (34 хворих на туберкульоз легень з успішно завершеним курсом протитуберкульозної терапії).

Результати і їх обговорення. Хворі з невдалим результатом програми протитуберкульозної терапії характеризуються вираженими порушеннями і ригідністю всіх параметрів імунологічної реактивності, власне, як специфічного імунітету (клітинний і гуморальний), так і преімунної резистентності (показники неспецифічного імунітету (фагоцитоз)). Встановлено, що у хворих з невдачею лікування змінені показники, як правило, не поверталися до норми, а у хворих з гарним результатом динаміка змінених показників була більш ефективною, і тільки невелика частина показників (8 з 43 лабораторних показників – 18,6%) повернулися до норми.

Висновки. Наявність виражених порушень із ригідністю всіх параметрів імунологічної реактивності: як специфічного (клітинного й гуморального), так і преімунної резистентності (показники фагоцитозу) є інформативними предикторами прогнозування випадків невдачі лікування туберкульозу легень.

Ключові слова: туберкульоз, імунний статус, невдача лікування.

L. D. Todoriko¹, E. V. Lecnik²

¹*Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine*

²*State University of Medicine and Pharmacy Nicholae Testemitanu, Chisinau, Moldova*

PREDICTABILITY OF IMMUNE REACTIVITY INDICES FOR ANTITUBERCULOSIS TREATMENT FAILURE

Aim of the study: Predictability assesment of immune reactivity indices for antituberculosis treatment failure.

Material and methods: It was performed a comparative analysis of clinical and immunological data in 84 new pulmonary tuberculosis cases, included in study group and a control group – 34 cases cured. Immune inices were compared with a 50 healthy individuals laboratory group.

Results. It was established that patients with antituberculosis treatment failure are characterised by severe disturbances and rigidity of all immunoreactivity indices (celular, humoral, specific immunity) and preimmune resistance (phagocytosis indices). Data obtained established that patients with treatment failure have severe immune reactivity disturbances due to tuberculosis intoxication and antituberculosis drug reactions. The immune indices of patients with antituberculosis treatment failure, are not returning to the normal level. In the group of cured patients, the dinamic of immune indices are more efficient and some of indices (8 from 43 indices – 18,6%) were returned to the normal level.

Conclussions. Rigidity of all indices of immune reactivity (cellular immunity, humoral immunity, specific immunity and preimmune resistance (phagocytosis indices) were established as predictors for antituberculosis treatment failure.

Keywords: tuberculosis, anti-tuberculosis treatment failure, imune reactivity.