

На правах рукописи

Гаджиева Лайлаханым Амаровна

**Функциональное состояние почек, иммунной
и антиоксидантной систем у больных
бруцеллезом женщин**

14.01.09 - инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Ахмедов Джалалутдин Расулович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор

Беляева Наталья Михайловна

доктор медицинских наук,
профессор

Гаджикулиева Мадина Маратовна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Защита состоится « ____ » _____ 2019 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки "Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии" Роспотребнадзора (111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора и на сайте www.crie.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время бруцеллез сохраняет свою актуальность как одна из важных проблем здравоохранения отдельных субъектов Российской Федерации с животноводческой ориентацией сельского хозяйства. Заболеваемость населения бруцеллезом на отдельных территориях России: в Республиках Дагестан и Калмыкия, Ставропольском крае, Волгоградской области и др., в отдельные годы, в десятки раз превышала таковую в целом по России [Ахмедов Д.Р., 2000, Исаев А. Н., 2006, Желудков М. М., 2009, Зульпукарова Н.М.-Г. с соавт., 2012]. С 2010 по 2014 г. в Республике Дагестан зарегистрирован 841 случай впервые выявленного бруцеллеза. Здесь отмечается один из самых высоких показателей заболеваемости в России на 100 тыс. населения (интенсивный показатель находится в пределах 4,9-7,3) [Лямкин Г.И., 2002].

В России в 2010-2014 гг. зарегистрировано 2092 случая впервые выявленного бруцеллеза. Неблагополучными по заболеванию людей бруцеллезом являются административные субъекты с развитым животноводством (Северо-Кавказский, Южный и Сибирский федеральные округа), на долю которых в последние 5 лет приходилось от 70 до 90% заболеваний бруцеллезом [Лямкин Г.И., 2002]. По мнению академиков Н.Д. Ющука (2009), В.И. Покровского и В.В. Малеева (2003), бруцеллезная инфекция эпидемиологически и эпизоотологически недостаточно контролируется и приносит значительный экономический и социальный ущерб. Неблагополучие современной эпидемиологической ситуации по бруцеллезу в России, в том числе и Северо-Кавказском федеральном округе (СКФО) Российской Федерации обусловлено следующими причинами: снижением в последние десятилетия возможностей осуществления учета и вакцинопрофилактики крупного и мелкого рогатого скота в частном секторе, ослаблением эффективности санитарного надзора за реализацией среди населения продуктов животноводства и животноводческого сырья, также несоблюдением населением мер личной профилактики [Ахмедов Д.Р., 1994, 2000, 2009, Зульпукарова Н.М.-Г. с соавт., 2000, Исаев А.Н. с соавт., 2000, Магомедова С.А., 2008].

Известно, что для бруцеллеза характерно вовлечение в патологический процесс почти всех органов и систем. По данным ряда авторов, поражение сердечно-сосудистой системы наблюдается у 5-40% больных бруцеллезом, и проявляется: миокардитами, миокардиодистрофиями [Алигишиева М.Д., 2000, Покровский В.И., Малеев В.В., 2003, Билалова С.К., 2007, Плиева Ж. Г., 2010, Здродовский П. Ф., 2013]. При бруцеллезе отмечается поражение как центральной, так и периферической системы. По данным отечественных авторов, как современных, так и прошлых лет, при бруцеллезе наиболее часто

поражается локомоторная система [Кутманова А.З. с соавт., 2000, Лучшев В.И., 2004, Залещук Ю. Н., 2008, Абусуева А.С., 2012].

Изменения со стороны мочевыделительной и половой системы описаны как характерные для пациентов с хроническим бруцеллёзом (ХБ) и встречаются в 48,8% случаев [Антонова Т.В., 2000, Даниялбекова З.М., 2000, Кутманова А.З., 2001, Загоскина Т.Ю., 2004, Ахмедова М.Д. с соавт., 2005, Анащенко А.В. с соавт., 2012], при этом у 18,7% больных в моче обнаруживается белок, у 11,6% - преходящие нарушения концентрационной функции почек, у 11,6% женщин - нарушение менструального цикла, сальпингоофориты и метриты и у 5,3% больных – привычное невынашивание беременности [Белозеров Е.С., 1985, Вершилова П.А. с соавт., 1972, Антонова Т.В., 2000, Даниялбекова З.М., 2000, Ляпина Е. П., 2011, Анащенко А.В. с соавт., 2012].

Степень разработанности темы исследования

В последние десятилетия в России и за рубежом уделяется большое внимание вопросам повышения эффективности терапии бруцеллезной инфекции. Комплексная терапия современного бруцеллеза включает в себя антибиотикотерапию, противовоспалительную и десенсибилизирующую терапию, применение препаратов иммуностропного и антиоксидантного действия, физиотерапию, а также симптоматическую терапию, и зависит от активности инфекционного процесса и выраженности поражения органов и систем организма [Абусуева А.С., 1998, 2012, Закирова А.Н. с соавт., 1998, Алигишиева М.Д., 2000, Залещук Ю. Н., 2008, Анащенко А.В. с соавт., 2012]. Несмотря на ряд практически используемых схем терапии бруцеллеза, существующими методами лечения во многих случаях не удается достичь стойкого клинического эффекта, что не удовлетворяет клиницистов.

Сведения в литературе о поражении почек у больных бруцеллезом женщин недостаточны или отсутствуют. В связи с этим очевидно, что необходимо дальнейшее углубленное изучение функционального состояния почек у женщин, больных различными клиническими формами бруцеллеза, для повышения эффективности лечения.

Цель исследования

Оценить функциональное состояние почек, иммунной и антиоксидантной систем у больных бруцеллезом женщин для совершенствования терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические проявления поражения почек у больных бруцеллезом женщин.
2. Оценить состояние антиоксидантной системы и цитокинового статуса у женщин, больных бруцеллезом с поражением почек.

3. Выявить взаимосвязи возможных нарушений функционального состояния антиоксидантной системы и цитокинового статуса у женщин, больных бруцеллезом с поражением почек.

4. Совершенствовать методы лечения больных бруцеллезом женщин с поражением почек.

Научная новизна исследования

Впервые на основе клинического материала с применением комплекса бактериологических, иммунологических, биохимических, инструментальных методов исследования были определены:

- механизмы поражения почек у женщин, больных бруцеллезом;
- прогностически значимые критерии патологии почек у больных бруцеллезом женщин (протеинурия и степень ее выраженности, изменения в мочевом осадке, снижение скорости клубочковой фильтрации, изменения со стороны антиоксидантной системы, установление роли цитокинов, ЦИК);
- впервые путем комплексного исследования установлен характер иммунных (ИЛ1, ИЛ6, ФНО- α , ЦИК) и биохимических нарушений у больных бруцеллезом женщин с поражением почек;
- впервые дана оценка эффективности применения отечественного препарата галавита в комплексной терапии женщин, больных бруцеллезом с поражением почек.

Теоретическая и практическая значимость работы

Впервые было показано, что у больных бруцеллезом женщин рекомендуется проведение целенаправленного исследования состояния почек с целью ранней диагностики сопутствующих болезней почек. Для оценки тяжести течения бруцеллеза с поражением почек было проведено целенаправленное исследование ПОЛ, АОС и АОА крови, оценка уровня ИЛ1, ИЛ6 ФНО- α , ЦИК. В комплексе с традиционной терапией больных бруцеллезом с поражением почек рекомендован препарат галавит.

Методология и методы исследования

Методологическая основа диссертационной работы соответствует поставленной цели исследования. Программа исследования включает эпидемиологические (описательные и аналитические) результаты и статистический корреляционный анализ. Результаты исследования проанализированы и интерпретированы в главах результатов диссертационной работы. Дано заключение, сформированы выводы и предложены практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. У женщин, больных различными клиническими формами бруцеллеза, отмечается поражение почек, что необходимо учитывать при назначении терапии.

2. У женщин, больных острым, подострым и хроническим бруцеллезом, отмечается повышение интенсивности перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной и антиокислительной активности крови.

3. У женщин, больных различными клиническими формами бруцеллеза, выявлено нарушение состояния цитокинового статуса.

4. Использование в комплексной терапии больных бруцеллезом с поражением почек препарата галавит способствует более раннему клиническому выздоровлению больных, исчезновению проявлений бруцеллеза, а также значительному снижению интенсивности перекисного окисления липидов, повышению антиоксидантной и антиокислительной активности крови, нормализации показателей цитокинового статуса.

Личное участие автора в получении результатов

Полученные в диссертационной работе данные являются результатом исследований, выполненных самостоятельно диссертантом. Автором проведен анализ актуальности и степени изученности проблемы, определены направления исследований, цель и задачи работы, методологические подходы, в соответствии с которыми применены методики. Диссертантом в полном объеме проведен сбор, систематизация и комплексный анализ всех данных, выполнена статистическая обработка и анализ полученных результатов, разработаны основные положения диссертационной работы, обоснованы и сформулированы научные выводы.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность ГБУ РД «Республиканский центр инфекционных болезней им. С.М. Магомедова» (г. Махачкала). Материалы диссертационного исследования внедрены в учебный процесс и используются на кафедре инфекционных болезней им. академика Г.П. Руднева и на циклах усовершенствования врачей инфекционистов на кафедре инфекционных болезней ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Высокая степень достоверности результатов проведенных исследований обеспечена адекватностью применения современных методик сбора и обработки информации, достаточным объемом исследуемой выборки, использованием общепринятых методов статистического анализа и подтверждается проверкой на ретроспективных данных с известными исходами, а также результатами лечения больных в 2017 году. Научные

положения и выводы, сформулированные в диссертации, основаны на приведенных фактических данных.

Материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на научных конференциях: 17 научно-практической конференции «Инфекционные болезни: актуальные вопросы в клинике и эксперименте» (Махачкала, 2012); научной конференции молодых ученых и студентов (Махачкала, 2013, 2014, 2015); научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных болезней: современные подходы к диагностике и лечению» (Махачкала, 2014, 2016); Российской научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных болезней в клинике и эксперименте» (Махачкала, 2015, 2017); Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2016, 2017); XI Международной (XX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2016).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют области исследования специальности, пунктам 2 и 4 паспорта специальности 14.01.09 – «Инфекционные болезни».

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 2 - в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 133 стандартных страницах компьютерного текста формата А4 и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 212 источников, из которых 72 зарубежных авторов. Диссертационная работа иллюстрирована 67 таблицами и 11 рисунками. Работа выполнена на клинической базе кафедры инфекционных болезней им. академика Г.П.Руднева ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования

Работа выполнялась на кафедре инфекционных болезней им. академика Г.П. Руднева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

В исследование вошли 180 женщин в возрасте 18-50 лет, из которых у 150 диагностировался бруцеллез различных клинических форм и 30 практически здоровых женщин того же возраста. Доля больных хроническим бруцеллезом составила 62%, острым – 31,3% и подострым – 6,7% (табл. 1).

Таблица 1 – Распределение обследованных женщин по форме бруцеллеза и возрасту

Возрастная группа, лет	Здоровые	Бруцеллез			Всего
		Острый	Подострый	Хронический	
18-29	8	21	5	28	62
30-39	11	7	2	27	47
40-50	11	19	3	38	71
Итого	30	47	10	93	180

Критерии **включения** пациентов в исследование:

1. Женщины, больные острым, подострым и хроническим бруцеллезом (согласно критериям клинико-патогенетической классификации бруцеллеза академика Г.П. Руднева, 1955 г. с учетом рекомендаций В.И. Покровского, 2004).
2. Добровольное информированное согласие пациентки на проведение исследований и лечение.
3. Возраст пациентов - от 18 до 50 лет.
4. Пациенты, готовые следовать предписаниям врача.

Критерии **исключения** пациентов из исследования:

1. Отказ пациентов от участия в исследовании.
2. Участие пациента в любом другом исследовании.
3. Индивидуальная непереносимость намеченных для терапии препаратов.

Критерии **выхода** из исследования:

1. Пациент может быть выведен из исследования, если продолжение исследования наносит вред пациенту.
2. Появление побочных действий лекарственных средств.
3. Решение пациента прекратить свое участие в исследовании.
4. Несоблюдение пациентом режима приема лекарственных препаратов.
5. Появление в процессе исследования критериев исключения.

Для достижения поставленной цели работа выполнена в 3 этапа: 1-й этап – клинико-эпидемиологическое исследование больных бруцеллезом женщин за 2013-2014 годы на предмет поражения почек.

2-й этап – сравнительный анализ состояния антиоксидантной системы и цитокинового статуса у женщин, больных бруцеллезом с поражением почек и без него.

3-й этап – проспективное контролируемое клиническое исследование (дизайн исследования – когортное исследование) больных бруцеллезом с поражением почек для обоснования включения галавита в комплексное лечение.

Всем больным проводились общеклинические лабораторные исследования: общий анализ крови на анализаторе «МЕДОНИК СА-620»(Швеция 2011г.), общий анализ мочи с оценкой физико-химических свойств и исследование мочевого осадка на анализаторе мочи, определение микроальбуминурии, мочевины, креатинина, проба Реберга (клиренс эндогенного креатинина), проба Зимницкого, анализ мочи по Нечипоренко, общий анализ кала, биохимический анализ крови на анализаторе Indiko (США, 2010г.). Исследования для подтверждения диагноза бруцеллеза: реакция Райта, Хеддльсона, РПГА с бруцеллезным эритроцитарным антигеном, внутрикожная аллергическая проба Бюрне. Инструментальные исследования: ультрасонографическое исследование органов брюшной полости и почек на аппарате УЗИ с доплерографией Vivid E9 (GE VINGMED ULTRASOUND A/S, Норвегия, 2010г.), МРТ на аппарате GENERAL ELECTRIC 1,5 Тс (США, 2012г.). Бактериологические исследования по выделению бруцелл из крови проводили в лаборатории Республиканской противочумной станции. Исследования функционального состояния антиоксидантной системы (АОС) с количественным определением сульфгидрильных групп и дисульфидных связей в гемолизате прямым и обратным амперометрическим титрованием, определение перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови, определение общей антиокислительной активности плазмы крови проводили на анализаторе для амперометрического титрования (ТДА-03), в биохимической лаборатории ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный университет» МЗ РФ. Изучение цитокинового статуса: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α проводили на хемолюминесцентном анализаторе Immolite Siemens Roche Cobas (Германия, 2010г.), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК).

В комплекс лечения больных бруцеллезом входили антибактериальные (ко-тримоксазол, доксициклин, рифампицин, стрептомицин, цiproфлоксацин), дезинтоксикационные (инфузии физиологического раствора и глюкозы) и противовоспалительные средства (диклофенак, ибупрофен), а также физиопроцедуры.

Статистическую обработку полученных данных проводились с помощью программ Microsoft Excel 2010 и *BioStat* 2008 (Analyst SoftInc). При нормальном распределении определялись следующие статистические показатели: средняя

арифметическая (M), стандартное отклонение (\pm SD). Для непараметрических количественных данных определялись медиана (Me), 25% и 75% перцентили (P25 и P75).

При неправильном распределении данных для расчета достоверности различий использованы непараметрические критерии Манна-Уитни (для несвязанных выборок) и Вилкоксона (для связанных выборок). Качественные и количественные (при неправильном их распределении) показатели анализированы при помощи z-критерия Фишера и χ^2 . Для определения взаимосвязи изучаемых параметров проводился корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции по Спирмену (Rxy).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Цитокиновый статус и состояние антиоксидантной системы у больных женщин бруцеллезом с поражением и без поражения почек

У наблюдаемых нами женщин (n=150), больных различными клиническими формами бруцеллеза, был проведен анализ цитокинового статуса.

По результатам работы у 71 (47,3%) из 150 больных бруцеллезом установлено снижение гемоглобина. При бруцеллезе снижение этого показателя может быть результатом воздействия на организм провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, интерферона- β , интерферона- γ , ФНО- α , неоптерина), так как они подавляют высвобождение железа из клеток макрофагов, разрастание эритроидного ростка за счет угнетения выработки эритропоэтина в почках. Доказательством этого является выявление обратной связи между уровнем гемоглобина и концентрацией ИЛ-1 β (Rxy -0,164; P = 0,05 при k = 178), ИЛ-6 (Rxy -0,044; P >0,05) и ФНО α (Rxy -0,190; P <0,05) (табл. 2).

Таблица 2 – Иммунный статус женщин, больных бруцеллезом

Показатель	Острый бруцеллез (n = 47)		Подострый бруцеллез (n = 10)		Хронический бруцеллез (n = 93)		Здоровые (n = 30)	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
ИЛ-1 β , пг/мл	5,1	1,2*	4,6	1,0*	5,2	0,9*	1,8	1,1
ИЛ-6, пг/мл	6,6	4,6*	4,3	3,6	6,3	4,3*	2,1	1,5
ФНО α , пг/мл	10,4	2,5*	10,0	2,4*	10,2	2,4*	3,4	2,2
ЦИК, Ед/мл	109,5	41,6*	88,1	36,3*	108,6	42,5*	41,9	10,5

Примечание: * - P<0,001 для критерия Манна-Уитни по сравнению с группой здоровых.

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) служат показателем активности аутоиммунного заболевания. Так, по данным проведенного нами исследования выявлено, что титр ЦИК находится в тесной прямой связи с СОЭ ($R_{xy} 0,262$; $P < 0,01$ при $k = 178$), концентрацией ревмофактора ($R_{xy} 0,507$; $P < 0,001$) и СРБ ($R_{xy} 0,522$; $P < 0,001$). Оценивая активность воспаления по ЦИК можно утверждать, что наибольшая активность заболевания наблюдается при остром и хроническом бруцеллезе.

Медиана ИЛ-1 β у женщин с бруцеллезом в 5 раз выше (5 пг/мл), чем у здоровых (1 пг/мл). У ряда больных острым и хроническим бруцеллезом превышение от нормы может быть до 6 раз.

Проведенный анализ результатов определения значений ИЛ-6 показал, что амплитуда колебаний уровня ИЛ-6 в крови при бруцеллезе значительная по сравнению с группой здоровых женщин. Поэтому, разница между уровнем ИЛ-6 в крови у больных бруцеллезом различных форм не отличается статистически достоверно от референсных значений. Тем не менее, медианные значения ИЛ-6 при остром и хроническом бруцеллезе (8,6 пг/мл) в 4-4,5 раза превышали норму (2 пг/мл).

Сравнительный анализ уровня ФНО- α в группах больных бруцеллезом и здоровых женщин показал, что на фоне бруцеллезной инфекции у женщин отмечается 3-кратное превышение медианы уровня провоспалительного цитокина ФНО- α (10 пг/мл) относительно медианы в норме (3 пг/мл).

Результаты сравнительного анализа уровня ЦИК в группах больных бруцеллезом и без него показали, что медиана ЦИК у женщин с острым и хроническим бруцеллезом (120 Ед/мл) в 3 раза выше, чем у здоровых женщин (40 ЕД/мл), а при подостром бруцеллезе – в 1,5 раза выше. При этом разница уровней ЦИК в крови у больных женщин была достоверной по отношению к нормальному уровню.

Данные биохимического анализа крови показали, что уровень ревматоидного фактора значительно повышен при бруцеллезе, особенно при хроническом течении. Аналогичная картина наблюдается и с уровнем СРБ.

Сравнительный анализ уровня ревматоидного фактора у больных бруцеллезом различных клинических форм показал, что наибольший уровень ревмофактора наблюдался при хроническом бруцеллезе (Ме 25; P25 21 и P75 25 МЕ/мл) по сравнению с подострым бруцеллезом (13; 12 и 18 МЕ/мл). В то время как для всех форм бруцеллеза (19; 15 и 22 МЕ/мл) характерно значительное повышение уровня ревмофактора по отношению к нормальным значениям у здоровых женщин (2; 1 и 5 МЕ/мл).

У 51 (34%) больных бруцеллезом женщин из 150 были выявлены клиничко-функциональные признаки нарушения состояния почек (дизурия, мочевого синдром, минимальная протеинурия, нарушение фильтрационной функции почек).

Сравнительный анализ показателей иммунного статуса у женщин, больных бруцеллезом с поражением почек и без такового показал, что в группе больных с почечной патологией отмечаются более выраженные отклонения от показателей группы здоровых лиц (табл. 3).

Таблица 3 – Иммунный статус больных бруцеллезом с поражением почек

Показатель	Больные с поражением почек (n=51)		Больные без поражения почек (n=99)		Здоровые (n=30)		P (для критерия Манна-Уитни)		
	1		2		3		1-2	1-3	2-3
	M	SD	M	SD	M	SD			
ИЛ-1β, пг/мл	5,4	1,1	4,2	1,6	1,8	1,1	0,066	0,017	0,022
ИЛ-6, пг/мл	8,5	4,1	4,4	3,9	2,1	1,5	0,041	0,007	0,002
ФНО-α, пг/мл	11,2	2,1	8,3	3,6	3,4	2,2	0,048	0,002	0,009
ЦИК, Ед/мл	126,4	39,6	84,8	42,5	41,9	10,5	0,038	0,008	0,011

Показатели уровней ревматоидного фактора и С-реактивного белка у женщин, больных бруцеллезом с поражением почек ($24,3 \pm 6,7$ МЕ/мл, $13,5 \pm 2,7$ мг/мл соответственно), являющихся индикаторами аутоиммунных реакций в организме, также превышали аналогичные показатели группы больных бруцеллезом без поражения почек ($16,0 \pm 9,5$ МЕ/мл, $8,8 \pm 5,7$ мг/мл соответственно) и здоровых лиц ($3,1 \pm 2,6$ МЕ/мл и $0,7 \pm 0,9$ мг/мл соответственно).

Таким образом, результаты проведенного сравнительного анализа показателей иммунитета свидетельствуют о том, что течение бруцеллезной инфекции у женщин с поражением почек имеет связь с иммунным статусом больных. Данный факт может служить обоснованием для применения показателей иммунитета с целью оценки эффективности терапии бруцеллеза и его осложнений.

У наблюдаемых нами 51 женщины, больной различными клиническими формами бруцеллеза с поражением почек, были исследованы показатели ПОЛ и тиол-дисульфидного звена антиоксидантной системы, которые показали, что уровень ПОЛ у женщин, больных бруцеллезом с поражением почек, составил $7,5 \pm 0,15$ ед. оптической плотности, SH - $5,3 \pm 0,16$ ммоль/л, SS - $5,60 \pm 0,17$ ммоль/л, ТДК - $1,0 \pm 0,04$, в то время, как при бруцеллезе без поражения почек аналогичные показатели составили ПОЛ - $4,4 \pm 0,12$ ед. оптической плотности, SH - $7,3 \pm 0,13$ ммоль/л, SS - $5,4 \pm 0,12$ ммоль/л, ТДК - $1,4 \pm 0,04$.

Анализ результатов исследования показал, что у женщин, больных бруцеллезом с поражением почек, достоверно выше ПОЛ и концентрация SS-групп по сравнению с больными без поражения почек (табл. 4).

Таблица 4 – Показатели перекисного окисления липидов и тиолдисульфидного звена антиоксидантной системы у женщин, больных бруцеллезом с поражением почек и без почечной патологии (M±SD)

Группа больных	ПОЛ, оптической плотности	ед. SH, ммоль/л	SS, ммоль/л	ТДК
С поражением почек (n=51)	7,5±1,0	5,3±1,1	5,6±1,2	1,0±0,2
Без поражения почек(n=129)	4,4±1,2	7,3±1,2	5,4±1,1	1,4±0,4
P*	0,014	0,019	0,648	0,033

Примечание: * - P для критерия Манна-Уитни – достоверность разницы по сравнению с больными с поражением почек.

Средний уровень малонового диальдегида (МДА) у женщин, больных бруцеллезом с поражением почек, отличается от аналогичного показателя у здоровых лиц и у больных бруцеллезом без поражения почек и составляет $3,32 \pm 0,75$ мкмоль/мл.

Значения активности глутатион-пероксидазы в группах больных статистически не отличались между собой.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что у больных различными клиническими формами бруцеллеза имеет место снижение буферной емкости тиолдисульфидного звена АОС, повышение уровня малонового диальдегида, являющегося маркером оксидативного стресса, и глутатион-пероксидазы- катализатора реакции восстановления перекисных липидов, при этом у больных с поражением почек отмечаются более выраженные изменения, чем у больных без поражения почек.

Полученные данные свидетельствуют о снижении активности антиоксидантной системы крови, антиокислительной активности крови и повышении интенсивности перекисного окисления липидов у наблюдаемых больных различными клиническими формами бруцеллеза, что определяет необходимость коррекции выявленных нарушений с использованием препаратов антиоксидантного действия.

Эффективность галавита при комплексной терапии бруцеллеза

Нами была проведена оценка эффективности различных методов лечения с использованием в комплексной терапии отечественного препарата галавит у женщин, больных бруцеллезом, с поражением почек.

В зависимости от проводимой терапии методом рандомизации сформированы 2 группы больных бруцеллезом: группа из 73 женщин с

применением галавита к общей терапии и группа общей терапии без применения галавита из 77 женщин.

С целью изучения эффективности терапии больные бруцеллезом были распределены на терапевтические группы:

- группа с применением галавита включала 73 больных бруцеллезом женщины (20 больных с поражением почек и 53 больных без поражения почек), которые получали отечественный иммуномодулятор галавит (по 100 мг внутримышечно в течение 25 дней);
- группа общей терапии из 77 больных (27 с поражением почек и 50 пациенток без поражения почек) получали стандартную терапию без галавита;
- группа здоровых женщин из 30 человек.

Анализ клинических данных показал, что разница частоты выявляемости субъективных симптомов между терапевтическими группами составляла менее 22%, что свидетельствует о репрезентативности сформированных групп.

Таким образом, динамика симптомокомплекса интоксикации при бруцеллезе показала лучший результат при комбинации галавита, чем в группе без этого препарата, особенно по отношению к ознобу и слабости. (табл. 5).

Таблица 5 – Длительность стационарного лечения и сроки исчезновения жалоб у больных бруцеллезом женщин (дни, $M \pm SD$)

Клиническая картина	Лечебная группа		P*	Разница	
	Галавит	Общее		%	дни
Койко-дни	15,4±5,3	16,8±5,5	0,244	-8,1	-1,4
Общая слабость	15,7±4,5	18,8±10,8	0,064	-16,6	-3,1
Артралгия	15,7±4,8	19,1±10,9	0,125	-17,8	-3,4
Лихорадка	14,7±6,9	16,3±9,3	0,380	-10,0	-1,6
Озноб	14,9±5,2	19,7±14,2	0,054	-24,3	-4,8
Потливость	15,7±4,8	18,6±10,9	0,180	-15,9	-3,0
Головная боль	15,7±4,8	19,2±10,9	0,115	-18,2	-3,5

Примечание: * - P для критерия Манна-Уитни.

Проведенный анализ эффективности лечения в группе галавита свидетельствует о снижении числа лейкоцитов по анализу мочи по Нечипоренко у больных различными формами бруцеллеза. Так, доля больных, у которых число лейкоцитов по результатам данного анализа после лечения нормализовалось (<2000/мл), в среднем составляет 90%. Высокие значения числа лейкоцитов (>4000/мл) были отмечены до лечения галавитом у 37%

больных бруцеллезом, только у 12% больных показатель не нормализовался, но снизился до уровня 2000-3500/мл.

Результаты исследования картины гемограммы больных до и после общей терапии бруцеллезной инфекции показали, что в общем анализе крови у этих больных женщин не претерпели изменений такие показатели как гемоглобин, число нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов, тогда как СОЭ, общее число лейкоцитов, эритроцитов и эозинофилов достоверно уменьшилось после лечения по сравнению с исходным уровнем до лечения. Следует отметить, что снижение СОЭ после общей терапии бруцеллеза составило 28% по сравнению со значением до лечения, снижение числа лейкоцитов – на 13%, числа эозинофилов – на 17%, эритроцитов – на 5%.

Изменения показателей гемограммы в группе галавита несколько отличались от группы общей терапии. Так, отмечено значительное снижение СОЭ (на 76%), числа лимфоцитов (на 17%) и повышение уровня гемоглобина на 5% относительно исходного уровня.

На фоне стандартного лечения бруцеллеза в анализе мочи отмечено существенное снижение удельного веса мочи, альбуминурии и числа лейкоцитов, при этом снижение удельного веса мочи находилось в пределах референсных значений показателя. Аналогичные изменения в анализе мочи наблюдались и в группе галавита со снижением удельного веса мочи, альбуминурии и лейкоцитурии.

Благоприятное влияние общей терапии и галавита на лабораторные показатели гемограммы и функции почек может быть обусловлено улучшением иммунного статуса больных женщин с поражением почек, что требует более детального изучения иммунологической эффективности препарата. С этой целью проводился сравнительный анализ уровня ревматоидного фактора, С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов (ИЛ1, ИЛ-6, ФНО) и ЦИК у больных различными формами бруцеллеза до и после стандартной терапии и с применением иммуномодулятора галавита.

Анализ влияния общей терапии на иммунный статус больных бруцеллезом проводили без учета клинических форм заболевания. После общего лечения по сравнению с показателями иммунитета до терапии отмечено снижение уровня ревматоидного фактора и СРБ в 2 раза. Концентрация провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО) также уменьшилась статистически достоверно на фоне уменьшения ЦИК.

После лечения галавитом больных бруцеллезом у женщин наблюдалось более выраженное снижение уровня ревмофактора (в 5,3 раза) и СРБ (в 19,4 раза) по сравнению с общей терапией. Лечение галавитом также уменьшает концентрацию провоспалительных цитокинов, но в большей степени, чем при общей терапии. Эти иммулотропные эффекты доказывают наличие у галавита выраженного противовоспалительного эффекта.

Таблица 6 – Динамика показателей иммунного статуса и острой фазы воспаления у больных бруцеллезом с поражением и без поражения почек при лечении галавитом

Показатель		Больные с поражением почек			Больные без поражения почек		
		До	После	P*	До	После	P*
Ревмо-фактор, МЕ/мл	M	24,3	7,6		16,0	9,7	
	SD	6,7	3,8	0,024	9,5	1,5	0,017
С-реактивный белок, мг/мл	M	13,5	3,9		8,8	4,1	
	SD	2,7	2,9	0,033	5,7	2,7	0,063
ИЛ-1 β , пг/мл	M	5,4	4,4		4,2	3,8	
	SD	1,1	1,5	0,063	1,6	1,6	0,895
ИЛ-6, пг/мл	M	8,5	5,1		4,4	3,3	
	SD	4,1	2,1	0,047	3,9	2,2	0,091
ФНО α , пг/мл	M	11,2	7,0		8,3	6,6	
	SD	2,1	2,4	0,022	3,6	2,5	0,066
ЦИК, Ед/мл	M	126,4	72,7		84,8	62,3	
	SD	39,6	21,4	0,016	42,5	20,4	0,089

Примечание: *- P для критерия Вилкоксона – достоверность разницы до и после лечения.

Следует отметить, что иммунная система больных острым бруцеллезом реагирует на общую терапию не только в виде снижения показателей острой фазы воспаления (достоверное снижение ревмофактора и СРБ), но и уменьшением концентрации в крови ИЛ-1 β и ФНО- α , а также титра ЦИК. Сравнительный анализ лечения галавитом и общей терапией показал, что галавит значительно снижает концентрацию ревмофактора, СРБ, ИЛ-6, ФНО и ЦИК при незначительном снижении ИЛ-1 (табл. 6).

Учитывая, что воспаление – это иммуноопосредованный ответ организма на деструктивные изменения в тканях (в том числе в суставах и почках у больных бруцеллезом), противовоспалительный эффект галавита обусловлен влиянием препарата на иммунные механизмы воспаления.

Анализ результатов исследования состояния АОС на фоне лечения показал, что галавит при лечении бруцеллеза у женщин проявляет значительный антиоксидантный эффект, что объясняет не только его иммуностимулирующее действие, но и выраженную клиническую эффективность препарата. При этом снижение буферной емкости

тиолдисульфидного звена АОС, повышение уровня малонового диальдегида и глутатион-пероксидазы, наблюдаемое у женщин, больных бруцеллезом, до начала лечения, имели тенденцию к нормализации, бездостоверной разницы указанных показателей между группами больных бруцеллезом с поражением и без поражения почек (рис. 1).

Результаты исследования клинической, иммуотропной и антиоксидантной активности галавита позволяют рекомендовать препарат в качестве дополнительного средства для повышения эффективности лечения всех форм бруцеллеза.

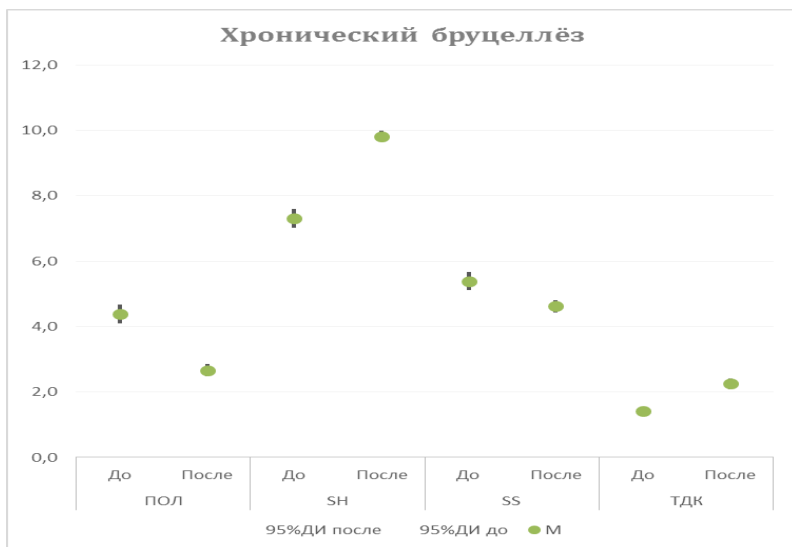


Рисунок 1 – Показатели антиоксидантной системы у женщин больных хроническим бруцеллезом до и после лечения с включением галавита в комплексную терапию.

В ходе клинико-лабораторного исследования эффективности галавита по сравнению с терапией бруцеллезного поражения почек без галавита были получены следующие результаты:

- ✓ Иммуномодулятор галавит при лечении бруцеллеза с поражением почек у женщин проявляет выраженный противовоспалительный эффект.
- ✓ Противовоспалительный эффект галавита связан с уменьшением концентрации провоспалительных цитокинов в крови у больных бруцеллезом.
- ✓ Благоприятное действие галавита на функциональные показатели почек у больных бруцеллезом доказывает наличие у препарата нефропротективного эффекта.
- ✓ Выявленное у галавита действие на лейкоциты и показатели гуморального иммунитета свидетельствует об иммуномодулирующем эффекте препарата.
- ✓ Применение галавита при лечении бруцеллеза и его осложнений значительно повышает эффективность терапии, что является обоснованием целесообразности назначения препарата данному контингенту больных.

Алгоритм диагностики поражения почек при бруцеллезе



Рисунок 2 – Алгоритм диагностики и профилактики поражения почек при бруцеллезе у женщин.

- ✓ На основании полученных результатов и в соответствии с международными рекомендациями профилактики и диагностики хронической болезни почек [NKF-K/DOQI, 2002; KDIGO, 2012; IDSA, 2005] нами разработан алгоритм диагностики и профилактики поражения почек при бруцеллезе у женщин.

На основании полученных результатов и в соответствии с международными рекомендациями профилактики и диагностики хронической болезни почек [NKF-K/DOQI, 2002; KDIGO, 2012; IDSA, 2005] нами разработан алгоритм диагностики и профилактики поражения почек при бруцеллезе у женщин (рис. 2).

ВЫВОДЫ

1. Проведенные исследования показали, что у 51 (34%) женщин, больных бруцеллезом, были выявлены клиничко-функциональные нарушения состояния почек, проявляющуюся лейкоцитурией, микропротеинурией, снижением скорости клубочковой фильтрации.

2. У женщин, больных бруцеллезом с поражением почек, отмечается повышение интенсивности перекисного окисления липидов ($7,5 \pm 1,0$ ед. оп.пл.), снижение антиокислительной активности крови и нарушение функционального состояния антиоксидантной системы, проявляющееся снижением SH-групп ($5,3 \pm 1,1$ ммоль/л) и тиолдисульфидного коэффициента ($1,0 \pm 0,2$). Выявленные нарушения в большей степени выражены у больных с поражением почек по сравнению с больными без поражения почек.

3. У женщин, больных бруцеллезом, выявлены нарушения со стороны иммунной системы, проявляющиеся активизацией острофазных белковых реакций (повышение уровня ревматоидного фактора и СРБ), увеличением концентрации в крови ИЛ-1 β ($4,8 \pm 1,0$ пг/мл, в норме $1,8 \pm 1,1$ пг/мл, $P=0,012$), ИЛ-6 ($6,3 \pm 4,2$ пг/мл, в норме $2,1 \pm 1,5$ пг/мл, $P=0,037$), ФНО α ($10,2 \pm 2,4$ пг/мл, в норме $3,4 \pm 2,2$ пг/мл, $P=0,006$), а также титра ЦИК ($98,3 \pm 39,1$ Ед/мл, в норме $41,910,5$ Ед/мл).

4. Включение отечественного иммуностропного препарата галавит, обладающего противовоспалительным, антиоксидантным, бактерицидным свойствами, в комплексную терапию женщин, больных бруцеллезом с поражением почек, способствует сокращению сроков лечения больных на 3-5 дней, выраженному восстановлению нарушенных функций почек, активности антиоксидантной и иммунной систем.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных бруцеллезом с целью раннего выявления поражения почек рекомендуется использование разработанного алгоритма диагностики болезни почек.

2. С целью оценки тяжести течения бруцеллеза рекомендуется внедрение и широкое применение у этой категории больных исследований антиоксидантной системы крови (SS-групп, SH-групп и тиолдисульфидного коэффициента), антиокислительной активности крови, интенсивности перекисного окисления липидов, активности глутатионпероксидазы, иммунной системы: концентрации в крови ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , титра ЦИК, а также уровня ревмофактора и СРБ.

3. В комплексе с традиционной терапией больных бруцеллезом, протекающим с поражением почек, может быть рекомендовано применение галавита. Рекомендуемая схема лечения галавитом: по 100 мг внутримышечно в течение 25 дней.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Продолжение изучения патогенеза бруцеллезного процесса, в том числе при поражении внутренних органов, влияния антиоксидантных и иммунных изменений на течение бруцеллеза.

2. Дальнейший поиск информативных факторов для составления количественного прогноза заболеваемости бруцеллезом.

3. Использование разработанного алгоритма ведения больных бруцеллезом на территории других субъектов юга России.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гаджиева, Л.А. Эпидемиологическая оценка бруцеллезной инфекции, клинико-лабораторная и инструментальная характеристика портально-печеночного кровотока у больных бруцеллезом / А.Р. Тагирбекова, Д.Р. Ахмедов, С.А. Магомедова, Л.А. Гаджиева, А.М. Джанмурзаева, А.М. Гаджимирзаева, Р.К. Алханов, М.Д. Ахмедова, М.А. Адилова, Р.К. Магомедов, Б.Б. Бексолтанова // **Вестник Дагестанской государственной медицинской академии.** - 2013. - №3 (8). - С. 12-14. –(Приложение).
2. Гаджиева, Л.А. Оценка неспецифической резистентности организма больных бруцеллезом / Л.А. Гаджиева, А.М. Джанмурзаева, Р.К. Алханов // Сборник материалов 61-й научной конференции молодых ученых и студентов. – Махачкала: ИПЦ ДГМА, 2013. - С. 119-124.

3. Гаджиева, Л.А. Поражение мочеполовой системы у больных бруцеллезом / И.Г. Гасанова, Л.А. Гаджиева, Ф.М. Гиравова // Сборник материалов 62-й Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов. – Махачкала: ИПЦ ДГМА, 2014. - С. 6-13.
4. Гаджиева, Л.А. Бруцеллёз - клинико-эпидемиологическая характеристика, принципы патогенетической терапии и его профилактика / Д.Р. Ахмедов, Л.А. Гаджиева, С.А. Магомедова, Г.А. Гипаева // Сборник научных трудов 19 научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных болезней: современные подходы к диагностике и лечению». – Махачкала: ИПЦ ДГМА, 2014. - С. 52-60.
5. Гаджиева, Л.А. Особенности поражения локомоторного аппарата у больных различными формами бруцеллеза / Ф.А. Маммаева, Б.А. Айсаева, А.М. Джанмурзаева, Л.А. Гаджиева // Аспирантские чтения: сборник материалов к 63-й научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – Махачкала: ИПЦ ДГМА, 2015. - С. 3-8.
6. Гаджиева, Л.А. Диагностика типичного случая бруцеллеза (стандартизированный больной) / Д.Р. Ахмедов, А.Р. Тагирбекова, С.А. Магомедова, А.М. Джанмурзаева, З.М. Гаджимирзаева, Р.К. Алханов // Сборник научных трудов 20 Российской научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных болезней в клинике и эксперименте». – Махачкала: ДГМА, 2015. - С. 82-96.
7. Гаджиева, Л.А. Состояние ферментативного звена антиоксидантной системы у больных бруцеллезом с поражением мочеполовой системы / Д.Р. Ахмедов, Л.А. Гаджиева, С.А. Магомедова, Г.А. Гипаева, Р.К. Алханов // **Инфекционные болезни**. – 2016. – Т. 14, №S1. - С. 23. –(Приложение: материалы VIII ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием. Москва, 28-30 марта, 2016 г.).
8. Гаджиева, Л.А. Состояние антиоксидантной системы у больных бруцеллезом с поражением мочеполовой системы / Л.А. Гаджиева, С.А. Магомедова // Сборник тезисов XI Международная (XX Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых. - М., 2016. - С. 247.
9. Гаджиева, Л.А. Эпидемическая ситуация по бруцеллезу Российской Федерации и Республике Дагестан / С.А. Магомедова, А.М. Гусниев, Е.А. Арбулиева, А.Р. Тагирбекова, Л.А. Гаджиева, Г.Р. Гипаева // Сборник научных трудов 21 Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 80-летию кафедры инфекционных болезней им. Академика Г.П. Руднева «Актуальные вопросы инфекционных болезней в клинике и эксперименте». – Махачкала: ИПЦ ДГМУ, 2016. - С. 15-17.
10. Гаджиева, Л.А. Клинико-патогенетические особенности поражения почек у женщин, больных бруцеллезом / Л.А. Гаджиева, А.С. Абусуева, А.Р. Тагирбекова, С.К. Билалова, З.М. Даниялбекова, Г.Р. Гипаева // Сборник научных трудов 21-й юбилейной Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 80-летию кафедры инфекционных болезней им.

- Академика Г.П. Руднева «Актуальные вопросы инфекционных болезней в клинике и эксперименте». – Махачкала: ИПЦ ДГМУ, 2016. - С. 17-23.
11. Гаджиева, Л.А. Поражение почек у женщин, больных бруцеллезом / Л.А. Гаджиева, Д.Р. Ахмедов, С.А. Магомедова // **Инфекционные болезни**. – 2017. – Т.15 (Приложение №1). - С. 64. – (Материалы IX Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием, Москва, 27-29 марта 2017 г.).
 12. Гаджиева, Л.А. Иммунный статус женщин, больных бруцеллезной нефропатией / Л.А. Гаджиева, Д.Р. Ахмедов, А.Р. Тагирбекова // **Инфекционные болезни**. – 2017. – Т.15 (Приложение №1). - С. 64-65. –(Материалы IX Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием, Москва, 27-29 марта 2017 г.).
 13. Гаджиева, Л.А. Оценка цитокинового статуса у женщин, больных бруцеллезом / Л.А. Гаджиева, Д.Р. Ахмедов, А.Р. Тагирбекова // Материалы XXII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных болезней в клинике и эксперименте». – Махачкала: ИПЦ ДГМУ, 2017. - С. 24-28.
 14. Гаджиева, Л.А. Антиоксидантная терапия при бруцеллезе женщин / Л. А. Гаджиева, Д. Р. Ахмедов // **Уральский медицинский журнал**. – 2018. - № 1(156). – С. 123-126.
 15. Гаджиева, Л.А. Антиоксидантная система у женщин с бруцеллёзным поражением почек // Научно-практический журнал. Современная наука: Актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – М., 2018. - № 2. – С. 77-81.

Список сокращений

АОА - антиокислительная активность

АОС - антиоксидантная система

ИЛ – интерлейкин

МДА –малоновыйдиальдегид

ОБ - острый бруцеллез

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПБ - подострый бруцеллез

СОД – супероксиддисмутаза

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

СРО - свободно-радикальное окисление

ТДК – тиолдисульфидный коэффициент

ФНО- α – альфа-фактор некроза опухолей

ХБ – хронический бруцеллез

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

γ -ИФ – гамма-интерферон

Ig - иммуноглобулин

MHC – major histocompatibility complex – главный комплекс гистосовместимости

SH – сульфгидрильная группа

SS – дисульфидная группа