

Применение циклоферона в комплексной терапии хронического бруцеллёза

А. Н. СМАГИНА, Ю. Н. ЛИНЬКОВА, А. А. ШУЛЬДЯКОВ, Е. П. ЛЯПИНА

Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, Саратов

Cycloferon in Complex Therapy of Chronic Brucellosis

A. N. SMAGINA, YU. N. LINKOVA, A. A. SHULDYAKOV, E. P. LYAPINA

V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov

Ключевые слова: хронический бруцеллез, качество жизни, циклоферон.

Key words: chronic brucellosis, quality of life, cycloferon.

В современной клинической медицине всё чаще приходится сталкиваться с иммунозависимыми заболеваниями, течение которых характеризуется превалированием хронических форм, развивающихся на фоне дезадаптации иммунной системы и увеличения числа преморбидных состояний [1, 2].

Большинство работ, посвящённых изучению патогенеза при хроническом бруцеллёзе (ХБ), свидетельствует о существенных качественных и количественных изменениях иммунокомпетентных клеток, которые коррелируют с клиническими проявлениями заболевания [3–6]. В развитии системного воспаления при ХБ важное значение имеют повышение содержания в крови цитокинов с дисбалансом между группами с про- и противовоспалительным действием, интенсификация иммунопатологических реакций [3, 4]. В связи с этим одним из перспективных направлений в лечении ХБ может являться метод иммунокоррекции данного заболевания. В последние годы широкое распространение в клинической практике приобретает новый класс иммуномодуляторов — индукторы интерферона, обладающие противовоспалительными эффектами, к которым относится производное акридонуксусной кислоты — циклоферон [7].

В настоящее время во многих областях медицины основным критерием клинической эффективности того или иного метода терапии является исследование качества жизни (КЖ) больных [8–10]. Данный подход к оценке состояния пациента до начала, в ходе проведения лечения и в последующем позволяет получать многомерную информа-

цию об индивидуальной реакции человека на болезнь и проводимую терапию [11]. Интегральная информация о физическом, психологическом, духовном и социальном функционировании больного позволяет выявить индивидуальные особенности реакции человека и в целом однородной группы на заболевание, оценить эффективность терапии по данным индивидуального и популяционного мониторинга и использовать эти данные для коррекции схемы лечения [11].

Наиболее важна оценка медицинских аспектов КЖ у пациентов с хроническими заболеваниями. Во-первых, само заболевание влияет на жизнедеятельность больного, во-вторых, практически постоянное медикаментозное лечение оказывает воздействие на параметры КЖ [12, 13]. Цель терапии для большинства пациентов с хроническим страданием состоит не в лечении как таковом, а в улучшении их функционирования в результате уменьшения выраженности симптомов или ограничения прогрессирования болезни [13]. Таким образом, оценка эффективности лечебно-профилактических мероприятий у больных должна состоять не только из традиционных биомедицинских показателей, но и включать в себя характеристику социомедицинского статуса (активность в повседневной жизни, работоспособность, социальная активность, интеллектуальная способность, эмоциональная удовлетворённость, удовлетворение жизнью), т. е. КЖ пациента.

Хронический бруцеллёз связан с высоким уровнем болевых ощущений, функциональными нарушениями, с одной стороны, и серьёзными нарушениями в психоэмоциональной сфере — с другой [14–16], что значительно ухудшает качество жизни пациентов.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности и целесооб-

© А. Н. Смагина, Ю. Н. Линькова, 2010

Адрес для корреспонденции: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112. Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского

Таблица 1. Сравнительные показатели качества жизни (SF-36, методика «САН») у больных хроническим активным бруцеллёзом, баллы ($M \pm m$)

Шкалы опросников	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=40)
Опросник SF-36		
Физическое функционирование	37,1±2,2*	79,6±2,8
Физическое состояние	31,0±3,4*	64,9±3,06
Интенсивность боли	12,0±0,6*	66,4±2,9
Общее состояние	12,7±1,4*	54,1±1,5
Жизненная активность	16,1±2,1*	54,1±2,1
Социальное функционирование	29,0±2,6*	68,0±2,9
Эмоциональное функционирование	33,2±3,3*	66,5±3,02
Психическое здоровье	31,3±3,0*	58,0±2,8
Методика «САН»		
Самочувствие	2,8±0,6*	4,8±1,02
Активность	1,6±0,1*	5,1±1,8
Настроение	1,1±0,3*	5,02±0,8

Примечание. Здесь и в табл. 2, 5: * — различия достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 2. Сравнительные показатели уровня тревожности, депрессии, выраженности астенического синдрома у больных хроническим активным бруцеллёзом

Изучаемые параметры	Контрольная группа (n=40)	Основная группа (n=40)
Уровень тревожности		
Реактивная тревожность (единицы информации)	38,02±4,8	65,2±1,9*
Личностная тревожность (единицы информации)	32,4±2,5	65,0±2,0*
Уровень депрессии		
Отсутствие депрессии, %	100*	0
Легкая депрессия, %	0*	70
Субдепрессия, %	0*	20
Истинная депрессия, %	0*	10
Уровень астенизации		
Отсутствие астении, %	80*	0
Слабая астения, %	10	5
Умеренная астения, %	5	10
Выраженная астения, %	0*	85

разности применения индуктора интерферона — циклоферона в комплексной терапии хронического активного бруцеллёза на основании оценки показателей качества жизни больных.

Материал и методы

В исследование были включены 40 больных хроническим активным бруцеллёзом (ХАБ) с поражением опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы, в возрасте $42,6 \pm 3,6$ лет, из них 18 мужчин и 22 женщины. Средняя продолжительность заболевания составила $16,5 \pm 3,91$ года (от 2 до 21 года). Диагноз ХАБ устанавливали на основании эпидемиологического анамнеза, клинической картины, результатов специальных методов исследования (реакция Хеддельсона, реакция Райта, РПГА с бруцеллёзным диагностикумом, определение нуклеиновых кислот возбудителей бруцеллёза в полимеразной цепной реакции, проба Бюрне).

Группу контроля составили 40 практически здоровых сельских жителей, сопоставимых по полу, возрасту и профессиональной деятельности.

В соответствии с целями и задачами исследования все больные с активной формой ХБ были распределены на две группы: основную (первая группа, $n=20$), которые в лечении получали наряду с традиционными для ХБ средствами индуктор интерферона циклоферон (производства НТФФ «ПОЛИ-САН», Санкт-Петербург), и контрольную (вторая группа, $n=20$), не получавшие в курсе терапии индукторы или препара-

ты интерферона. Циклоферон вводили внутримышечно по базовой схеме (на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-и сутки).

Для оценки клинической эффективности проводимой терапии в работе использовался общий опросник SF-36 — MOS 36-Item Short-Form Health Survey (MOS S-36). Координатор опросника — John E. Ware, The Health Institute, New England Medical Center, Boston, США. Адаптация и валидация SF-36 на русский язык проводилась в Межнациональном центре исследования КЖ в Санкт-Петербурге. Опросник заполнялся пациентами самостоятельно до начала терапии и на 5-й неделе лечения.

При изучении КЖ также использовали методику оперативной оценки самочувствия, активности, настроения с использованием опросника «САН», который состоит из 30 пар противоположных характеристик, по которым испытуемого просят оценить своё состояние.

Состояние эмоциональной сферы оценивалось по уровню тревожности, депрессии, выраженности астенического синдрома [17].

При статистической обработке данных были использованы: параметрические методы — критерий Стьюдента, непараметрические методы (критерий Колмогорова-Смирнова), с применением статистической программы Microsoft Excel, MegaStat, SPSS — 11,5. Статистически достоверными различия считались при значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе совокупных данных параметров КЖ относительное распределение значений по

Таблица 3. Частота встречаемости клинических симптомов при активных формах хронического бруцеллёза в зависимости от метода терапии, %

Клинические признаки	Первая группа (циклоферон), (n=20)		Вторая группа (традиционная терапия), (n=20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Лихорадка, ознобы	60	10*	60	35
Потливость	90	25*	85	60
Выраженные артралгии	100	5*	100	35
Миалгии	95	10*	90	40
Болезненные фиброзиты	65	5*	65	30
Синовиты	55	5*	50	35
Тендовагиниты	55	5*	55	25
Лимфаденопатия	95	15*	90	35

Примечание. * – различия достоверны ($p < 0,05$) между первой и второй группами.

Таблица 4. Показатели качества жизни (SF-36, методика «САН») у больных хроническим активным бруцеллёзом в зависимости от метода терапии, баллы ($M \pm m$)

Шкалы опросников	Первая группа (циклоферон), (n=20)		Вторая группа (традиционная терапия), (n=20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Опросник SF-36				
Физическое функционирование	37,5±2,72	57,4±1,9*	36,7±1,8	44,7±1,6*
Физическое состояние	30,25±3,7	44,4±2,7*	30,1±3,13	35,3±1,9*
Интенсивность боли	12,01±0,7	32,4±1,4*	12,07±0,6	19,75±0,6*
Общее состояние	12,7±1,5	32,5±1,5*	12,7±1,4	22,4±1,4*
Жизненная активность	17,9±2,17	38,9±2,2*	18,3±2,06	31,6±2,1*
Социальное функционирование	29,25±2,4	39,2±2,1*	28,55±2,7	30,4±1,9*
Эмоциональное функционирование	33,33±3,5	48,3±2,5*	33,0±3,04	40,4±2,9*
Психическое здоровье	28,4±3,3	38,9±2,5*	27,2±2,54	30,9±2,4*
Методика «САН»				
Самочувствие	2,7±0,18	3,4±0,08*	2,6±0,16	3,1±0,03*
Активность	1,14±0,13	4,4±0,6*	1,04±0,6	3,8±0,2*
Настроение	2,73±0,15	4,6±0,1*	2,81±0,16	4,2±0,6*

Примечание. * – различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении первой и второй группы.

всем шкалам опросника SF-36, методике «САН», показателей уровня тревожности, депрессии, выраженности астенического синдрома было статистически достоверно низким у больных ХАБ по сравнению с группой контроля (табл. 1, 2).

При сопоставлении важнейших клинических симптомов ХАБ в зависимости от метода терапии было выявлено, что в первой группе лихорадка регистрировалась в 10% случаев, во второй группе — в 35% ($p < 0,05$), потливость — соответственно в 25 и 60% ($p < 0,05$), выраженные артралгии — в 5 и 35% ($p < 0,05$), миалгии — в 10 и 40% ($p < 0,05$), болезненные фиброзиты — в 5 и 30% ($p < 0,05$), синовиты — в 5 и 35% ($p < 0,05$), тендовагиниты — в 5 и 25%, лимфаденопатии — в 15 и 35% (табл. 3).

Таким образом, у больных первой группы на фоне комплексной терапии с включением иммуномодулятора циклоферона клинические проявления ХАБ редуцировались динамичнее, чем во второй группе.

Анализируя результаты лечения больных ХАБ, учитывали динамику показателей КЖ на 5-й неделе от начала терапии.

Методом случайной выборки все больные подразделялись на две основные группы по 20 человек в каждой: в первой группе в комплексную терапию был включен циклоферон,

во второй группе лечение осуществлялось общепринятыми методами. Существенных различий между группами по показателям КЖ не было (табл. 4).

Установлено, что показатели КЖ (опросник SF-36), связанные с физическим здоровьем, улучшались динамичнее и были достоверно выше у пациентов первой группы по сравнению со второй группой (табл. 4): средние значения по шкале физическое функционирование были равны соответственно 57,4±1,9 и 44,7±1,6, физическое состояние — 44,4±2,7 и 35,3±1,9, интенсивность боли — 32,4±1,4 и 19,75±0,6, общее состояние — 32,5±1,5 и 22,4±1,4. При анализе психологического компонента здоровья констатированы более высокие значения параметров у больных первой группы по сравнению со второй группой: по категории жизненная активность — 38,9±2,2 и 31,6±2,1 соответственно, социальное функционирование — 39,2±2,1 и 30,4±1,9, эмоциональное функционирование — 48,3±2,5 и 40,4±2,9, психическое здоровье — 38,9±2,5 и 30,9±2,4.

У пациентов, в лечении которых использовали циклоферон, показатели методики «САН» были значительно выше, чем у больных, получавших традиционную терапию, и составили по категории «настроение» 4,6±0,1 в первой группе,

Таблица 5. Параметры психофункционального статуса (шкалы депрессии, тревожности, астении) у больных активной формой хронического бруцеллёза в зависимости от метода терапии, баллы, ($M \pm m$)

Изучаемые параметры	1-ая группа (циклоферон), (n=20)		2-ая группа (традиционная терапия), (n=20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
	Уровень депрессии			
Уровень депрессии	50,3±1,36	45,1±0,5*	51,2±0,9	48,3±0,2*
	Уровень тревожности			
Реактивная тревожность	55,2±1,91	46,3±0,2*	54,4±2,1	50,3±0,2*
Личностная тревожность	55,0±2,01	42,3±0,2*	54,5±1,83	48,3±0,4*
	Уровень астенизации			
Уровень астении	90,65±2,4	76,4±1,6*	91,4±1,8	80,3±0,8*

4,2±0,6 — во второй группе, «самочувствие» — 3,4±0,08 и 3,1±0,03, «активность» — 4,4±0,6 и 3,8±0,2 соответственно (см. табл. 4).

При оценке параметров, отражающих показатели эмоциональной сферы, отмечается сохранение высокого уровня тревожности на фоне проводимой терапии в обеих обследуемых группах, однако в первой группе динамика изучаемых параметров была более благоприятной — уровень реактивной и личностной тревожности был равен 46,3±0,2 и 42,3±0,2, во второй группе — 50,3±0,2 и 48,3±0,4 соответственно ($p < 0,05$) (табл. 5).

У больных, в лечении которых использовался циклоферон, выраженность депрессии составила 45,1±0,5 балла по сравнению с пациентами 2-ой группы — 48,3±0,2 ($p < 0,05$) (см. табл. 5).

Установлено, что выраженность астенического синдрома в обеих группах после проведённого лечения была умеренной и составила 76,4±1,6 и 80,3±0,8 соответственно ($p < 0,05$) (табл. 5).

Таким образом, на основании полученных нами данных можно констатировать, что ком-

плексное лечение ХАБ с использованием циклоферона в значительно большей степени способствует улучшению КЖ больных, параметров психофункционального статуса, чем традиционные методы терапии.

Выводы

1. У больных активным хроническим бруцеллёзом на фоне лечения с использованием инъекций циклоферона параметры качества жизни характеризуются ускоренными в сравнении с традиционными методами терапии темпами нормализации.

2. В лечении активного хронического бруцеллёза целесообразно применение циклоферона в качестве дополнения к традиционно применяемым группам препаратов.

3. Использование опросников качества жизни дает возможность судить об эффективности лекарственного препарата и проводимой терапии в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романцов М. Г., Еришов Ф. И., Коваленко А. Л. Иммунодефицитные состояния: коррекция циклофероном. СПб., 1998; 42.
2. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Бруцеллез. Клин мед 1996; 74: 8: 7—12.
3. Молодкина О. Н., Шульдяков А. А., Ляпина Е. П. и др. Показатели интерфероногенеза у больных с различными формами хронического бруцеллёза. Успехи современного естествознания 2006; 2: 60.
4. Шульдяков А. А., Гладиллина Е. Г., Ляпина Е. П., Бережнова И. А. Хронический бруцеллез: диагностическое значение параметров системы липопероксидации, цитокинового профиля и маркеров синдрома эндогенной интоксикации. Инфекц болез 2006; 4: 2: 48—50.
5. Akbulut H., Kilic S., Bulut V. Determination of intracellular cytokines produced by Th1 and Th2 cells using flow cytometry in patients with brucellosis. Immunol Med Microbiol. 2005; 8: 253.
6. Oliaro J., Dudal S. Vgamma9Vdelta2 T cells use a combination of mechanisms to limit the spread of the pathogenic bacteria *Brucella*. Leukoc Biol., 2005; 5: 652—660.
7. Еришов Ф. И., Романцов М. Г., Коваленко А. Л. и др. Циклоферон: итоги и перспективы клинического применения: аннотированный сборник. СПб. 2000; 102.
8. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб. 2002; 320.
9. Коваленко С. Н., Сологуб Т. В., Романцов М. Г., Соловьева С. Л. Оценка качества жизни больных инфекционного стационара. Учебное пособие 2005; 80.
10. Spilker B. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. Edition. Philadelphia: New-York Lippincott-Raven 1996; 12: 59.
11. Антонова И. В., Антонов О. В., Артюкова С. И., Породникова Т. В. Изучение качества жизни как пример рационального сочетания клинических и эпидемиологических методов исследования состояния здоровья людей на индивидуальном и популяционных уровнях. Вест Росс воен-мед акад. Приложение 2008; 2: 22: 678—679.
12. Сыркин А. Л., Печорина Е. А., Дриницина С. В. Определение качества жизни у больных ишемической болезнью сердца — стабильной стенокардией напряжения. Клин мед 1998; 6: 52—58.
13. Irvine E. J. Measuring quality of life: review. Gastroenterol. 1996; 221: 5—7.
14. Лобзин Ю. В. Руководство по инфекционным болезням. СПб. 2000; 103—112.
15. Al-Sous M., Bohlega S., Al-Kawi M. et al. Neurobrucellosis: clinical and neuroimaging correlation. Neuroradiol 2004; 5: 395—401.
16. Goktepe A. S., Alaca R., Mohur H., Coskun U. Neurobrucellosis and a demonstration of its involvement in spinal roots via magnetic resonance imaging. Spinal Cord 2003; 10: 574—576.
17. Ахмеджанов Э. Р. Психологические тесты. Составление, подготовка теста, библиография. М.: 1996; 302.