

УДК 616.98:579.841.93:616.12–07–085

Н. Д. Ющук¹, М. Д. Ахмедова², Ю. А. Васюк¹, А. Ш. Хасаев²

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ БРУЦЕЛЛЕЗОМ С КАРДИОМИОПАТИЕЙ

¹Московский государственный медико-стоматологический университет²Дагестанская государственная медицинская академия, Махачкала

Бруцеллез остается одной из важных проблем территорий России с животноводческой ориентацией сельского хозяйства. Наиболее высокая заболеваемость бруцеллезом в России регистрируется в республиках Дагестан, Тува и Ставропольском крае, где показатели заболеваемости ежегодно составляют 8–10 и более на 100 тыс. населения [1–8].

Бруцеллез протекает с поражением всех органов и систем, в том числе и сердечно-сосудистой, приводя к развитию неблагоприятных исходов, инвалидизации и потере трудоспособности больных, что определяет высокую социально-экономическую значимость заболевания [4, 7–10]. Исследования, проведенные нами, выявили поражение сердечно-сосудистой системы у больных бруцеллезом. При этом у 66,2 % больных острым бруцеллезом (ОБ) выявлена кардиомиопатия (КМП), у 6,9 % — миокардит, у 1,25 % — эндокардит и у 0,6 % больных — перикардит [11, 12].

Имеющиеся в литературе разноречивые и неоднозначные сведения о механизмах поражения сердечно-сосудистой системы при бруцеллезе [1, 4, 7, 13, 14, 16] требуют более углубленного изучения значения иммунной системы в развитии бруцеллезной КМП и сравнительной оценки эффективности различных методов лечения больных. В связи с этим представляется целесообразным изучение влияния различных схем лечения с применением препаратов иммуно- и кардиотропного действия на клиническое течение и состояние иммунной системы у больных ОБ с КМП.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния различных методов лечения с использованием препаратов иммуноотропного и кардиопротективного действий на клиническое течение и состояние иммунной системы у больных ОБ с КМП.

Материалы и методы исследования. Под нашим наблюдением в период 1997–2007 гг. находились 105 больных ОБ с КМП, у которых диагноз был установлен на основании жалоб, анамнеза, эпидемиологических сведений, клинических данных, результатов бактериологических (выделение гемокультуры *Brucella melitensis*) и серологических исследований крови (реакции агглютинации Райта и Хеддлсона, РПГА с бруцеллезным эритроцитарным диагностикумом), а также постановки аллергической внутрикожной пробы Бюрне. Вторичная КМП у больных ОБ установлена нами по клиническим (кардиалгия, тахикардия, глухость тонов, систолический шум на верхушке сердца) и инструментальным (нарушение ритма сердца, дилатация камер сердца, нарушение систолической и диастолической функций сердца) данным в соответствии с рекомендациями Европейской

ассоциацией кардиологов 2004 г. [8, 15]. Критериями исключения из исследования явились наличие у больных порока сердца, ишемической болезни сердца, тиреотоксикоза, артериальной гипертензии.

Для оценки эффективности проводимой терапии всем больным кроме общепринятого лабораторно-инструментального обследования до и после лечения были проведены следующие иммунологические исследования: определение Т-, В-лимфоцитов и их субпопуляций (CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺, CD₂₀⁺-клеток) методом поверхностной иммунофлуоресценции [16]; исследование показателей функциональной активности мононуклеарных фагоцитов с определением количества функционально активных клеток (КФАК), коэффициента функциональной активности (КФА), количества фагоцитирующих моноцитов (КФМ) и коэффициента активности фагоцитоза в моноцитах (КАФМ) в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) [17]; количественное определение провоспалительных цитокинов в крови (TNF- α , IL-1 β , IL-2 и IL-6) с помощью набора реагентов «ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор БЕСТ», Россия).

Больные были распределены в 5 групп методом рандомизации. Группа 1 (19 больных, возраст 33,4 \pm 2,9 года) на фоне традиционной терапии получала олифен, группа 2 (23 больных, возраст 33,5 \pm 2,8 года) — тамерит, группа 3 (22 больных, возраст 36,2 \pm 2,9 года) — милдронат и группа 4 (21 больной, возраст 34,5 \pm 2,5 года) — тамерит и милдронат. Группа 5 (контрольная) включала 20 больных (возраст 36,1 \pm 2,8 года), получавших только традиционную терапию (антибиотики, нестероидные противовоспалительные, антигистаминные препараты).

Антиоксидант олифен назначали внутрь по 500 мг 3 раза в день в течение 2 недель; иммуномодулятор тамерит — по 100 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней, затем по 100 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель внутримышечно; кардиопротектор милдронат — по 1 г 2 раза в сутки внутривенно в течение 2 недель, затем по 500 мг 3 раза в день внутрь.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакетов программ Microsoft Excel и Biostat. Показатели описаны в виде средней арифметической (*M*) и ее ошибки (*m*). Достоверность различий между группами при нормальном распределении параметров определяли при помощи *t*-критерия Стьюдента. В малых группах и при ненормальном распределении параметров для расчета достоверности различий использованы непараметрические критерии: Манна–Уитни (для несвязанных выборок) и Вилкоксона (для связанных выборок).

Результаты исследования. Проведенное исследование показало, что во всех группах больных, особенно в группе 4, при сравнении с группой контроля на фоне лечения отмечалось более раннее исчезновение клинических проявлений ОБ и КМП (табл. 1).

Нами изучалась динамика в крови количества CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺, CD₂₀⁺-клеток на фоне различных методов лечения больных ОБ с КМП. При этом наиболее выраженное увеличение количества CD₃⁺, CD₄⁺ и CD₈⁺-клеток на фоне значимого снижения числа CD₂₀⁺-клеток отмечалось у больных в группе 4 (табл. 2).

Нами изучались показатели функциональной активности мононуклеарных фагоцитов крови. На фоне лечения отмечалось достоверное снижение КФАК во всех наблюдаемых группах, при этом наиболее значимое снижение имело место в группе 4, которое сопровождалось достоверным увеличением количества КФА, КФМ и КАФМ по сравнению с контрольной группой, и значительное увеличение в группах 1–4. Более выраженный рост КФА отмечался в группе 4 (табл. 3).

У больных ОБ с КМП изучена динамика уровня провоспалительных цитокинов на фоне различных методов лечения. Проведенные исследования показали, что на фоне

Таблица 1

Средние сроки исчезновения клинических симптомов (в днях) на фоне различных методов лечения больных острым бруцеллезом ($M \pm m$)

Симптом	Группа 1 (n = 19)	Группа 2 (n = 23)	Группа 3 (n = 22)	Группа 4 (n = 21)	Группа 5 (n = 20)
Слабость	17,2±0,9 <i>P</i> = 0,027*	16,5±0,6 <i>P</i> < 0,001	15,6±0,6 <i>P</i> < 0,001	14,8±0,6 <i>P</i> < 0,001	19,7±0,3
Лихорадка	11,2±0,5 <i>P</i> < 0,001	10,6±0,5 <i>P</i> < 0,001	10,9±0,5 <i>P</i> < 0,001	9,8±0,6 <i>P</i> < 0,001	14,3±0,3
Озноб	6±0,6 <i>P</i> = 0,03	5,3±0,6 <i>P</i> = 0,008	5,7±0,4 <i>P</i> = 0,009	4,9±0,5 <i>P</i> = 0,002	7,8±0,5
Потливость	16,5±0,5 <i>P</i> < 0,001	16,2±0,4 <i>P</i> < 0,001	17,4±0,6 <i>P</i> = 0,007	15,3±0,3 <i>P</i> < 0,001	19,8±0,8
Головная боль	9,1±0,6 <i>P</i> = 0,003	9,7±0,6 <i>P</i> = 0,008	8,6±0,4 <i>P</i> < 0,001	8,1±0,4 <i>P</i> < 0,001	13,1±0,9
Артралгии	21,5±0,6 <i>P</i> ≤ 0,001	22,7±0,5 <i>P</i> = 0,002	24,3±0,5 <i>P</i> = 0,124	20,8±0,4 <i>P</i> < 0,001	25,6±0,6
Увеличение лимфоузлов	24,8±1,7 <i>P</i> > 0,05	24,8±1,7 <i>P</i> > 0,05	27±1,8 <i>P</i> > 0,05	24,2±1,9 <i>P</i> < 0,05	32,1±1,3
Увеличение селезенки	20,1±0,8 <i>P</i> < 0,001	20,1±0,8 <i>P</i> < 0,001	25,2±0,7 <i>P</i> = 0,49	19,4±0,7 <i>P</i> < 0,001	26,1±0,9
Артериальная гипотония	16±0,4 <i>P</i> = 0,016	16,4±0,4 <i>P</i> = 0,052	14,8±0,6 <i>P</i> = 0,001	13,9±0,5 <i>P</i> < 0,001	17,4±0,3
Синусовая тахикардия	9,9±0,8 <i>P</i> = 0,052	10±0,7 <i>P</i> = 0,036	9,1±0,6 <i>P</i> = 0,003	8,5±0,5 <i>P</i> < 0,001	12,1±0,6
Кардиалгия	17,5±0,6 <i>P</i> = 0,169	17,9±0,6 <i>P</i> = 0,3	15,4±0,5 <i>P</i> = 0,002	14,4±0,4 <i>P</i> < 0,001	18,9±0,6
Глухость тонов	18,2±0,6 <i>P</i> = 0,313	18,7±0,5 <i>P</i> = 0,72	15,2±0,9 <i>P</i> = 0,006	14,1±0,3 <i>P</i> < 0,001	18,9±0,5
Систолический шум	18,5±0,5 <i>P</i> > 0,05	18±1 <i>P</i> > 0,05	17,3±0,3 <i>P</i> > 0,05	16,7±0,3 <i>P</i> > 0,05	19±0,6

*Достоверность различия показателя по отношению к группе больных, получавших традиционное лечение (критерий Манна–Уитни).

лечения ОБ с КМП отмечалось достоверное уменьшение в крови уровня провоспалительных цитокинов: TNF- α , IL-1 β , IL-2 и IL-6. При этом, как видно из представленных данных, наиболее выраженное и значимое уменьшение уровня провоспалительных цитокинов отмечалось у больных в группе 4 (табл. 4).

Обсуждение. Известно, что иммунной системе принадлежит важная роль в развитии и течении инфекционных и неинфекционных заболеваний [14, 18].

У наблюдаемых нами больных ОБ с КМП отмечаются нарушения Т- и В-клеточных звеньев иммунитета, мононуклеарно-фагоцитарной системы и цитокинового статуса, проявляющиеся: уменьшением содержания в крови абсолютного количества CD₃⁺, CD₄⁺ и CD₈⁺-клеток, увеличением количества CD₂₀⁺-клеток, возрастанием КФАК, уменьшением КФА, КФМ, КАФМ и повышением содержания провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-2 и IL-6, что позволяет констатировать развитие у больных ОБ с КМП вторичного иммунодефицита. Выявленные нами дисфункции иммунной системы у больных ОБ с КМП требуют использования препаратов иммуностропного действия.

Таблица 2
Иммунологические показатели крови у больных острым бруцеллезом с кардиомиопатией до и после различных методов лечения (M±m)

Показатель	Группа 1 (n = 19)		Группа 2 (n = 23)		Группа 3 (n = 22)		Группа 4 (n = 21)		Группа 5 (n = 20)	
	До	После	До	После	До	После	До	После	До	После
CD ₃ , ×10 ⁶ /л	674,6±56,7	954,2±24,2	680,9±61,5	1050,5±16	654,6±46,4	863,4±19,4	697,2±77,9	1439±25,3	654,6±46,4	863,4±19,4
	P < 0,001		P < 0,001		P = 0,007		P < 0,001		P = 0,006*	
CD ₄ , ×10 ⁶ /л	571,9±55,5	763,4±12,4	595,4±34,8	972,6±24,8	617,3±36,6	750,8±12,5	564,3±46,6	1010,9±18,4	617,3±36,6	750,8±12,5
	P = 0,025		P < 0,001		P < 0,001		P = 0,001		P = 0,016	
CD ₈ , ×10 ⁶ /л	508±34,7	641,2±31,3	500±33,6	650,9±26,1	519±47	632,7±27,4	479,7±35,5	655,3±32,7	519±47	632,7±27,4
	P = 0,02		P < 0,001		P < 0,001		P < 0,001		P = 0,023	
CD ₂₀ , ×10 ⁶ /л	506,3±33,6	388,2±35	528,4±40,4	351,7±16,9	513,3±22,3	400,6±11,8	598,8±51,8	307,2±15,5	513,3±22,3	400,6±11,8
	P = 0,031		P = 0,022		P = 0,003		P < 0,001		P < 0,001	

* Достоверность различия показателя до и после лечения (критерий Вилкоксона).

Таблица 3
Показатели моноуклеарно-фагоцитарной системы крови у больных острым бруцеллезом с кардиомиопатией до и после различных методов лечения (M±m)

Показатель	Группа 1 (n = 19)		Группа 2 (n = 23)		Группа 3 (n = 22)		Группа 4 (n = 21)		Группа 5 (n = 20)	
	До	После	До	После	До	После	До	После	До	После
КФАК, %	83,9±1,5	62,5±2*	79,4±2	58,4±1,8*	74,6±1,3	59,8±2*	81,8±1,8	56,8±1,1*	76,7±1,6	65,5±2,3*
КФА	0,8±0,09	1,26±0,07*	0,73±0,07	1,33±0,06*	0,73±0,09	1,3±0,06*	0,7±0,04	1,41±0,05**	0,77±0,1	1,09±0,05*
КФМ, %	9,9±0,8	22,3±0,8*	9,8±0,9	25,3±0,9*	10,2±0,8	22,8±0,6*	10,6±0,7	26,2±0,4*	10,2±0,9	21,6±0,7*
КАФМ	0,57±0,11	1,3±0,07*	0,51±0,11	1,48±0,03*	0,54±0,08	1,4±0,06*	0,5±0,07	1,6±0,08*	0,55±0,09	1,2±0,09*

Примечание. КФАК — количество функционально активных клеток; КФА — коэффициент функциональной активности моноцитов; КФМ — количество фагоцитирующих моноцитов; КАФМ — коэффициент активности фагоцитоза в моноцитах; * P < 0,05; ** P < 0,001 для критерия Вилкоксона (сравнение значений показателей до и после лечения).

Таблица 4
Содержание цитокинов в крови у больных острым бруцеллезом с кардиомиопатией до и после различных методов лечения (M±m)

Показатель	Группа 1 (n = 19)		Группа 2 (n = 23)		Группа 3 (n = 22)		Группа 4 (n = 21)		Группа 5 (n = 20)	
	До	После	До	После	До	После	До	После	До	После
TNF-α, пг/мл	197±21	106,4±8,6	192,7±12,3	61±6,6	190±18,7	89±3,2	199,5±20,6	40,4±2,5	197,2±11,6	119,2±8,7
	P < 0,001*		P < 0,001		P < 0,001		P < 0,001		P < 0,001	
IL-1β, пг/мл	291,4±24	113,3±4,2	295,2±27,9	89,8±5,5	295±17	102±3,2	283±19,2	79,5±3,3	295,4±26,6	162,9±9,7
	P < 0,001		P < 0,001		P < 0,001		P < 0,001		P < 0,001	
IL-2, пг/мл	194,5±12,3	63,9±2,1	186,7±9,7	44±2,5	197,6±10,4	54,1±2,4	192,5±8,4	36,2±1,8	193,9±8,6	132,4±16,8
	P < 0,001		P < 0,001		P < 0,001		P < 0,001		P = 0,008	
IL-6, пг/мл	244,4±17,8	111,4±6,9	268,6±19,5	68,1±3,9	255,4±19,4	87,8±5,7	277±28,6	40,5±2,4	262,3±17,3	169,8±12,6
	P < 0,001		P < 0,001		P < 0,001		P < 0,001		P < 0,001	

* Достоверность различия показателя до и после лечения (критерий Вилкоксона).

Необходимо отметить, что использование милдроната в лечении больных ОБ, осложненным КМП, кроме кардиопротективного эффекта выявило его иммуномодулирующее действие. При этом, по сравнению с другими схемами лечения ОБ с КМП, использование комбинации милдроната и тамерита на фоне традиционной терапии способствовало более раннему сокращению сроков клинического выздоровления больных и коррекции иммунных дисфункций, а именно, нормализации показателей Т- и В-клеточного иммунитета, мононуклеарно-фагоцитарной системы, уменьшению количества цитокинов TNF-α, IL-1β, IL-2 и IL-6.

Результаты проведенного нами исследования показали высокую клиническую эффективность тамерита как иммуномодулятора в комбинации с милдронатом у больных ОБ с КМП, что, по-видимому, можно объяснить суммацией иммуномодулирующих эффектов препаратов.

Таким образом, представленное исследование показало, что схема лечения больных ОБ с КМП с включением иммуномодулятора тамерита и кардиопротектора милдроната в традиционную терапию является патогенетически обоснованным и позволяет рекомендовать ее для применения в клинической практике врачам инфекционистам и кардиологам.

В заключение можно сделать следующие выводы.

1. У больных ОБ с КМП нарушения Т- и В-клеточных звеньев иммунитета, мононуклеарно-фагоцитарной системы и цитокинового статуса свидетельствуют о развитии вторичного иммунодефицита, что определяет необходимость применения иммуностимулирующих препаратов.

2. У больных ОБ с КМП при комбинированном применении иммуномодулятора тамерита и кардиопротектора милдроната, обладающего иммуномодулирующим действием, на фоне традиционной терапии отмечается выраженная клиническая эффективность, чем при комбинации традиционной терапии в отдельности с олифеном, тамеритом или милдронатом.

3. Использование на фоне традиционной терапии больных ОБ с КМП милдроната и тамерита способствует достоверному увеличению

количества CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺-клеток, КФА, КФМ и КАФМ и уменьшению CD₂₀-клеток, КФАК, провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-1β, IL-2 и IL-6, т. е. устранению иммунодефицита.

Литература

1. Белозеров Е. С. Бруцеллез. Л., 1985. 184 с.
2. Островский Н. Н. Бруцеллез: Лекции по инфекционным болезням/ Под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. М., 2007. С. 413–428.
3. Онищенко Г. Г. Контроль за инфекционными заболеваниями – стратегическая задача здравоохранения России XXI веке // Эпидемиол. и инфекц. болезни. 2002. № 6. С. 4–16.
4. Покровский В. И., Малеев В. В. Актуальные проблемы инфекционной патологии // Там же. 1999. № 2. С. 17–20.
5. Покровский В. И., Онищенко Г. Г., Черкасский Б. Л. Актуальные направления совершенствования профилактики инфекционных болезней // Там же. 2000. № 1. С. 4–8.
6. Покровский В. И., Онищенко Г. Г., Черкасский Б. Л. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке: Рук. для врачей. М., 2003. 664 с.
7. Покровский В. И., Малеев В. В. Актуальные вопросы терапии и профилактики в условиях эволюции инфекционных заболеваний // Инфекц. болезни. 2003. № 1. С. 6–8.
8. Шулуто Б. И., Макаренко С. В. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней. 4-е изд. СПб., 2007. С. 94–99.
9. Руднев Г. П. Бруцеллез: Клиника, диагностика и лечение. М., 1955. 259 с.
10. Young E. I. Human Brucellosis // Rev. Infect. Dis. 1983. N 1. P. 821–842.
11. Ахмедова М. Д. Иммунная система у больных бруцеллезом. Махачкала, 2007. 169 с.
12. Ахмедова М. Д. Клинико-инструментальная характеристика больных бруцеллезом с поражением сердечно-сосудистой системы // Сб. научн. трудов юбилейной 12 Рос. научно-практ. конф., посвящ. 75-летию кафедры инфекционных болезней им. Г. П. Руднева: Инфекционные болезни: актуальные вопросы в клинике и эксперименте. Махачкала, 2007. С. 5–7.
13. Филиппов П. Г. Поражение сердечно-сосудистой системы при некоторых инфекционных болезнях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001. 38 с.
14. Ющук Н. Д., Венгеров Ю. Я., Островский Н. Н. Бруцеллез: Лекции по инфекционным заболеваниям. М., 2007. С. 413–428.
15. Рыбакова М. К., Митьков В. В. Кардиомиопатии // Рыбакова М. К., Алехин М. Н., Митьков В. В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике: Эхокардиография. М., 2008. С. 247–264.
16. Филатов А. В., Бачурин П. С., Маркова Н. А. и др. Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов человека с помощью панели моноклональных антител // Гематол. и трансфузиол. 1990. № 1. С. 16–19.
17. Волчек И. В., Мазуров В. И., Перекатова Т. Н., Лецев А. Л. Роль нарушений неспецифической противовирусной резистентности мононуклеарных фагоцитов в патогенезе острого лейкоза // Terra medica. 2003. № 1. С. 14–16.
18. Царегородцева Т. М., Серова Т. И. Цитокины в гастроэнтерологии. М., 2003. 96 с.

Статья принята к печати 17 декабря 2008 г.