

9

08 - 1

1131

На правах рукописи

ЛЯПИНА ЕЛЕНА ПАВЛОВНА

ХРОНИЧЕСКИЙ БРУЦЕЛЛЕЗ: СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И  
ЭНДОТОКСИКОЗ, СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕРАПИИ И  
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА

14.00.10 - инфекционные болезни

14.00.30 – эпидемиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва - 2008





## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Бруцеллез относится к тем зоонозным заболеваниям, которые до настоящего времени причиняют значительный экономический и социальный ущерб [Черкасский Б.Л., 1996; Онищенко Г.Г., 1999]. На территории Российской Федерации (РФ) эпидемиологическая обстановка по этой инфекции остается неблагоприятной. Последние 5-6 лет в стране ежегодно выявляется от 500 до 600 больных с впервые диагностированным бруцеллезом [Бруцеллез в РФ в 2001-2005 годах: Инфор. бюллетень, 2007]. В Саратовской области на протяжении многих лет заболеваемость населения бруцеллезом превышала среднероссийскую в 2 – 5 раз [Лохов М.М., 1961; Селин В.Н. с соавт., 1990; Коротков В.Б., 1998; Дентовская С.В., 2000]. Выяснение причин сохраняющейся напряженности по данному зоонозу, закономерностей эпидемического процесса необходимо для оптимизации эпидемиологического надзора за бруцеллезной инфекцией.

Изменение клинического течения бруцеллеза, как и любого другого инфекционного заболевания, связанное с изменчивостью микро- и макроорганизмов, параметров окружающей среды, требует своевременного анализа для регистрации появляющихся особенностей и проведения эффективной и своевременной клинической диагностики как самой болезни, так и ее формы, что является необходимым условием адекватной терапии.

Одна из причин частого развития хронических форм при бруцеллезе - своеобразие патогенеза заболевания, изучению которого посвящено большое количество работ [Назармухамедова М.Н., 1978; Тихненко Н.И., 1983; Сулейманов А.К., 1992; Абусуева А.Г., 1998; Алигишнев М.Д., 2000; Даниялбекова З.М., 2000; Яковлев А.Г. с соавт., 2001; Шеенков Н.В. с соавт., 2002; Павлова О.М., 2004; Kinikli S. et al., 2005; Oliaro J. et al., 2005]. Однако обращает на себя внимание противоречивость взглядов на важнейшие звенья патогенеза бруцеллеза, что зачастую связано с отсутствием комплексных исследований, позволяющих оценить клинико-лабораторные параллели и взаимосвязи выявленных нарушений, определить механизмы, лежащие в основе формирования клинических синдромов и снижения качества жизни (КЖ) пациентов. До настоящего времени далеки от своего разрешения вопросы объективизации критериев активности хронического бруцеллеза (ХБ) и, соответственно, определения формы заболевания.

Высокий процент инвалидизации [Бруцеллез в РФ в 2001-2005 годах: Информ. бюллетень, 2007] обуславливает актуальность совершенствования терапевтических подходов при бруцеллезе. Многочисленные исследования свидетельствуют о необходимости при лечении больных наряду с этиотропными средствами использовать иммунокорректирующие препараты [Абусуева А.Г., 1998; Лобзин Ю.В., 2000; Boura P. et al., 1999; Irtak H. et al., 2004], однако общепринятых стандартов по применению иммуномодуляторов при данной инфекции не разработано. Перспективными в последние годы считаются индукторы эндогенного интерферона, к которым относится производное акридонуксусной кислоты - циклоферон [Романцов М.Г., 1998; Ершов Ф.И. с соавт., 2000; Исаков В.А., 2002], с успехом применявшийся в лечении воспалительных и дегенеративно-дистрофических заболеваний костно-суставной системы, а также ряда инфекционных болезней [Рыбалкин С.Б., 2000; Исаков В.А., 2002, 2003; Бакулев А.Л., 2003; Корнилов Н.Н. с соавт., 2003; Максимов И.Б. с соавт., 2004; Романцов М.Г., 2004], поэтому закономерен интерес к возможностям его использования в терапии ХБ с оценкой важнейших клинических, лабораторных и функциональных показателей в динамике.

При ведении больных бруцеллезом особое место занимает физиотерапия. Однако наличие широкого спектра сопутствующей патологии у больных ХБ значительно ограничивает ее возможности [Белозеров Е.С., 1985; Сыздыков М.С., 1989; Улащик В.С., 2003]. В этой ситуации перспективным представляется использование в качестве физиотерапевтического воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокочастотного (НИ ЭМИ КВЧ) диапазона, получившего название КВЧ – терапия [Бессонов А.Е., 1998], которое, обладая положительными эффектами других физических методов, имеет гораздо меньший спектр противопоказаний [Чуян Е.П., 2003; Анисимов С.И., 2004].

Таким образом, актуальным представляется комплексное исследование эпидемиологических, клинико-патогенетических особенностей современного бруцеллеза с выявлением существующих взаимосвязей между многочисленными проявлениями заболевания и лежащими в их основе индивидуальными физиологическими и патологическими реакциями организма на данную инфекцию, которые бы позволили не только объективизировать критерии активности инфекционного процесса, но и оптимизировать лечение.

**Цель исследования:** определение клинико-патогенетического и диагностического значения системного воспаления и эндотоксикоза при ХБ, совершенствование эпидемиологического надзора за бруцеллезной инфекцией и терапевтической тактики.

**Задачи исследования:**

1. Выявить основные закономерности эпизоотического и эпидемического процессов при бруцеллезе в период с 1986 по 2006 годы на примере Саратовской области.

2. Изучить клинические особенности и качество жизни больных с разными формами ХБ на современном этапе,

3. Установить закономерности изменения состояния системы перекисное окисление липидов/антиоксидантная защита в зависимости от клинических признаков активности ХБ.

4. Изучить колебания уровня про- и противовоспалительных цитокинов и интерферонов у больных с различными формами хронической бруцеллезной инфекции, взаимосвязь данных показателей с интенсивностью липопероксидации, оценить роль этих процессов в формировании системного воспалительного ответа.

5. На основании количественного определения в крови больных ХБ биохимических маркеров эндотоксикоза оценить его выраженность в зависимости от формы заболевания, состояния системы окислитель/антиоксидант и уровня цитокинов.

6. Исследовать выраженность иммунопатологических реакций по содержанию в крови циркулирующих иммунных комплексов, органоспецифических аутоантител в зависимости от формы ХБ, активности перекисного окисления липидов, функционирования цитокиновой сети.

7. На основании анализа результатов комплексного клинико-лабораторного обследования больных ХБ разработать математическую модель определения формы ХБ, позволяющую объективизировать диагностические критерии активности хронической бруцеллезной инфекции.

8. Провести оценку эффективности комплексной терапии больных активной формой ХБ с использованием иммуномодулятора циклоферона.

9. Изучить влияние НИ ЭМИ КВЧ-диапазона на выраженность системного воспаления и эндогенной интоксикации при хроническом неактивном бруцеллезе, определить клиническую эффективность КВЧ-терапии.

## Научная новизна

Впервые выявлена однонаправленная динамика эпидемического процесса при бруцеллезе в Саратовской области за последние 20 лет, характеризующаяся снижением его интенсивности и сохранением циклических колебаний. Рассчитаны показатели, отражающие скорость изменения среднегодовой заболеваемости населения области. Определен основной источник возбудителя инфекции для людей в изучаемый период времени – крупный рогатый скот (КРС), и возбудитель - *B. abortus*, а также наличие корреляционных связей между заболеваемостью животных, качеством санитарно-ветеринарных мероприятий и интенсивностью эпидемического процесса. Выявлены закономерности – крайняя неоднородность территории области по заболеваемости населения бруцеллезом, частая регистрация больных в благополучных по бруцеллезу скота хозяйствах. Определена структура заболеваемости бруцеллезом по возрастному, половому и профессиональному признакам в период с 1986 по 2006 годы, а также частота и характер стойкой утраты трудоспособности при ХБ.

Впервые установлены особенности клиники активной и неактивной форм ХБ в условиях современных проявлений эпидемического процесса, заключающиеся в многообразии и сложности генеза выявляемых клинических синдромов, уменьшении остроты воспалительных и нарастании дегенеративных изменений в тканях с функциональной недостаточностью органов и систем, а так же увеличении выраженности вегетативных нарушений при переходе заболевания из активной в неактивную форму. Показано, что снижение качества жизни пациентов, проявляющееся в дисбалансе психофункциональных показателей с ухудшением физического, психологического здоровья, социального функционирования зависит от формы заболевания, при этом хронический активный бруцеллез (ХАБ) сопровождается преимущественно нарушением физической, а хронический неактивный бруцеллез (ХНБ) - психической субсфер КЖ.

Впервые на основании комплексного обследования больных ХБ с определением уровня в крови продуктов липопероксидации, содержания антиоксидантов ферментативной и неферментативной природы, основных про- и противовоспалительных цитокинов и интерферонов, маркеров эндотоксикоза, органоспецифических аутоантител с изучением взаимосвязи между различными звеньями гомеостаза и клиническими проявлениями ХБ, показано наличие как при ХАБ,

так и при ХНБ системного воспаления и эндотоксикоза, обуславливающих формирование комплексной органопатологии. Продемонстрировано, что системный воспалительный ответ и эндогенная интоксикация больше выражены при активной форме хронической бруцеллезной инфекции.

Впервые доказано, что 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. Формирование системного воспалительного ответа протескает на фоне активации процессов ПОЛ при снижении уровня антиоксидантной защиты.

Впервые установлено, что особенностью системного воспаления при бруцеллезе является различное соотношение циркулирующих в крови больных цитокинов с про- и противовоспалительным действием при активной и неактивной форме заболевания. ХАБ характеризуется значительным увеличением уровня провоспалительных цитокинов ( $\gamma$ -IFN, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) и менее значимым повышением содержания противовоспалительного цитокина IL-4, что сопровождается активным формированием воспалительных очаговых поражений. ХНБ отличается менее выраженным увеличением содержания провоспалительных цитокинов при количестве IL-4, превышающим уровень у больных ХАБ, что возможно лежит в основе редуцирования воспалительных проявлений у больных ХНБ. Степень повышения в крови уровня  $\alpha$ -IFN не зависит от формы ХБ.

Впервые доказана клиническая эффективность включения в комплексную терапию больных ХАБ иммуномодулятора циклоферона, обусловленная способностью препарата корректировать иммунный ответ и влиять на выраженность системного воспаления и эндотоксикоза.

Впервые для лечения больных ХНБ использовано НИ ЭМИ КВЧ-диапазона. Продемонстрированы его обезболивающее, противовоспалительное действие, способность улучшать функционирование периферической нервной системы и уменьшать вегетативную дисфункцию, что сопровождается изменением эмоционального состояния пациентов и повышением КЖ. Показана способность НИ ЭМИ КВЧ-диапазона оказывать влияние на иммунный ответ, выраженность системного воспаления и эндотоксикоза. Доказано, что применение методики с индивидуальным

подбором точек воздействия ЭМИ КВЧ-диапазона и возможностью коррекции в процессе лечения повышает эффективность КВЧ-терапии.

### **Практическая значимость**

Результаты изучения региональных эпизоотических и эпидемических особенностей современного бруцеллеза послужили основой для разработки региональной программы санитарно-ветеринарных и противоэпидемических мероприятий.

Обоснована необходимость расширения стандартов клинического обследования больных ХБ за счет методов, уточняющих характер и выраженность поражения опорно-двигательного аппарата (ОДА) и периферической нервной системы (ПНС) (биомеханический метод и электронейромиография), а также позволяющих оценить КЖ пациентов (тестовые методики) и учета совокупности выявленных нарушений при определении нетрудоспособности пациентов.

Установленные взаимосвязи между системным воспалительным ответом, эндотоксикозом и клиническими проявлениями активности бруцеллеза позволяют оптимизировать диагностику ХБ за счет расширения алгоритма обследования больных с включением определения параметров системы оксидант/антиоксидант, маркеров эндотоксикоза, про- и противовоспалительных цитокинов, показателей, отражающих выраженность иммунопатологических реакций.

На основании анализа результатов комплексного клинико-лабораторного обследования больных ХБ и использования интегрального количественного подхода к описанию существующих взаимосвязей между изученными клиническими проявлениями и патофизиологическими процессами предложена математическая модель, которая может служить основой экспертной системы определения формы ХБ.

Обоснованы практические рекомендации по включению в комплексное лечение бруцеллеза циклоферона и НИ ЭМИ КВЧ-диапазона.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Среднепоголетний уровень заболеваемости бруцеллезом населения Саратовской области за период с 1986 по 2006 гг. превышает аналогичный показатель по РФ в 2,7 раза. Выявлено снижение интенсивности эпидемического процесса коррелирующее с уменьшением заболеваемости бруцеллезом скота. Однонаправленная динамика эпидемического процесса сочетается с наличием циклических колебаний с периодичностью 5-6 лет. Районы области значительно различаются между собой по уровню заболеваемости людей бруцеллезом. Отмечена частая регистрация больных в благополучных по бруцеллезу скота хозяйствах. Основным источником возбудителя инфекции для людей являлся КРС, преимущественным возбудителем - *B.abortus*, наиболее распространенным путем передачи – контакт с инфицированными

животными. В структуре заболеваемости бруцеллезом превалирует поражение сельского населения трудоспособного возраста, профессионально связанного с животноводством. Заболевание сопровождается резким снижением трудоспособности и высоким уровнем инвалидизации.

2. На современном этапе ХБ сохраняет свои основные черты: склонность к длительному рецидивирующему течению, поражение многих органов и систем, частое вовлечение в патологический процесс опорно-двигательного аппарата, нервной системы, сердечно-сосудистой системы, печени. Включение в стандарт обследования больных бруцеллезом современных специальных методов (биомеханических, электронейромиографии, тестовых методик изучения КЖ) позволяет более объективно подойти к оценке трудоспособности больных, служит уточнению генеза развивающихся клинических синдромов и, соответственно, повышению эффективности диагностики и терапии.

3. Хроническая бруцеллезная инфекция сопровождается формированием системного воспаления и эндотоксикоза, проявляющихся активацией процессов перекисного окисления липидов при снижении ферментативной/неферментативной антиоксидантной защиты, увеличением уровня в крови как про-, так и противовоспалительных цитокинов и интерферонов, высокой интенсивностью иммунопатологических реакций, накоплением в крови биохимических маркеров эндогенной интоксикации. Интенсивность системного воспалительного ответа коррелирует с уровнем эндотоксикоза. Выраженность данных патофизиологических процессов больше при активной форме хронической бруцеллезной инфекции.

4. Комплексное лечение больных ХАБ с применением циклоферона позволяет существенно повысить эффективность лечебного процесса - ускорить наступление клинической ремиссии, уменьшить частоту обострений заболевания, улучшить КЖ пациентов. В основе лечебных эффектов препарата лежит его способность оказывать модулирующее влияние на основные звенья гомеостаза: функционирование системы окислительной/антиоксидантной, уровень медиаторов воспаления, выраженность иммунопатологических реакций и эндотоксикоза.

5. Низкоинтенсивное электромагнитное излучение КВЧ-диапазона оказывает полифакторное воздействие на организм больных ХНБ: снижает выраженность системного воспаления и эндотоксикоза, улучшает функциональные показатели периферической нервной системы, что способствует более быстрому и эффективному

купированию клинических проявлений воспаления, уменьшает частоту обострений со стороны хронических очагов инфекции не бруцеллезной этиологии, снижает выраженность вегетативной дисфункции, позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов. Использование методики с индивидуальным подбором точек воздействия ЭМИ КВЧ-диапазона и возможностью коррекции в процессе лечения более эффективно, чем стандартные схемы КВЧ-терапии.

### **Внедрения**

Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедрах инфекционных болезней, эпидемиологии, детских инфекционных болезней, клинической лабораторной диагностики ФПК и ППС ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет» Росздрава, кафедре инфекционных болезней ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов».

Результаты исследования применяются в практической работе инфекционных отделений ММУ «Городская клиническая больница №2» г. Саратова, областного центра профпатологии и клиники профпатологии ФГУН СарНИИ сельской гигиены Роспотребнадзора.

Материалы работы нашли отражение в пособии для врачей «Бруцеллез: современные подходы к лечению» и методических рекомендациях «Использование низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокочастотного диапазона (КВЧ-терапия) в комплексном лечении больных хроническим бруцеллезом», рекомендованных к утверждению Роспотребнадзором Ученым советом ФГУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» (протокол №11 от 30.11.06г.); информационном письме «Совершенствование диагностики хронического бруцеллеза», СГМУ, 2006 г.; 2 пособиях для студентов и врачей. Получены 2 патента на изобретения.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на VII Российском съезде инфекционистов «Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных болезней» (2006 г.), International School for Young Scientists and Students on Optics, Laser Physics & Biophysics (2004, 2005, 2006, 2007 гг.), SPIE-The Society for Optical Engineering., San Jose (2006, 2007 гг.), II Троицкой конференции «Медицинская физика и инновации в медицине» (2006 г.), International conference on actual problems of electron devices engineering (APEDE 2006), 2-nd Russian-Bavarian Conference on Bio-Medical Engineering (2006 г.), Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 75-летию образования ФГУН «Саратовский НИИ сельской гигиены» Роспотребнадзора (2006 г.), Ученом совете ФГУН «Саратовский НИИ сельской гигиены» Роспотребнадзора (2007 г.). По материалам диссертации опубликовано 43 работы, из них 11 в рекомендуемых ВАК изданиях.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 7 глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 477 источников, из них 273 отечественных и 204 иностранных автора. Текст диссертации изложен на 308 страницах, содержит 45 таблиц и 16 рисунков.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В течение 2003-2006 гг. обследованы 450 больных с установленным диагнозом «Бруцеллез», из них – 430 больных, состоящих на учете в клинике профпатологии ФГУН Саратовского НИИ сельской гигиены Роспотребнадзора. Диагностика осуществлялась на основании эпидемиологического анамнеза, клинических данных, результатов специальных методов исследования (реакция Хеддельсона, реакция Райта, РПГА с бруцеллезным антигеном, определение нуклеиновых кислот возбудителей бруцеллеза в полимеразной цепной реакции, проба Бюрне). Форма бруцеллезной инфекции диагностировалась в соответствии с общеизвестными критериями и классификацией Н.Н. Островского и Ю.Ф. Щербака (1986), при этом учитывались также результаты лабораторных (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови и др.) и инструментальных методов обследования (рентгенография, ЭКГ, кардиоинтервалография, УЗИ органов брюшной полости, ЭНМГ и др.).

В исследование включались больные ХБ в возрасте от 30 до 50 лет с активной и неактивной формой, подписавшие протокол информированного согласия о целях и характере исследования. Исключались больные с другими формами бруцеллеза, острыми инфекционными заболеваниями иной этиологии, хроническими заболеваниями внутренних органов в стадии обострения, диффузными заболеваниями соединительной ткани, ревматической патологией, онкологическими заболеваниями любой локализации, хроническим алкоголизмом, острой коронарной недостаточностью, инфарктом миокарда в анамнезе, психическими и поведенческими расстройствами в анамнезе, язвенно-эрозивными поражениями желудочно-кишечного тракта, расстройствами эндокринной системы и болезнями крови.

Таким образом, для решения поставленных задач проведено клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 222 пациентов с ХБ,

госпитализированных в ММУ «2-я городская больница» г. Саратова и клинику ФГУН Саратовский НИИ сельской гигиены Роспотребнадзора, в возрасте от 30 до 50 лет с активной (72 человека) и неактивной (150 человек) формой. Контрольную выборку для оценки математической модели диагностики активности процесса составили 55 больных с различными формами ХБ (25 с активными и 30 с неактивными). Мужчин обследовано – 97 человек (43,7%), женщины – 125 (56,3%). Средний возраст пациентов составил - 44,2±2,4 лет.

Для ретроспективного анализа и изучения эпидемических и эпизоотических проявлений бруцеллеза в Саратовской области использовались архивные материалы за 1986 – 2006 гг. центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора, Управления ветеринарии по Саратовской области, ММУ «2-я клиническая больница» и клиники ФГУН Саратовского НИИ сельской гигиены Роспотребнадзора.

Ретроспективный эпидемиологический анализ выполнялся по общепринятой методике с вычислением основных показателей уровня заболеваемости, анализом многолетней динамики заболеваемости (метод наименьших квадратов с прямолинейным и непрямолинейным выравниванием и расчет показателей, характеризующих скорость изменения динамического ряда), цикличности (метод анализа отклонений фактических показателей от теоретической линии тенденции с расчетом критерия Шовене (u)) и структуры заболеваемости по половому, возрастному и профессиональному признакам, по возможным механизмам инфицирования [Марченко Б.И., 1997].

Кроме того, для оценки эффективности противобруцеллезных санитарно-ветеринарных мероприятий введен ряд относительных показателей: О/В - отношение количества оздоровленных хозяйств к вновь выявленным; ОС/ОКС – отношение серологически обследованного к общему количеству скота; ПС – отношение количества скота, оставленного на передержку к количеству выявленного больного скота × 10.

Для ранжирования территории Саратовской области по заболеваемости населения бруцеллезом использовали сравнение среднескользящих показателей по области в целом и по отдельным районам.

Для выявления комплекса органных поражений и их выраженности у больных ХБ использовали традиционные клинические, лабораторные и инструментальные методы с обязательным участием узких специалистов (невропатолога, артролога, кардиолога,

гинеколога, отоларинголога, окулиста, гастроэнтеролога и др.). Кроме того, дополнительно к стандартам обследования больных ХБ проводили ряд специальных исследований.

Оценку качества жизни больных ХБ осуществляли по результатам тестирования, проводимого с помощью опросника SF-36 (Version 2 of the SF-36 Health Survey).

Для определения функционального состояния ОДА применяли биомеханические методы с использованием стабилметрического комплекса «МБН – биомеханика» (Москва), комплекса для исследования хронографической и динамической характеристик ходьбы (СГУ, каф. физики), включающие в себя функциональную оценку статической вертикальной позы (статическая компонента) и ритмовую характеристику ходьбы (кинематическая компонента) [Скворцов Д.В., 1996, 2000]. В целях унификации критерия патологии исследованных статических и кинематических показателей нами учитывались также величины, кратные значениям этих показателей относительно нормы [Скворцов Д.В., 1996, 2000].

Изучение характера поражения периферических нервов проводили с учетом их биоэлектрической активности - метод электронной миографии (ЭНМГ) на аппарате Keypoint EMG/EP (Medtronic (USA), 2003г) по ортодромной методике [Зенков Л.Р., 1991; Команцев В.Н., 2001]. Для стимуляции нервных стволов применяли поверхностный электрод фирмы Medtronic 90132036 с межэлектродным расстоянием 36 мм и площадью 15 на 25 мм, для регистрации амплитуды М-ответа - поверхностные отводящие электроды 13L01 фирмы Medtronic с площадью 15 на 25 мм.

Для оценки состояния системы перекисное окисление липидов (ПОЛ)/антиоксидантная защита определяли уровни диеновых (ДК) и триеновых конъюгатов (ТК) (методика Гавриловой В.Б. и Мишкорудной М.И., 1983), малонового диальдегида (МДА) (методика Гончаренко М.С. и Латиновой А.М., 1985), активность супероксиддисмутазы (СОД) (методика Fried R., 1975), и каталазы (Кат) (методика Дубининой Е.Е. с соавт., 1988), содержание витамина Е (Вит. Е) (методика Черняускене Р.Ч. с соавт., 1984).

Уровень основных цитокинов и интерферонов в крови - интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), интерлейкина-4 (IL-4), фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ),  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферона ( $\alpha$ -IFN и  $\gamma$ -IFN) с вычислением регуляторного индекса  $\gamma$ -IFN/IL-4 определяли методом

твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ТОО «Цитокин» (С.-Петербург).

О выраженности эндотоксикоза судили по уровню в крови его основных маркеров: средних молекул (СрМ) (метод Габриэлян Н.И., Липатовой В.И., 1984), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (метод преципитации полиэтиленгликолем), С-реактивного белка (СРБ) (иммунотурбидиметрический метод с использованием реактива DiaSys Diagnostik Systems, Германия).

Для изучения выраженности иммунопатологических реакций определяли уровни противоорганных антител тканевой специфичности к сердцу, печени, почкам, селезёнке, тимусу, мозгу, желудку, кишечнику, щитовидной и поджелудочной железам по методике Л.Н. Шаниной (1985) (Step-test).

Материалом для исследований служила сыворотка/плазма венозной крови, забор которой осуществляли в утренние часы, натощак.

Все вышеуказанные методики широко используются при проведении научных исследований, в клинической практике и представлены в руководствах, монографиях, публикациях по вопросам лабораторной диагностики [Гриневич Ю.А., Алферов А.Н., 1981; Габриэлян Н.И., Липатова В.И., 1984; Меньшиков В.В., 1987; Тиц Н., 1997; Карпищенко А.И., 2002; Fried R., 1975].

Группу сравнения, сопоставимую по возрасту и полу с больными ХБ, в которой исследовались параметры системы ПОЛ/антиоксидантная защита, уровни в крови цитокинов и интерферонов, маркеров эндотоксикоза и титры аутоантител составили 20 доноров.

Лечение больных осуществлялось по общепринятым принципам [Белозеров Е.С., 1985, 2000; Ющук Н.Д., 1999; Покровский В.И. с соавт. 2004].

Для оценки эффективности включения в комплексную терапию больных ХАБ циклоферона пациенты делились на две основные группы: в I группе (27 человек) к проводимому лечению был добавлен циклоферон, во II группе, гр. сравнения (20 человек) - терапия осуществлялась общепринятыми методами. Курс циклоферона составил 10 инъекций по базовой схеме (2,0 мл в/м в 1,2,4,6,8,11,14,17,20,23-й дни).

Для изучения эффективности воздействия на организм НИ ЭМИ КВЧ-диапазона больных с ХНБ разделили на три группы. В I (30 человек) и II (50 человек) группах при лечении в качестве физиотерапевтического средства использовалась КВЧ-терапия

аппаратом «Амфит-0,2/10-01» (предприятие-производитель ООО «ФизТех», г. Нижний Новгород). При этом в I гр. воздействие осуществлялось по единой схеме, включающей сочетание КВЧ-пунктуры с использованием точек общеукрепляющего и профилактического действия (Е36 и G14 по 5 мин. с обеих сторон) [Самосюк И.З., 2004] и физиотерапевтического с облучением патологического очага (10 мин.). Во II гр. КВЧ-терапия проводилась по разработанной автором методике [Пат. 2303976 РФ, №2006106049/14; Заявл. 28.02.06; Оpubл. 10.08.07. Бюл. №22], включающей электроакупунктурную диагностику по методу Накатани прибором МЕДИСКРИНтм (производитель - ЗАО «НСТ», г. Москва, регистрационный номер Реестра 29/23051298/0063-00) с последующим индивидуальным подбором точек и/или зон воздействия и коррекцией схемы лечения в процессе терапии. Критериями прекращения КВЧ-терапии являются вхождение показателей электропроводности по всем каналам в коридор нормы (по Накатани) и улучшение клинической симптоматики.

В III группу (20 человек) вошли пациенты, у которых терапия осуществлялась общепринятыми методами.

Для оценки эффективности проводимой терапии больных ХБ анализировали динамику клинических, лабораторных и инструментальных показателей, включающих: частоту жалоб и выраженность симптомов заболевания; данные ЭНМГ исследования; показатели КЖ; частоту острых респираторных заболеваний и обострений в очагах хронической инфекции небруцеллезной этиологии, а также - показатели состояния ПОЛ и антиоксидантной защиты; уровни про- и противовоспалительных цитокинов, маркеров эндотоксикоза. Исследования проводили до, после курса терапии и при диспансерном осмотре (через 4 недели, 12 месяцев после стационарного лечения).

Дизайн исследования: открытое рандомизированное.

При статистической обработке использовали параметрические и непараметрические методы с указанием средних значений, стандартной ошибки среднего ( $m$ ) – формат ( $M \pm m$ ). Анализ взаимосвязи двух признаков проводили с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Для сравнения двух независимых групп по одному признаку использовали критерий Колмагорова-Смирнова. При сравнении трех независимых групп по одному признаку рассчитывали достоверность критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Сравнение двух зависимых групп по одному признаку осуществляли с использованием критерия Вилкоксона. При создании математической модели активности инфекционного процесса использовали регрессионный метод с выполнением алгоритма прямой и обратной пошаговой процедуры.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эпидемиологические особенности бруцеллеза в Саратовской области на современном этапе. В 1985 г. очаги козье-овечьего бруцеллеза в Саратовской области были полностью ликвидированы, в то время как по бруцеллезу КРС эпизоотическая обстановка продолжала оставаться сложной. Анализ эпизоотической ситуации и объема санитарно-ветеринарных мероприятий позволил выделить ряд периодов и зависимостей. 1986-1991 годы характеризовались незначительным преобладанием количества оздоровленных хозяйств над вновь выявленными ( $O/B=1,57\pm 0,45$ ). Итогом проведенных санитарно-ветеринарных мероприятий стало постепенное уменьшение количества неблагополучных пунктов. В 1992-1994 годах показатель  $O/B=0,32\pm 0,06$ , что сопровождалось значительным ростом неблагополучия в хозяйствах области по бруцеллезу и увеличения количества хозяйств с инфицированным скотом в последующие годы. С 1995 года число оздоровленных хозяйств значительно больше вновь выявленных ( $O/B=8,83\pm 3,48$ ), что привело к уменьшению количества неблагополучных по бруцеллезу КРС хозяйств. С 2000 года по настоящее время (на 1 января 2007 г.) согласно данным управления ветеринарии в Саратовской области отсутствуют хозяйства, неблагополучные по бруцеллезу КРС. Исключение составили 2003 и 2002 гг. (выявлено по 1 неблагополучному пункту).

Выявлено наличие умеренной по силе отрицательной связи между ростом объема обследования животных и количеством больного скота ( $R=-0,52$ ,  $P<0,05$ ). Более четкая зависимость отмечается между уменьшением передержки скота с положительными реакциями на бруцеллез и установленным диагнозом и снижением заболеваемости бруцеллезом КРС ( $R=0,7$ ,  $P<0,001$ ), что связано со снижением активизации естественного эпизоотического процесса при создании бруцеллезных изоляторов, концентрации и перемещении больного скота. Кроме того, выявлена сильная связь ( $R=0,72$ ;  $P<0,001$ ) между частотой выявления случаев бруцеллеза у животных и заболеваемостью людей.

Таким образом, четко показано, что эпизоотическая ситуация по бруцеллезу КРС в Саратовской области во многом обусловлена качеством ветеринарного надзора. При этом, анализ районных отчетов за «благополучные» годы (2000-2005 гг.) выявил

уменьшение в 23,8 раза отношения количества больного скота к положительно реагирующему по сравнению с подобным отношением, рассчитанным за предыдущие 6 лет, когда область была неблагополучна по бруцеллезу КРС и заболеваемость населения колебалась от 0,5 до 2,0‰. Эти данные свидетельствуют не столько о снижении заболеваемости скота, сколько о качестве диагностической работы по выявлению больных животных. О недостаточном уровне контроля за эпизоотической ситуацией в последние годы говорит также и низкий процент исследований abortируемого материала (37,4%, при необходимых – 100%). «Успокоенность» и снижение качества санитарно-ветеринарных мероприятий в отношении бруцеллеза, для которого характерно медленное развитие эпизоотического процесса, с формированием скрытой циркуляции возбудителя, могут привести к эпидемиологическим осложнениям.

Необходимо отметить, что, начиная с 90-х годов, существуют объективные причины, затрудняющие осуществление ветеринарного надзора, в частности, появление новых форм ведения животноводства (аренда, семейный подряд, фермерские хозяйства и др.).

Несмотря на то что с 2000 г. эпизоотическая ситуация по бруцеллезу в Саратовской области оценивается как благополучная, заболеваемость населения, определяемая по количеству впервые выявленных случаев заболевания, остается на достаточно высоком уровне (от 0 до 0,85‰). Анализ многолетней заболеваемости бруцеллезом в Саратовской области позволил выявить наличие тенденции на ее снижение ( $P < 0,05$ ) и рассчитать обобщающие показатели, характеризующие скорость изменения динамического ряда:  $Ср\Delta Y$  (убыль) =  $(-0,07\%$ ‰),  $СрT_p$  (снижения) = 91,62% и  $СрT_{np}$  (убыли) =  $(-8,38\%)$ . Амплитуда динамического ряда заболеваемости бруцеллезом Саратовской области составила 2,06‰, по РФ – 0,31‰. При этом среднеемноголетний уровень заболеваемости за 1986-2006 гг. оказался равным  $0,99 \pm 0,13\%$ ‰ и превосходил аналогичный российский показатель ( $0,37 \pm 0,02\%$ ‰) в 2,7 раза ( $P < 0,05$ ).

Отмечена четко выраженная цикличность эпидемического процесса в анализируемом динамическом ряду с выделением 2 полностью завершенных многолетних эпидемических циклов: 1990-1995 гг. и 1996-2000 гг. При этом наблюдается тенденция к уменьшению продолжительности фазы с высокой заболеваемостью (3 и 2 года в 1 и 2-й циклы соответственно) и увеличению фазы с

низкой заболеваемостью (2 и 3 года соответственно). С 2001 года начался очередной многолетний эпидемический цикл, фаза относительно высокой заболеваемости имела продолжительность 3 года, три последних года (2004, 2005, 2006) могут быть отнесены к фазе с относительно низкой заболеваемостью.

Заболевания людей регистрировали в 33 административных районах области, при этом в 60,5% из них среднемноголетняя заболеваемость населения имеет среднюю и высокую интенсивность. Как правило, заболеваемость населения была обусловлена эпизоотическим неблагополучием по бруцеллезу, однако в 45% случаев заболевания людей регистрировались в хозяйствах, считающихся, по данным ветеринарной службы, благополучными по этому зоонозу. В Саратовской области первичная регистрация больных в благополучных хозяйствах частично может быть объяснена поздней диагностикой, о чем свидетельствует выявление в основном хронических форм заболевания. Тем не менее, приведенные выше факты недостаточной работы по обследованию скота и проведению противобруцеллезных мероприятий не только искажают представление о реальной заболеваемости животных бруцеллезом в Саратовской области, но и могут лежать в основе инфигирования людей.

Обращает на себя внимание тот факт, что за изучаемый период количество пациентов с установленным диагнозом «бруцеллез» составило  $38,6 \pm 1,4\%$  от людей с положительными серологическими реакциями на бруцеллез.

Основным источником возбудителя инфекции для людей в 1986-2007 гг. являлся КРС, а возбудителем - *B.abortus*, о чем косвенно свидетельствует выделение из абортированных плодов КРС ежегодно (до 1999 г.) по 2-3 вирулентных штамма данного микроорганизма.

Анализ карт эпидемиологического расследования 566 больных бруцеллезом, выявленных за 1986-2006 годы, позволил установить, что данное заболевание остается уделом в основном сельского населения, доля которого в структуре заболевших составила  $87,4 \pm 1,4\%$ . Подавляющее большинство впервые заболевших ( $72,9 \pm 1,9\%$ ) являлись работниками животноводческих хозяйств, при этом только  $10,2 \pm 1,3\%$  из них временно привлекались к уходу за животными, ремонтным работам, уборке ферм и т.д., остальные ( $89,8 \pm 2,1\%$ ) – постоянно работали в животноводстве. Основным условием ( $98,1 \pm 2,3\%$ ), способствующим заражению в этой группе, по данным эпидрасследования,

было нарушение санитарного эпидрежима и правил содержания и ухода за сельскохозяйственными животными.

Преимущественно инфицировались доярки ( $33,4 \pm 2,0\%$ ), реже представители других профессиональных групп – зооветеринарные работники ( $18,2 \pm 1,6\%$ ), пастухи и скотники ( $7,4 \pm 1,1\%$ ), телятницы ( $4,6 \pm 0,9\%$ ). В животноводческих хозяйствах работники заболевали чаще, чем на мясокомбинатах и молокоперерабатывающих предприятиях в 12,9 и 68,7 раза соответственно. Практически ежегодно регистрировались случаи бруцеллеза среди населения, имеющего больной скот в личных хозяйствах ( $6,2 \pm 1,0\%$ ).

В основном ( $85 \pm 1,5\%$ ) инфицирование происходило в момент соприкосновения с животным (уход, уборка выделений, дойка, обследование, помощь при отеле). В остальных случаях развитие заболевания можно было связать с разделкой туш больных животных ( $5,7 \pm 0,97\%$ ), употреблением сырых молочных продуктов ( $3,2 \pm 0,7\%$ ). У  $4,4 \pm 0,9\%$  больных выявлен смешанный контактно-алиментарный путь проникновения бруцелл в организм. В  $1,7 \pm 0,5\%$  случаев механизм заражения остался неизвестен.

В возрастной структуре больных бруцеллезом преобладали люди трудоспособного возраста (от 20 до 49 лет) -  $67,7 \pm 1,97\%$ , что связано с их преимущественным участием в уходе за животными, обработке сырья животного происхождения и других производственных процессах. У детей (до 14 лет) и подростков (15 – 19 лет) бруцеллез выявляли редко (в  $0,7 \pm 0,3\%$  и  $0,9 \pm 0,4\%$  соответственно). Заболевания в этой возрастной группе связаны исключительно с алиментарным заражением. Обращает на себя внимание относительно высокий процент больных в возрасте после 50 лет ( $30,7 \pm 1,9\%$ ). Частично это может быть связано с поздней диагностикой, что подтверждается наличием клинических проявлений заболевания в течение 7-8 лет до выявления бруцеллеза у большинства из них. На протяжении всего изучаемого периода среди заболевших преобладали женщины. В структуре среднестатистической заболеваемости по области они составили  $56,2 \pm 2,1\%$ .

С 1986 г. профессиональный характер заболевания установлен у 490 человек, что составило  $86,6 \pm 1,4\%$  от общего числа впервые выявленного бруцеллеза. Обращает на себя внимание крайне незначительный процент пациентов с сохраненной трудоспособностью. Так, в среднем за изучаемый период в структуре стойкой утраты трудоспособности 2/3 больных имеют от 10 до 40% утраты трудоспособности, а 1/3 – инвалидность 2-й или 3-й группы и только 3,5% пациентов признаны трудоспособными.

## **Клиническая характеристика больных хроническим бруцеллезом.**

Клиническое обследование больных ХБ позволило выявить ряд особенностей, характерных для активных и неактивных форм заболевания: большая длительность процесса при ХНБ, более частая регистрация положительных результатов серологических исследований у больных ХАБ, преимущественно постепенное начало заболевания независимо от формы ХБ. Изменения со стороны органов и систем свидетельствуют о полиочаговом характере поражений с частым вовлечением в патологический процесс ОДА (более до 98%), ПНС (более 89%), сердечно-сосудистой системы (в виде кардиопатии/кардиодистрофии – до 28%), желудочно-кишечного тракта (до 55%), мочеполовой сферы (до 25%). Анализ клинико-рентгенологических признаков изменений со стороны ОДА позволил отметить ряд закономерностей: по мере стихания активности инфекционного процесса и увеличения давности болезни (ХНБ) нарастает частота дегенеративных изменений в суставах с развитием полиостеоартроза; поражение суставов нередко сопровождается вовлечением в процесс околосуставных тканей, при этом бурситы и болезненные фиброзиты достоверно чаще встречаются при активной форме заболевания; характерны артралгии, имеющие, как правило, нервно-вегетативное происхождение; наиболее часто и тяжело поражаются суставы с большой функциональной нагрузкой (крупные суставы, позвоночник), что свидетельствует о сложном механизме формирования патологического процесса в ОДА при бруцеллезе.

Биомеханическое исследование показало, что показатели, отражающие функциональное состояние нижних конечностей, у больных ХБ достоверно снижены по сравнению с группой здоровых лиц и не зависят от формы заболевания. Наибольшие отклонения от нормы у всех обследованных пациентов отмечались в показателях симметричности и статичности позы. Статические нарушения компенсировались абсолютным увеличением проекционной площади опоры с относительным превышением нормы в  $3,2 \pm 0,8$  раза при сопутствующем снижении коэффициента ритмичности ходьбы на 5,8-16,2%.

Обследование выявило наличие сложного генеза развивающейся у больных ХБ полинейропатии. Так, анализ результатов ЭНМГ свидетельствовал о выраженных изменениях со стороны периферических моторных и сенсорных нервов у больных ХБ на разных уровнях. Исследование моторных стволов периферических нервов верхних и

нижних конечностей позволило обнаружить достоверное ( $P<0,05$ ) увеличение времени проведения импульса по терминалям срединного и большеберцового нервов. При этом показатели оказались значимо ( $P<0,05$ ) хуже у больных ХНБ. Кроме того, отмечалось достоверное ( $P<0,05$ ) снижение амплитуды М-ответа в дистальной точке срединного и большеберцового нервов, также в большей степени выраженное у больных ХНБ.

Таким образом, у больных ХБ как при активной, так и неактивной форме, преобладал аксональный тип поражения. Значительно в меньшей степени были изменены показатели, отражающие повреждение миелиновой оболочки (СПИ по моторным нервам верхних и нижних конечностей у больных ХБ снижается по сравнению с контролем в среднем на 11-18%).

Обнаружена высокая частота аксональных блоков, больше выраженная при ХНБ. Так, практически в 100% случаев у больных этой группы на уровне локтевых и коленных суставов выявлены аксональные блоки проводимости моторных стволов срединного и большеберцового нервов. Степень блокирования моторной проводимости варьировала от 30 до 98%. У 40% больных ХБ обнаружены признаки частичного аксонального блока при отсутствии рентгенологических изменений со стороны суставов, что свидетельствует о высокой диагностической значимости ЭНМГ и способности выявлять аксональные поражения периферических нервов на ранней стадии.

Наиболее выраженные изменения ЭНМГ исследование выявило со стороны сенсорных нервов – снижение СПИ, амплитуды ВПН. При этом в большей степени страдали чувствительные аксоны нижних конечностей у больных ХНБ, что согласуется с данными неврологического осмотра, выявлявшего достоверно более частое развитие вегетативно-сенситивных полиневропатий при неактивной форме ХБ (в  $50,0\pm 1,5$  и в  $29,8\pm 6,7\%$  случаев у больных ХНБ и ХАБ соответственно).

Значительные изменения в функционировании органов и систем, выявленные при обследовании больных ХБ, сопровождаются снижением качества жизни. Наиболее выраженные нарушения обнаружены у больных ХАБ в отношении показателей по шкалам физического здоровья, которые снижались по сравнению с группой сравнения в 2,1-5,5 раза. У пациентов с ХНБ физическое здоровье страдало в несколько меньшей степени (снижение в 1,3 – 2,2 раза). В то же время нарушение психического здоровья не зависело от формы заболевания.

Биохимические и иммунопатологические реакции как процессы, лежащие в основе воспаления и эндотоксикоза при ХБ. При исследовании процесса липопероксидации у больных ХАБ установлено статистически достоверное увеличение уровня ДК в 1,4 раза; ТК – в 2,1 раза и МДА – в 1,9 раза в сравнении с группой здоровых лиц. Больные ХНБ отличались более низкой интенсивностью ПОЛ. Так содержание в крови ДК, ТК и МДА у них было в 1,14; 1,36 и 1,17 раза выше, чем в группе сравнения (таблица 1).

Усиление реакций липопероксидации у больных ХБ сопровождалось снижением антиоксидантной защиты. Наиболее выраженные отклонения выявлены у больных ХАБ: активность СОД – в 1,7 раза; каталазы – в 1,7 раза и уровень витамина Е – в 2,1 раза ниже соответствующих показателей у здоровых людей и в 1,3, 1,2 и 1,4 раза ниже показателей у больных ХНБ ( $p < 0,001$ ) (таблица 1).

Выявлено наличие умеренной и сильной положительной связи между показателями СОД - каталаза, СОД - витамин Е, каталаза - витамин Е, а также - умеренной отрицательной связи между показателями ПОЛ и антиоксидантной защиты у больных ХБ независимо от формы заболевания.

Уровень содержания цитокинов в плазме у больных ХБ значительно отличался от показателей здоровых людей. При этом, концентрация провоспалительных цитокинов достоверно ( $P < 0,01$ ) превышает соответствующие показатели в группе сравнения: по  $\alpha$ -IFN,  $\gamma$ -IFN, TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$  в 2,7-5,7 раза при ХАБ и 2,6-3,6 раза при ХНБ. Уровень  $\alpha$ -IFN был повышенным в обеих группах, без существенных отличий в показателях (таблица 1).

Содержание в крови противовоспалительного цитокина IL-4 было также выше у больных ХБ, чем у здоровых людей, однако значительно в меньшей степени, чем провоспалительных цитокинов. В группе больных ХАБ он превышал контрольные цифры в 2,4 раза, в группе больных ХНБ – в 2,8 раза ( $P < 0,01$ ).

Установлено наличие умеренной по силе положительной связи между отдельными провоспалительными цитокинами и умеренной по силе отрицательной связи между провоспалительными цитокинами и IL-4 у больных ХАБ. Для ХНБ была характерна та же направленность связей, но в целом они оказались более сильными. Анализ взаимосвязи между показателями ПОЛ, антиоксидантной защиты и уровнями цитокинов у больных ХБ показал, что независимо от формы заболевания имеется

достоверная положительная связь между содержанием в крови провоспалительных цитокинов и продуктов липопероксидации, уровнем IL-4 и активностью антиоксидантной защиты. Выявлена также достоверная отрицательная связь между уровнями в крови провоспалительных цитокинов и показателями, отражающими активность антиоксидантной защиты, содержанием IL-4 и продуктов липопероксидации.

Наличие взаимосвязей между функционированием системы ПОЛ/антиоксидантная защита и цитокиновой сети, зависящих, в свою очередь, от клинических проявлений активности бруцеллезной инфекции, свидетельствует об участии данных механизмов в развитии системного воспалительного процесса при ХБ и их патогенетическом значении в формировании органопатологии при бруцеллезе.

Изучение выраженности эндотоксикоза по содержанию в крови его основных маркеров показало значимое ( $P < 0,001$ ) увеличение в крови больных ХБ СрМ, ЦИК и СРБ по сравнению со здоровыми, при этом для ХАБ была характерна достоверно более высокая концентрация, чем для ХНБ (таблица 1).

Результаты изучения взаимосвязей процессов ПОЛ, состояния антиоксидантной защиты, уровней в крови цитокинов и маркеров эндотоксикоза у больных ХБ свидетельствуют о наличии тесной и одинаковой направленности зависимости при ХАБ и ХНБ между отдельными показателями, отражающими выраженность эндогенной интоксикации и маркерами воспалительной реакции организма. Так, у пациентов обеих групп имеется достоверная положительная связь между уровнями СрМ, СРБ и ЦИК, с одной стороны, и провоспалительных цитокинов, продуктов ПОЛ, - с другой. Отрицательная связь установлена между показателями эндотоксикоза, с одной стороны, и активностью антиоксидантной защиты, количеством в крови противовоспалительного цитокина IL-4, - с другой.

Определение титров аутоантител в сыворотке крови больных к различным органам (мозг, сердце, печень, почки, желудок, кишечник, поджелудочная железа, селезенка, тимус, щитовидная железа) позволило выявить значимое повышение титров

Таблица 1

Показатели, отражающие состояние системного воспалительного ответа и эндотоксикоза у больных ХБ в зависимости от формы заболевания (M±m).

Группы Показатели	Группа сравнения (n=20)	Форма заболевания	
		ХАБ (n=47)	ХНБ (n=120)
ДК, усл. ед.	5,98±0,21	8,14±0,10 *	6,82±0,10 *,**
ТК, усл. ед.	0,75±0,03	1,58±0,03 *	1,02±0,01 *,**
МДА, нмоль/мл	2,82±0,12	5,4±0,12 *	3,3±0,03 *,**
Ак-ть СОД, усл. ед.	310,5±20,5	186,9±2,9 *	234,9±1,6 *,**
Ак-ть каталазы, МЕ×10 <sup>4</sup> /мл	5,89±0,3	3,4±0,1 *	4,05±0,1 *,**
Витамин Е, усл. ед.	5,4±0,23	2,6±0,1 *	3,7±0,1 *,**
α-IFN, пг/мл	65,1±6,4	175,3±5,6 *	170,6±5,3 *
γ-IFN, пг/мл	72,1±3,9	409,2±6,8 *	256,5±5,9 *,**
TNF-α, пг/мл	53,1±6,4	268,3±4,3 *	184,4±3,8 *,**
IL-1β, пг/мл	61,4±6,2	227,3±5,8 *	162,1±7,8 *,**
IL-4, пг/мл	71,6±3,2	169,6±4,6 *	201,7±2,8 *,**
IFNγ/ IL-4	1,02±0,03	2,5±0,1 *	1,27±0,04 *,**
СрМ, опт. ед.	0,26±0,01	0,53±0,01 *	0,35±0,01 *,**
СРБ, мг/мл	0,76±0,04	41,8±1,8 *	26,8±1,1 *,**
ЦИК, усл. ед.	47,7±2,7	111,6±2,4 *	87,7±1,9 *,**

\* - Уровень достоверности критерия Колмогорова-Смирнова при сравнении показателей изучаемой группы с группой сравнения (P<0,01);

\*\* - уровень достоверности критерия Колмогорова-Смирнова при сравнении с группой ХАБ (P<0,01).

антител ко всем изучаемым антигенам при ХБ. достоверно более выраженное у больных с ХАБ.

Установлено наличие как у больных ХАБ, так и у больных ХНБ достоверной положительной связи между титрами антител к различным тканям и уровнями в крови продуктов липопероксидации, провоспалительных цитокинов, маркеров эндотоксикоза. Также выявлена отрицательная связь между титрами органоспецифических антител и уровнями противовоспалительного цитокина IL-4, маркеров антиоксидантной защиты.

Изучение взаимосвязи между показателями аутоантителообразования и наличием клинических признаков поражения соответствующих органов показало, что для всех изучаемых пар: клинический признак поражения органа – титр противоорганных антител, независимо от формы заболевания характерны положительные, умеренные по силе связи ( $P < 0,05-0,001$ ). Наиболее тесными оказались связи пар по мозгу, сердцу, печени при ХАБ и по мозгу при ХНБ.

**Оценка активности инфекционного процесса при хроническом бруцеллезе.** При ХБ принципиально важным для ведения пациента, коррекции терапевтической тактики является также оценка активности процесса, которая по определению соответствует решению вопроса о форме заболевания – ХАБ и ХНБ. На основании анализа результатов комплексного клинического и лабораторного обследования пациентов нами был осуществлен интегральный количественный подход к описанию существующих между различными патофизиологическими процессами и клиническими проявлениями взаимосвязей, позволивший вывести уравнение оценки активности ХБ:

$$Y = 2,11 - 0,25 * X_1 + 0,59 * X_2 - 0,61 * X_3 - 0,37 * X_4 + 0,10 * X_5 - 0,44 * X_6, \text{ где}$$

$Y$  - целевая функция (вероятностное значение активной/неактивной формы ХБ), 2,11 – константа,  $X$  – количественные показатели определяемых факторов или преобразованные качественные показатели клинических признаков (есть – 1, нет – 0):

$X_1$  –  $\gamma$ -IFN/ IL-4,  $X_2$  – витамин E,  $X_3$  – активность каталазы,  $X_4$  – ТК,  $X_5$  – остеоартроз с реактивным синовитом,  $X_6$  – СpM.

Предложенная математическая модель была проверена на контрольной выборке пациентов. Надежность диагностической модели составила 83.3%, что вполне допустимо для математического моделирования в медицине.

### **Использование циклоферона в комплексном лечении больных ХАБ.**

Результаты лечения больных ХАБ в зависимости от вида терапии демонстрирует нормированный график, на котором представлены отклонения клинических и лабораторных показателей больных после курса с включением циклоферона от произвольно выпрямленной линии, соответствующей аналогичным показателям больных после традиционной терапии (рисунок 1).

Показано, что на фоне циклоферона быстрее ( $P<0.05-0.01$ ) купировались интоксикация, воспалительные изменения со стороны ОДА, поражения ПНС и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вегетативная дисфункция. Меньше после лечения была и выраженность болевого синдрома (по ВАШ) ( $P<0.001$ ), несколько лучше функционировали суставы (по функциональному индексу ЛИ) ( $P<0.1$ ). Все это привело к более значимому повышению показателей КЖ, в первую очередь отражающих физический компонент здоровья ( $P<0.001$ ), в частности, за счет значительного уменьшения интенсивности болевого синдрома, что закономерно сказывается и на психологическом состоянии пациентов (рисунок 1).

Подтверждением противовоспалительного действия циклоферона являются результаты изучения динамики показателей ПОЛ, антиоксидантной защиты, уровня цитокинов и эндогенной интоксикации у больных ХАБ в зависимости от вида терапии, показавшие более эффективное снижение содержания в крови ТК и МДА,  $\gamma$ -IFN, ЦИК и СрМ, а также повышение уровня в крови IL-4, активности СОД и каталазы в группе больных с включением в комплексную терапию циклоферона ( $P<0.001$ ) (рисунок 1).

Иммуномодулирующие свойства циклоферона косвенно подтверждают результаты длительного (в течение 12 месяцев) динамического наблюдения за больными, свидетельствующие о снижении числа обострений у больных ХАБ в 1,9 раза: числа случаев ОРЗ в 2,2 раза. Значимо ( $P<0,02$ ) на фоне циклоферона уменьшалось также число обострений хронических заболеваний ЛОР органов и органов дыхания в течение года (рисунок 1).

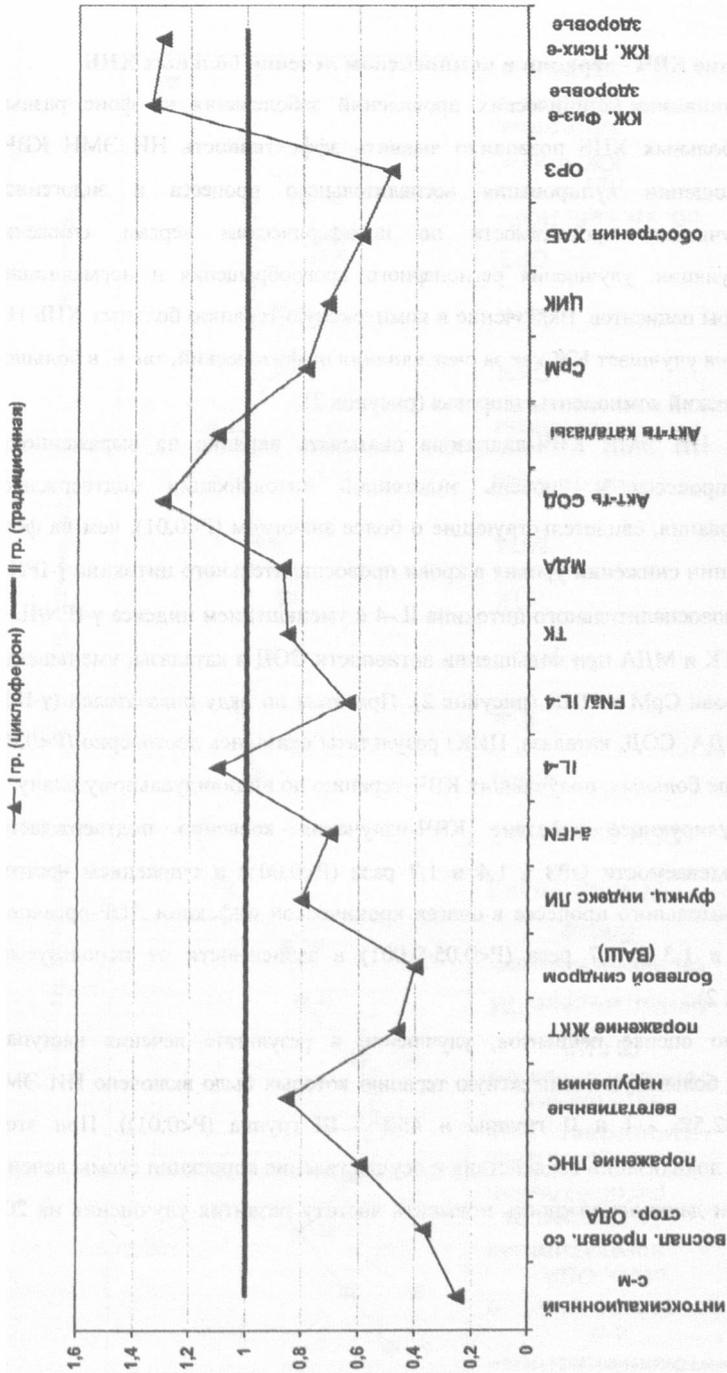


Рисунок 1. Нормированный график основных клинико-лабораторных показателей у больных ХАБ после проведенной терапии.

### **Использование КВЧ - терапии в комплексном лечении больных ХНБ.**

Сравнение динамики клинических проявлений заболевания на фоне разных методов терапии больных ХНБ позволило выявить эффективность НИ ЭМИ КВЧ-диапазона в отношении купирования воспалительного процесса и эндогенной интоксикации, улучшения проводимости по периферическим нервам, снижения вегетативной дисфункции, улучшения регионарного кровообращения и нормализации эмоциональной сферы пациентов. Включение в комплексную терапию больных ХНБ НИ ЭМИ КВЧ-диапазона улучшает КЖ как за счет влияния на физический, так и, в большей степени, на психический компоненты здоровья (рисунок 2).

Способность НИ ЭМИ КВЧ-диапазона оказывать влияние на выраженность воспалительного процесса и уровень эндогенной интоксикации подтверждают результаты исследования, свидетельствующие о более значимом ( $P < 0,01$ ), чем на фоне традиционной терапии снижении уровня в крови провоспалительного цитокина  $\gamma$ -IFN и повышении противовоспалительного цитокина IL-4 с уменьшением индекса  $\gamma$ -IFN/IL-4, снижении уровня ТК и МДА при повышении активности СОД и каталазы, уменьшении концентрации в крови СрМ и ЦИК (рисунок 2). При этом по ряду показателей ( $\gamma$ -IFN, IL-4,  $\gamma$ -IFN/IL-4, МДА, СОД, каталаза, ЦИК) результаты оказались достоверно ( $P < 0,05-0,01$ ) лучше в группе больных, получавших КВЧ-терапию по индивидуальному плану.

Иммуномодулирующее действие КВЧ-излучения косвенно подтверждается уменьшением заболеваемости ОРЗ в 1,4 и 1,7 раза ( $P < 0,001$ ) и снижением частоты обострений воспалительного процесса в очагах хронической инфекции ЛОР-органов и органов дыхания в 1,3 и 1,7 раза ( $P < 0,05-0,001$ ) в зависимости от используемой методики (рисунок 2).

В целом, по оценке пациентов, улучшение в результате лечения наступало достоверно чаще у больных, в комплексную терапию которых было включено НИ ЭМИ КВЧ-диапазона (82,5% - I и II группы и 45% - III группа ( $P < 0,01$ )). При этом, индивидуализация локализации воздействия и осуществление коррекции схемы лечения в процессе терапии дают возможность повысить частоту развития улучшения на 20% ( $P < 0,05$ ).

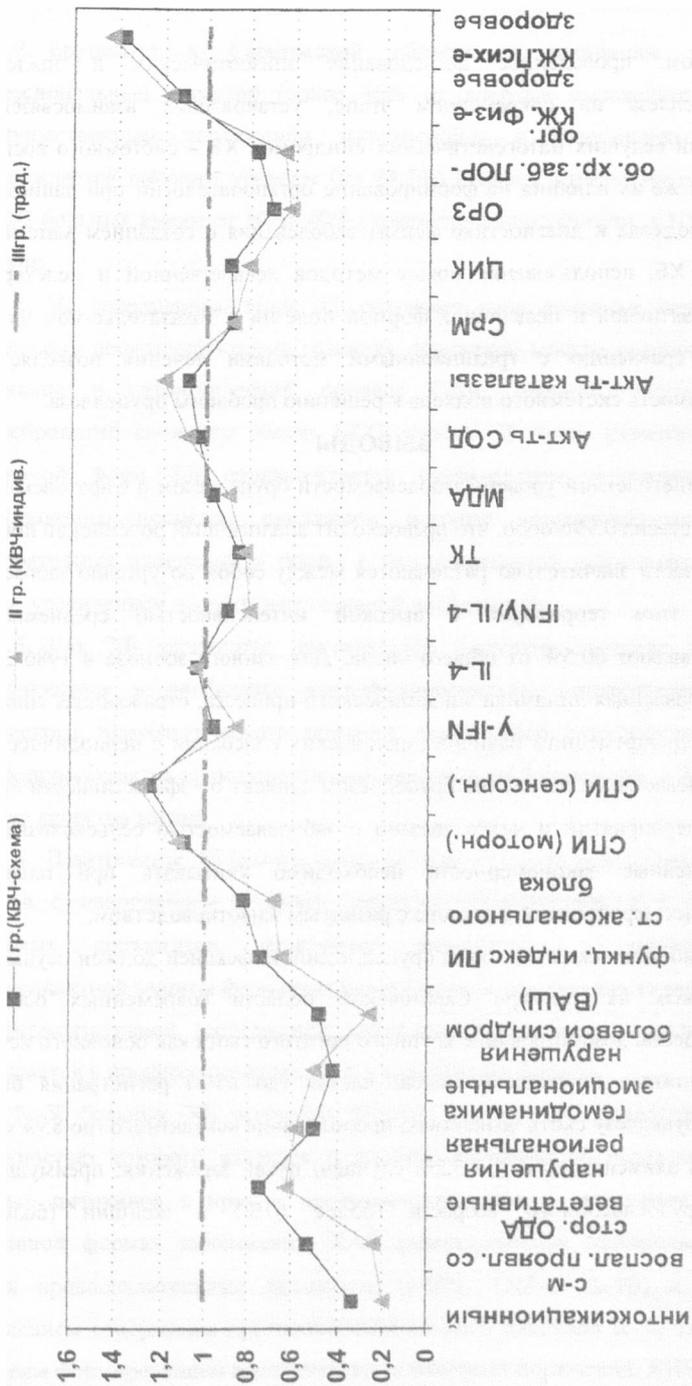


Рисунок 2. Нормированный график основных клинических и лабораторных показателей у больных ХНБ после проведенной терапии.

Таким образом, проведенное исследование эпизоотических и эпидемических особенностей бруцеллеза на современном этапе, установление взаимосвязей между различными звеньями ведущих патогенетических синдромов ХБ – системного воспаления и эндотоксикоза, а так же их влияния на формирование органопатологии при данном зоонозе, разработка нового подхода к диагностике формы заболевания с созданием математической модели активности ХБ, использование новых методов лекарственной и нелекарственной терапии больных с активной и неактивной формой болезни с доказательством их большей эффективности по сравнению с традиционными методами лечения позволяет научно обосновать необходимость системного подхода к решению проблемы бруцеллеза.

## **ВЫВОДЫ**

1. Среднегодовалый уровень заболеваемости бруцеллезом в Саратовской области за 1986-2006 годы составил 0,99‰, что превосходит аналогичный российский показатель в 2,7 раза. Районы области значительно различаются между собой по уровню заболеваемости бруцеллезом, при этом территории с высокой интенсивностью среднегодовалой заболеваемости составляют 60,5% от общего числа. Для данного зооноза в 1986-2006 годы характерна однонаправленная динамика эпидемического процесса, отражающая снижение его интенсивности при одновременном наличии циклических колебаний с периодичностью в 5-6 лет. Снижение заболеваемости населения бруцеллезом зависит от эффективности санитарно-профилактических мероприятий и четко связано с заболеваемостью сельскохозяйственных животных. Обозначенные закономерности необходимо учитывать при планировании противоэпидемических мероприятий в регионе с развитым животноводством.

2. Эпидемиологический надзор за бруцеллезной инфекцией должен осуществляться с учетом выявленных на примере Саратовской области современных особенностей эпидемического процесса: доминирование крупного рогатого скота как основного источника и *V.abortus* как возбудителя бруцеллеза людей; частая (до 45%) регистрация больных в благополучных по бруцеллезу скота хозяйствах; преобладание контактного (до 85% случаев) и незначительная роль алиментарного (до 3,2% случаев) путей заражения; преимущественное поражение лиц трудоспособного возраста (более 67%) и женщин (более 56%).

3. Бруцеллез в Саратовской области в настоящее время сохраняет профессиональный характер (более 86% от впервые выявленного заболевания) с преимущественным поражением животноводов и ветеринарных работников и сопровождается высоким уровнем (до 94,7%) стойкой утраты трудоспособности, при этом 2/3 больных имеют от 10 до 40% утраты трудоспособности, а 1/3 – инвалидность 2 – 3 групп.

4. На современном этапе ХБ сохраняет свои основные черты: склонность к длительному рецидивирующему течению, поражение многих органов и систем, частое вовлечение в патологический процесс ОДА, нервной системы с развитием полинейропатий сложного генеза, ССС, печени. В своем развитии от активной до неактивной форм ХБ сопровождается уменьшением выраженности проявлений инфекционного процесса, снижением остроты воспалительных и нарастанием дегенеративных изменений в тканях с функциональной недостаточностью органов и систем, увеличением частоты вегетативной дисфункции.

5. Для ХБ характерно значительное снижение качества жизни пациентов, проявляющееся в дисбалансе психофункциональных показателей с ухудшением физического, психологического здоровья, социального функционирования, при этом ХАБ сопровождается преимущественно нарушением физической, а ХНБ - психической субсферы качества жизни.

6. В патогенезе ХБ значительную роль играют активация перекисного окисления липидов с накоплением в крови липидных гидроперекисей в виде дисновых и триеновых конъюгатов, малонового диальдегида и снижение активности антиоксидантной защиты ферментативной (активность супероксиддисмутазы, каталазы) и неферментативной (содержание витамина Е) природы, выраженность которых уменьшается в процессе перехода ХАБ в неактивную форму.

7. У больных ХБ выявлено наличие системного воспаления, отличительной особенностью которого является различное соотношение циркулирующих в крови больных цитокинов с про- и противовоспалительным действием при активной и неактивной формах заболевания. ХАБ характеризуется значительным увеличением уровня провоспалительных цитокинов ( $\gamma$ -IFN, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) и менее значимым повышением содержания противовоспалительного цитокина IL-4, что сопровождается активным формированием воспалительных очаговых поражений. ХНБ отличается менее

выраженным увеличением содержания провоспалительных цитокинов при количестве IL-4, превышающим уровень у больных ХАБ, что, возможно, лежит в основе редуцирования воспалительных проявлений у больных ХНБ. Степень повышения  $\alpha$ -IFN не зависит от формы заболевания.

8. Для хронической бруцеллезной инфекции характерно развитие иммунопатологических реакций с увеличением уровня циркулирующих иммунных комплексов и ростом титра тканевых аутоантител к различным органам, в большей степени выраженное при активной форме заболевания. Установлены взаимосвязи между уровнями аутоантител и клиническими признаками поражения соответствующих органов, свидетельствующие об активном участии аутоиммунных процессов в формировании органопатологии при бруцеллезе.

9. У больных ХБ выявлен синдром эндогенной интоксикации. Как при активной форме ХБ, так и (в меньшей степени) при стихании проявлений активности инфекционного процесса (ХНБ), в крови больных повышено количество средних молекул, С-реактивного белка и циркулирующих иммунных комплексов. Установлены взаимосвязи между изменением перечисленных показателей и параметрами системы оксидант/антиоксидант, уровнями цитокинов и тканевых аутоантител, указывающие на взаиморегулирующие механизмы формирования системного воспаления и эндотоксикоза и высокую значимость иммунопатологических реакций при ХБ.

10. Для объективизации определения активности ХБ, кроме клинических данных, существенное диагностическое значение имеют степень изменения показателей липопероксидации/активности антиоксидантной защиты, про- и противовоспалительных цитокинов, маркеров эндотоксикоза. Разработанная с учетом клинико-лабораторных данных математическая модель может лечь в основу экспертной системы оценки формы ХБ.

11. Повышение эффективности лечения при включении в комплексную терапию больных ХАБ циклоферона связано как с его иммуномодулирующими потенциями, так и со способностью снижать выраженность процесса перекисного окисления липидов, повышать активность антиоксидантов, уменьшать уровень про- и (в меньшей степени) противовоспалительных цитокинов, что лежит в основе положительной клинической динамики: сокращение длительности проявлений интоксикации и воспалительного процесса, улучшение показателей качества жизни, уменьшение частоты обострений

бруцеллезной инфекции (в 1,9 раза) и развития интеркуррентных заболеваний (в 2,2 раза).

12. Низкоинтенсивное электромагнитное излучение КВЧ-диапазона с шумовым спектром оказывает регулирующее влияние на разнообразные патологические процессы при ХНБ: снижает выраженность липопероксидации, системного воспаления и эндотоксикоза, способствует более быстрому и эффективному купированию клинических проявлений воспаления, вегетативной дисфункции, полинейропатии, улучшает эмоциональное состояние, позволяет значительно повысить качество жизни пациентов, уменьшает частоту интеркуррентных заболеваний. Эффективность КВЧ-терапии зависит от используемой методики и повышается при индивидуальном подборе точек воздействия и коррекции схемы в процессе лечения.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. С целью оптимизации эпидемиологического надзора за бруцеллезом при разработке регионального плана санитарно-ветеринарных и противоэпидемических мероприятий необходимо учитывать: значимость мер по поддержанию эпизоотического благополучия (отсутствие передержки больного скота, полный обхват обследованием на бруцеллез сельскохозяйственных животных и абортированного материала), крайнюю неоднородность районов области по заболеваемости населения бруцеллезом, частую регистрацию больных в благополучных по бруцеллезу скота хозяйствах, преимущественно профессиональный характер заболевания.

2. Для уточнения характера и выраженности поражения ОДА и нервной системы при бруцеллезе, уровня качества жизни пациентов рекомендованы расширение стандартного плана обследования больных ХБ за счет включения биомеханического метода и ЭНМГ, а также тестирования с использованием опросников КЖ и учет выявленных с их помощью нарушений при определении нетрудоспособности пациентов.

3. Для объективной оценки выраженности системного воспаления и эндогенной интоксикации при ХБ показано расширение лабораторного обследования больных за счет определения параметров ПОЛ и антиоксидантной защиты, уровня про- и противовоспалительных цитокинов, маркеров эндогенной интоксикации.

4. Разработанная и апробированная в клинике модель показала, что определение параметров функционирования системы оксидант/антиоксидант (уровень в крови ТК и

витамина Е, активности каталазы), про- и противовоспалительных цитокинов (регуляторный индекс  $\gamma$ -IFN/ IL-4), маркеров эндотоксикоза (СрМ) при бруцеллезе является перспективным дополнительным методом обследования больных, позволяющим объективизировать критерии оценки активности заболевания и повысить качество диагностики формы хронического бруцеллеза.

5. С целью повышения эффективности лечения больных ХАБ, снижения частоты и продолжительности обострений заболевания, более быстрого купирования воспаления и эндогенной интоксикации в комплексную терапию рекомендовано включать индуктор эндогенного интерферона – циклоферон (2,0 мл в/м в 1,2,4,6,8,11,14,17,20,23-й дни).

6. Для осуществления регулирующего воздействия на функционирование органов и систем у больных ХНБ, уменьшения выраженности системного воспаления и эндотоксикоза показано использование в комплексном лечении НИ ЭМИ КВЧ-диапазона с шумовым спектром. Предпочтительно применение авторской методики, заключающейся в проведении предварительной электропунктурной диагностики, с последующим КВЧ-воздействием на БАТ и/или зоны, подобранные индивидуально, динамическом наблюдении за пациентом и энергетическим состоянием меридиональной системы организма и коррекции схемы лечения (Пат. №2006106048/22; Заявл. 28.02.06; Опубл. 10.05.07. Бюл. №13. RU; Пат №2006106049/14; Заявл. 28.02.06; Опубл. 10.08.07. Бюл. №22. RU).

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Использование ПЦР – тест – системы для диагностики бруцеллеза у людей/С.Б. Гаранина, А.Н. Куличенко, Е.П. Ляпина и др.//Гомеостаз и инфекционный процесс: Материалы междунар. конф.: В 2 ч.-Саратов, 1996.-Ч.1.-С.70.
2. Ляпина, Е.П. Эпидемиологические особенности профессионального бруцеллеза в Саратовской области/Е.П. Ляпина, А.А. Шульдяков, Л.А. Варшамов//Медицина труда и промышленная экология.-2003.-№11.-С.26-28.
3. КВЧ – терапия в реабилитационных мероприятиях у лиц, подвергшихся воздействию неблагоприятных экологических факторов/И.А. Чесноков, Е.П. Ляпина, Ю.Ю. Елисеев, А.А. Шульдяков// Медицина труда и промышленная экология.-2003.-№11.-С.40-43.
4. Диагностические комплексы с использованием аппаратов КВЧ - терапии и биологической обратной связи/И.А. Чесноков, Е.П. Ляпина, Ю.Ю. Елисеев и

- др.//Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского.-Сер. биология.-Вып.1(6).-2003.-С.99-103.
5. Сравнительный анализ механизмов взаимодействия электромагнитного излучения КВЧ – диапазона и гомеопатических средств с живыми организмами/И.А. Чесноков, Е.П. Ляпина, Ю.Ю. Елисеев, А.А. Шульдяков//Саратовский научно-медицинский Вестник (альманах).-2004.-№1(4).-С.59-67.
6. Некоторые вопросы взаимодействия электромагнитного излучения крайне высокочастотного диапазона и гомеопатических лекарственных средств с биосистемами/Е.П. Ляпина, И.А. Чесноков, Ю.Ю. Елисеев, А.А. Шульдяков//Биомедицинские технологии и радиоэлектроника.-2004.-№11.-С.65-76.
7. Ляпина, Е.П. Подходы к лечению заболеваний опорно-двигательного аппарата с использованием гомеопатического метода на примере бруцеллеза/Е.П. Ляпина, М.Н. Ляпин//Гомеопатия и современная медицина: Материалы науч.-практ. конф.-Саратов. 2004.-С.16-17.
8. Биологическая обратная связь как необходимый элемент эффективной терапии низкоинтенсивным электромагнитным излучением/Е.П. Ляпина, И.А. Чесноков, Н.А. Бушуев и др.//Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского.-Сер. биология.-Вып.1(7).-2004.-С.117-126.
9. Поражение желудочно-кишечного тракта у больных хроническим бруцеллезом/Е.П. Ляпина, О.Н. Мололкина, А.А. Шульдяков и др.//Санкт-Петербург – Гастро-2004: Материалы 6-го Междунар. Славяно-балтийского науч. форума.-СПб., 2004.-С.76.
10. Механизм действия и применение циклоферона в клинике инфекционных болезней/Е.П. Ляпина, О.Г. Шульдякова, О.Н. Мололкина и др.//Вестник Санкт-Петербургской государственной академии им. И.И. Мечникова.-2005.-№ 1.-С.182-185.
11. Ляпина, Е.П. Перспективы развития терапевтических методов, использующих низкоинтенсивное электромагнитное излучение/Е.П. Ляпина, О.А. Ольховая, И.А. Чесноков//Современная техника и технологии СТТ: Материалы XI междунар. науч.– практ. конф.: В 2 т.-Томск, 2005.-Т.1.-С.395-397.
12. Ляпина, Е.П. Гомеопатия и КВЧ-терапия как методы информационной медицины/Е.П. Ляпина, И.А. Чесноков//Гомеопатия и современная медицина: Материалы X межрегион. науч.-практич. конф.-Саратов, 2005.-С.26-28.

13. Использование низкоинтенсивного электромагнитного излучения ММ – диапазона в комплексном лечении больных хроническим бруцеллезом/Е.П. Ляпина, И.А. Чесноков, Н.А. Бушуев и др.//Проблемы оптической физики SFM-2005: Материалы IX междунар. молодежной научной школы по оптике и лазерной физике и биофизике.-Саратов, 2005.-С. 76-83
14. Клинико-иммунологическая эффективность циклоферона в комплексном лечении хронического бруцеллеза/А.А. Шульдяков, О.Н. Мололкина, Е.П. Ляпина и др.//Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова.-2005.- №4.-С. 89-92.
15. Ляпина, Е.П. КВЧ - терапия в комплексном лечении больных хроническим бруцеллезом/Е.П. Ляпина, И.А. Чесноков, Н.А. Бушуев//Электромагнитные поля и излучения в биологии и медицине: Межвузовский сборник научных трудов.-Н.Новгород: Изд-во ННГУ, 2006.- С.80-88.
16. Аутоиммунные процессы у больных с различными формами хронического бруцеллеза/ О.Н. Мололкина, А.А. Шульдяков, Е.П. Ляпина и др.//Успехи современного естествознания.-2006.-№2.-С.60.
17. Показатели интерфероногенеза у больных с различными формами хронического бруцеллеза/ О.Н. Мололкина, А.А. Шульдяков, Е.П. Ляпина и др.//Успехи современного естествознания.-2006.-№2.-С.60.
18. Клинико-лабораторная эффективность циклоферона в комплексном лечении больных хроническим бруцеллезом/О.Н. Мололкина, А.А. Шульдяков, Е.П. Ляпина и др.//Успехи современного естествознания.-2006.-№2.-С.61.
19. Изучение нервной регуляции сердечного ритма у больных хроническим бруцеллезом и геморрагической лихорадкой с почечным синдромом/А.А. Решетников, Е.П. Ляпина, А.А. Шульдяков и др.//Успехи современного естествознания.-2006.-№2.-С.90.
20. Клинико-лабораторные параллели при хроническом бруцеллезе и их значение в прогнозировании рецидива болезни/А.А. Шульдяков, О.Н. Мололкина, Е.П. Ляпина и др.// Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова.-2006.-№1.-С 153-155.
21. Хронический бруцеллез: диагностическое значение параметров системы липопероксидации, цитокинового профиля и маркеров синдрома эндогенной

- интоксикации/А.А. Шульдяков, Е.Г. Гладилина, Е.П. Ляпина, И.А. Бережнова//Инфекционные болезни.-2006.-Т.4.-№2.-С.48-50.
22. Оптимизация выбора локализации воздействия при КВЧ-терапии с помощью математического моделирования/И.А. Чесноков, Е.П. Ляпина, Я.Е. Анисимов и др.//Актуальные проблемы электронного приборостроения: Материалы междунар. науч.-практ. конф.-Саратов, 2006.-С.488-495.
23. Перспективы использования модифицированного метода Накатани для биологической обратной связи в лечебно-диагностическом комплексе/И.А. Чесноков, Е.П. Ляпина, Н.А. Бушуев и др.//Альманах клинической медицины. Т. XII //Материалы II Троицкой конференции «Медицинская физика и инновации в медицине»/Под ред. В.И. Шумского.-М.: МОНИКИ, 2006.-С.43.
24. Эндогенная интоксикация у больных хроническим бруцеллезом/Е.Г. Гладилина, Е.П. Ляпина, А.А. Шульдяков и др.//Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных болезней: Материалы VII Российского съезда инфекционистов.-Н. Новгород, 2006.-С.56.
25. Ляпина, Е.П. Клинико-патогенетические, эпидемиологические, терапевтические аспекты современного бруцеллеза/Е.П. Ляпина, А.А. Шульдяков, В.Ф. Спириин//Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных болезней: Материалы VII Российского съезда инфекционистов.-Н. Новгород, 2006.-С.62.
26. Ляпина, Е.П. К вопросу об аутоиммунных процессах при хроническом бруцеллезе/Е.П. Ляпина, А.А. Шульдяков, О.Н. Мололкина//Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных болезней: Материалы VII Российского съезда инфекционистов.-Н. Новгород, 2006.-С.62.
27. Оценка качества жизни больных хроническим бруцеллезом/А.Н. Смагина, Е.П. Ляпина, А.А. Шульдяков и др.//Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных болезней: Материалы VII Российского съезда инфекционистов.-Н. Новгород, 2006.-С.65.
28. Психоэмоциональные аспекты хронического бруцеллеза: роль в клиническом течении и прогнозе заболевания/А.Н. Смагина, Е.П. Ляпина, А.А. Шульдяков и др.//Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных болезней: Материалы VII Российского съезда инфекционистов.-Н. Новгород, 2006.-С.66.

29. Прогноз обострения у больных хроническим бруцеллезом/А.А. Шульдяков, Е.П. Ляпина, А.Н. Смагина и др.//Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных болезней: Материалы VII Российского съезда инфекционистов.-Н. Новгород, 2006.-С.65.
30. Комплексное лечение больных хроническим бруцеллезом с использованием циклоферона/А.А. Шульдяков, Е.П. Ляпина, Д.А. Сретенская и др.//Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных болезней: Материалы VII Российского съезда инфекционистов.-Н. Новгород, 2006.-С.67.
31. Показатели сердечного ритма у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом и хроническим бруцеллезом/А.А. Решетников, Е.П. Ляпина, А.А. Шульдяков и др.//Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных болезней: Материалы VII Российского съезда инфекционистов.-Н. Новгород, 2006.-С.236.
32. Ляпина, Е.П. Бруцеллез. Современные подходы к терапии: Пособие для врачей; Сост.: Е.П. Ляпина, В.Ф. Спирин, А.А. Шульдяков и др./Под ред. А.А. Шульдякова, М.Г. Романцова.-Саратов-СПб., 2006.-28 с.
33. Ляпина, Е.П. Эффективность использования циклоферона в комплексном лечении больных с хроническим бруцеллезом/Е.П. Ляпина, А.А. Шульдяков, Г.М. Кожевникова//Врач.-2006.-№12.-С.35-38.
34. Ляпина, Е.П. Структура органопатологии у больных хроническим бруцеллезом с установленным профессиональным характером заболевания/Е.П. Ляпина, Г.А. Амплеева, Т.Н. Неумолотова//Социально-гигиенический мониторинг здоровья населения: Материалы 10-й республ. конф. с междуна. участ., посв. 110-летию со дня рожд. акад. Ф.Г. Короткова/Под ред. В.Г. Макаровой и В.А. Кирышина.-Рязань, 2006.- Вып. 10.-С.173-175.
35. Ляпина, Е.П. Особенности региональной гемодинамики у больных хроническим бруцеллезом/Е.П. Ляпина, Ю.Н. Таранова, А.А. Шульдяков//Гигиеническая безопасность и здоровье городского и сельского населения: Сб. науч. тр. ФНЦГ им. Эрисмана, вып. 18.-Саратов, 2006.-С.254-257.
36. Ляпина, Е.П. Клинико-эпидемиологические особенности профессионального бруцеллеза в Саратовской области/Е.П. Ляпина, А.А. Решетников, Н.В. Винниченко// Гигиеническая безопасность и здоровье городского и сельского населения: Сб. науч. тр. ФНЦГ им. Эрисмана, вып. 18.-Саратов, 2006.-С.335-340.

37. Ляпина, Е.П. Совершенствование диагностики хронического бруцеллеза/Е.П. Ляпина, А.А. Шульдяков, А.Н. Смагина//Информационное письмо.-Саратов: Изд-во СГМУ, 2006.- 6 с.
38. Theoretical and practical aspects of application a low-energy electromagnetic radiation of the extremely high-frequency range in medicine/Е.Р. Lyapina, I.A. Chesnokov, N.A. Bushuev et al.//Proc. SPIE, 2006.-Vol. 6140.-P.166-172.
39. Development of electric punctural diagnostics methods for treatment-and-diagnostic complexes /Е.Р. Lyapina, I.A. Chesnokov, N.A. Bushuev et al.//Bellingham SPIE. Proceedings SPIE, 2007.- Vol.6428.-P.156-161.
40. Algorithm of the automated choice of points of the acupuncture for ENF-therapy /Е.Р. Lyapina, I.A. Chesnokov, Ya. E. Anisimov et al.//Bellingham SPIE. Proceedings SPIE, 2007.- Vol.6535.-P.173-180.
41. Параметры качества жизни у больных хроническим бруцеллезом, совершенствование комплексной терапии/А.А. Шульдяков, А.Н. Смагина, Е.П. Ляпина, Ю.Н. Линькова//Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова.-2007.-№1.-С.159-163.

#### **Изобретения**

1. Пат. 62827 РФ, МПК А61N 5/02 Лечебно-диагностирующий комплекс/Е.П. Ляпина, И.А. Чесноков, Н.А. Бушуев, Ю.Ю. Елисеев, Е.П. Мурашов, А.В. Корнаухов (РФ; ФГУП «НПП «Алмаз» г. Саратов)-№2006106048/22; Заявл. 28.02.06; Оpubл. 10.05.07. Бюл. №13.-С.4.
2. Пат. 2303976 РФ, МПК А61N 39/00, А61N 5/02 Способ коррекции состояния больного бруцеллезом/П.В. Глыбочко, Е.П. Ляпина, И.А. Чесноков, А.А. Шульдяков, В.Ф. Спирин, Н.А. Бушуев, С.И. Анисимов (РФ; ФГУП «НПП «Алмаз» г. Саратов)-№2006106049/14; Заявл. 28.02.06; Оpubл. 10.08.07. Бюл. №22.-С.11.

## Список принятых сокращений

ДК – диеновые конъюгаты

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КЖ - качество жизни

КРС – крупный рогатый скот

МДА – малоновый диальдегид

НИ ЭМИ КВЧ-диапазона – низкоинтенсивное электромагнитное излучение крайне высокочастотного диапазона

ОДА – опорно-двигательный аппарат

ПНС – периферическая нервная система

ПОЛ – перекисное окисление липидов

РПГА – реакция пассивной гемагглютинации

СОД – супероксиддисмутаза

СПИ – скорость проведения импульса

СРБ – С-реактивный белок

СрМ – средние молекулы

ТК – триеновые конъюгаты

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХАБ – хронический активный бруцеллез

ХБ – хронический бруцеллез

ХНБ – хронический неактивный бруцеллез

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЭКГ – электрокардиография

ЭНМГ – электронейромиография

$\alpha$ -IFN и  $\gamma$ -IFN -  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерфероны

IL-1 $\beta$  - интерлейкин-1 $\beta$

IL-4 - интерлейкин-4

TNF- $\alpha$  - фактор некроза опухоли - $\alpha$



Подписано в печать 1.10.07 г.  
Объем – 2 печ. листа. Тираж 100. Заказ № 1960

---

Отпечатано в типографии: «Оформитель».  
г. Саратов, ул. Рахова, 15/31а

2-9138

