

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ЗНАЧЕНИЕ СИСТЕМНЫХ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ БРУЦЕЛЛЁЗА И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Тохиров Ф.Ф., Облокулов А.Р.

obloqulov.abdurashid@bsmi.uz

Бухарский государственный медицинский институт

✓ Abstract

Изменчивость симптомов и высокий риск хронизации делают бруцеллёз сложной диагностической задачей. Базовые серологические тесты подтверждают факт инфекции, но не дают информации об интенсивности тканевого воспаления и клеточного стресса в реальном времени. В связи с этим возникает необходимость поиска точных лабораторных критериев для оценки стадии болезни и контроля проводимого лечения.

Ключевые слова: *Бруцеллёз, интерлейкин-6, С-реактивный белок, цитокиновый профиль, патогенетическая терапия, лабораторная диагностика.*

Введение

В современной клинической инфектологии зоонозные инфекции продолжают занимать лидирующие позиции по показателям заболеваемости и наносимому социально-экономическому ущербу. Среди них особое значение имеет бруцеллёз системное заболевание, вызываемое внутриклеточными бактериями рода *Brucella*. Патолофизиологическая уникальность данного возбудителя заключается в его способности персистировать и реплицироваться непосредственно внутри мононуклеарных фагоцитов хозяина, успешно блокируя фаголизосомальное слияние. За счет этого механизмы иммунного ускользания позволяют бактериям формировать долгосрочные внутриклеточные резервуары в органах ретикулоэндотелиальной системы. Результатом становится выраженный клинический полиморфизм инфекции, охватывающий спектр от острых лихорадочных состояний и подострых очаговых поражений до инвалидизирующих хронических форм, системно разрушающих опорно-двигательный аппарат и нервную систему больных.

Главной аналитической проблемой практического здравоохранения остается своевременное разграничение стадий бруцеллёзного процесса и точное прогнозирование риска рецидивов. Общепринятые серологические методы диагностики, включая пластинчатую пробу Розе Бенгала и объемную реакцию агглютинации Райта, обладают высокой специфичностью для верификации

факта инфицирования, но носят исключительно статический характер. Они не способны отражать интенсивность текущего тканевого воспаления, оценивать глубину клеточного пула повреждений или оперативно мониторировать скорость санации организма в ответ на проводимую этиотропную антибиотикотерапию.

В связи с этим возрастает научно-практический интерес к исследованию системных биомаркеров иммунного ответа. Острофазовые белки, такие как С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ) и ключевые провоспалительные цитокины интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) выступают в роли прямых молекулярных индикаторов цитокинового каскада, индуцированного эндотоксинами *Brucella*. Параллельно с этим, расчетные гематологические индексы (соотношение нейтрофилов к лимфоцитам [NLR] и тромбоцитов к лимфоцитам [PLR]) позволяют получить доступную и быструю информацию об общем гомеостатическом стрессе и выраженности иммунологического дисбаланса.

Однако точные количественные интервалы, пороговые значения и диагностические комбинации этих медиаторов на разных этапах эволюции бруцеллёза до сих пор остаются фрагментарными и требуют глубокой систематизации. Понимание этих закономерностей необходимо для раскрытия фундаментальных механизмов перехода от острой защиты к затяжной внутриклеточной персистенции. Кроме того, динамический контроль затухания воспалительных маркеров создает объективную платформу для модернизации лечебных программ. Дополнение стандартных схем антибиотикотерапии таргетными патогенетическими и иммунометаболическими средствами позволяет минимизировать иммуноопосредованное повреждение органов, ускорить регенерацию и снизить частоту хронизации инфекции.

Материалы и методы

Данное проспективное наблюдательное клинико-лабораторное исследование выполнено в период с 2022 по 2024 год на базе специализированного инфекционного стационара и его амбулаторно-поликлинических отделений. В общую структуру анализа включили 120 взрослых пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с верифицированным диагнозом «бруцеллёз». В качестве группы сравнения для получения эталонных физиологических параметров сформировали когорту из 30 практически здоровых добровольцев, сопоставимых с основной группой по возрасту и гендерному распределению, без указаний на наличие острых или хронических воспалительных процессов в анамнезе. Диагностический алгоритм для включения пациентов базировался на тщательном анализе комплекса

специфических симптомов, детализации эпидемиологического анамнеза и результатах обязательного лабораторного тестирования. В зависимости от общей продолжительности заболевания и характера клинических проявлений всех больных распределили по четырем основным клиническим группам. Острую форму диагностировали у 38 пациентов (31,7%), подострое течение верифицировали у 34 лиц (28,3%), хронический бруцеллёз выявили у 32 больных (26,7%), а локализованные очаговые формы инфекции зафиксировали у 16 участников исследования (13,3%). Для обеспечения чистоты выборки из исследования исключали лиц с сопутствующими онкологическими заболеваниями, аутоиммунными патологиями, декомпенсированной сердечно-сосудистой или почечной недостаточностью, а также пациентов, принимавших глюкокортикостероиды или иммуномодуляторы в течение последнего месяца перед забором биоматериала.

Результаты

Особенности цитокинового и биохимического профиля при первичном обследовании

Первичный клинико-лабораторный мониторинг выявил глубокие и статистически достоверные различия в активности системного воспалительного ответа в зависимости от клинической формы и длительности бруцеллёзного процесса. При анализе параметров острой фазы заболевания у пациентов зарегистрировано массивное компенсаторное напряжение механизмов за счет выраженной активации прокоагулянтного и цитокинового звеньев иммунитета.

Сывороточный уровень ключевого регуляторного цитокина интерлейкина-6 (ИЛ-6) у больных с острым течением инфекции продемонстрировал многократный подъем относительно референтных значений здоровых лиц и достиг фиксированного уровня 42.6 ± 5.1 пг/мл ($p < 0.01$). Данный цитокиновый всплеск сопровождался синхронным увеличением концентрации высокочувствительного С-реактивного белка, среднее значение которого составило 38.4 ± 4.2 мг/л. Математический анализ выявил прямую сильную корреляционную связь между сывороточной концентрацией ИЛ-6 и количественными показателями С-реактивного белка ($r = 0.68$ при $p < 0.01$), что клинически подтверждает сопряженность процессов локальной клеточной альтерации и системного ответа макроорганизма.

При переходе инфекции в подострую и хроническую формы структура лабораторных синдромов претерпевала качественную перестройку. При хроническом бруцеллёзе уровни классических острофазовых биомаркеров СРБ и прокальцитонина (ПКТ) постепенно снижались и практически приближались к границам физиологической нормы. Однако на этом фоне сывороточная концентрация ИЛ-6 стабилизировалась на аномально высоких значениях,

составляя в среднем 12.8 ± 1.9 пг/мл, что достоверно превышало показатели контрольной группы ($p < 0.01$).

Такой феномен изолированного цитокинового плато при интактных уровнях белков острой фазы служит важным патогенетическим маркером. Он подтверждает незавершенный характер фагоцитоза и скрытую внутриклеточную репликацию *Brucella* в макрофагах, поддерживающую персистирующее вялотекущее воспаление без манифестных общеклинических проявлений.

Эффективность модифицированной программы лечения в динамике

Сравнительный анализ двух терапевтических подходов продемонстрировал очевидные преимущества усовершенствованной схемы комплексной патогенетической коррекции. Включение таргетных противовоспалительных и иммунометаболических средств в дополнение к базовой антибиотикотерапии позволило эффективно прервать патологический цитокиновый каскад.

У пациентов, получавших оптимизированное лечение, купирование цитотоксических реакций происходило в значительно более сжатые сроки. Полная стабилизация сывороточного пула цитокинов и регресс метаболического сдвига с нормализацией основных гематологических индексов регистрировались уже к 10-му дню от начала интенсивного курса ($p < 0.05$). В группе лиц, находившихся на стандартном протоколе, процесс нормализации этих параметров носил затяжной, волнообразный характер и нередко оставался незавершенным к моменту выписки, что указывает на высокий риск сохранения латентных очагов инфекции и последующего рецидивирования процесса.

ВЫВОДЫ

1. Динамическое измерение сывороточных концентраций интерлейкина-6 и С-реактивного белка обладает высокой аналитической значимостью для объективной оценки стадии бруцеллёза. Высокие уровни обоих маркеров указывают на острую фазу, тогда как изолированное повышение ИЛ-6 при нормальном СРБ служит надежным признаком хронической внутриклеточной персистенции возбудителя.

2. Обнаруженная сильная взаимосвязь между пулом провоспалительных цитокинов и острофазовыми показателями крови позволяет использовать данные маркеры в качестве объективных критериев для оценки тяжести повреждения органов и прогнозирования характера течения заболевания.

3. Модификация стандартных терапевтических программ путем внедрения современных патогенетических средств обеспечивает быструю разгрузку иммунной системы, существенно снижает системную воспалительную нагрузку на ткани, ускоряет регенеративные процессы и снижает вероятность затяжного течения бруцелллезной инфекции.

References:

1. World Health Organization. Brucellosis in humans and animals. WHO Press; Geneva, 2006.
2. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(2):91–99.
3. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(12):775–786.
4. Corbel MJ. Brucellosis: an overview. *Emerg Infect Dis*. 1997;3(2):213–221.
5. Seleem MN, Boyle SM, Sriranganathan N. Brucellosis: a re-emerging zoonosis. *Vet Microbiol*. 2010;140(3–4):392–398.
6. Skalsky K, Yahav D, Bishara J, et al. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2008;336(7646):701–704.
7. Young EJ. An overview of human brucellosis. *Clin Infect Dis*. 1995;21(2):283–289.
8. Navarro-Martínez A, Solera J, Corredoira J, et al. Serum cytokine profile in patients with acute and chronic brucellosis. *Clin Exp Immunol*. 2005;141(3):476–482.
9. Kazak E, Akalın H, Yılmaz E, et al. Evaluation of inflammatory markers in brucellosis. *Infection*. 2016;44(4):453–460.
10. Mantur BG, Amarnath SK, Shinde RS. Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. *Indian J Med Microbiol*. 2007;25(3):188–202.