

УДК 616.9

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАНДАРТНЫХ РЕЖИМОВ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ БРУЦЕЛЛЕЗА

Ф.А. Бердалиева

Дана оценка сравнительной эффективности пяти стандартных режимов этиотропной терапии острого бруцеллеза у людей.

Ключевые слова: сравнительная эффективность; стандартный режим; этиология; терапия; бруцеллез; антибиотики.

CLINICAL EFFECTIVENESS OF THE STANDARD MODE OF CAUSAL TREATMENT OF BRUCELLOSIS

F.A. Berdalieva

It is given the assessment of comparative effectiveness of five standard modes etiotropic treatment of acute brucellosis in humans.

Key words: comparative effectiveness; standard mode; aetiology; therapy; brucellosis; antibiotics.

Одной из важных проблем общественного здравоохранения во всем мире, в том числе в странах Центральной Азии и Казахстана, остается заболевание бруцеллезом [1, 2].

Бруцеллез человека – это системная инфекция, вовлекающая в патологический процесс многие органы и ткани [1, 3]. Внутриклеточная локализация возбудителя затрудняет его эрадикацию, в связи с чем оптимальный режим этиотропного лечения бруцеллеза все еще не определен [4]. В течение длительного времени в качестве стандартного режима терапии данной инфекции использовалась комбинация стрептомицина и тетрациклинов [1]. Различными авторами сообщалось о наступлении рецидивов при применении данного режима в 5,3–14,5 % случаев [5–7]. Кроме того, назначение стрептомицина затруднялось ото- и нефротоксичностью, а также реакциями гиперчувствительности по отношению к данному препарату [8].

В 1986 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала использовать для лечения бруцеллеза человека 6-недельный курс доксицилина в комбинации с рифампицином [9]. Ряд исследователей сообщает о частоте рецидивов для данного режима в 14–17 % [6, 7, 10] случаев. Назначение монотерапии с использованием таких препаратов, как котримоксазол, доксицилин,

рифампицин и ципрофлоксацин было запрещено в связи с высоким уровнем рецидивов; было рекомендовано использование исключительно комбинаций противобруцеллезных агентов [5, 11, 12].

Использование режима «доксицилин + рифампицин» более коротким, нежели 6 недель, курсом привело к возрастанию частоты рецидивов бруцеллеза до 30 % [4, 6]. Надежды на успешное использование препаратов с внутриклеточной активностью, фторхинолонов, для этиотропного лечения бруцеллеза не оправдались. Частота рецидивов при использовании режима «ципрофлоксацин + рифампицин» составила 15 % [13]. Оценка эффективности других рекомендованных режимов оральной терапии бруцеллеза достаточного отражения в доступной литературе не получила.

В этой связи целью настоящего исследования явилась оценка сравнительной эффективности пяти стандартных режимов этиотропной терапии острого бруцеллеза у людей.

Пациенты и методы. С января 2006 по декабрь 2013 г. нами проводился отбор больных острым бруцеллезом, поступающих на лечение в учреждения амбулаторного и стационарного типов Южно-Казахстанской области, с последующим проспективным наблюдением.

Критериями исключения пациентов из исследования явились: возраст моложе 15 лет, бе-

ременность, наличие осложнений (эндокардит, спондилит и т. п.), нейробруцеллез, эпизод ранее перенесенного бруцеллеза в анамнезе, а также антибактериальная терапия в сроке 7 дней и ранее до включения в исследование.

Критериями включения явились таковые для подтвержденного бруцеллеза согласно стандартным определениям случая для данной инфекции, принятой в Казахстане. Для всех случаев, помимо стандартных подтверждающих бактериологических (посев крови по методу Кастанеда) и серологических (Роз-Бенгал тест, реакция агглютинации на стекле Хеддлсона и в пробирках Райта) тестов.

Кроме того, использовался Real Time PCR для мониторинга наличия бактериальной ДНК бруцелл в венозной крови пациентов на различных этапах ведения (на момент начала обследования и после окончания этиотропного лечения). У всех больных, включенных в исследование, на момент начала наблюдения и после окончания терапии регистрировалось наличие бактериальной ДНК бруцелл и уровень малонового диальдегида в венозной крови.

После завершения комплектования групп всего под наблюдением находилось 247 случаев острого бруцеллеза.

В последующем наблюдавшиеся больные были разбиты случайным образом на 5 групп (с соблюдением принципов репрезентативности выборок), получавших различные режимы антибактериальной терапии:

группа 1 (42 пациента): доксициклин + рифампицин;

группа 2 (54 пациента): рифампицин + бисептол;

группа 3 (48 пациентов): доксициклин + гентамицин;

группа 4 (55 пациентов): доксициклин + ципрофлоксацин;

группа 5 (48 пациентов): пefлоксацин в виде монотерапии.

При подборе групп придерживались принципа равенства поло-возрастной структуры и тяжести заболевания.

Доксициклин назначался по 100 мг 2 раза в день per os; гентамицин – 2 мг/кг в три приема внутримышечно; рифампицин по 150 мг 4 раза в день; бисептол по 480 мг 2 раза в день; ципрофлоксацин по 1 г 4 раза в день; пefлоксацин по 400 мг 2 раза в день. Продолжительность лечения гентамицином составила 14 дней, пероральными антибактериальными препаратами – 45 дней, за исключением пefлоксацина, который, согласно стандарту ведения больного бруцеллезом в Казахстане, назначался на 21-й день.

Наличие симптомов основного заболевания у больного после проведения курса этиотропного лечения расценивалось как несостоятельность терапии.

Статистический анализ данных. Регистрируемые признаки вносились в таблицу среды статистической обработки данных R версии 3.1.1, в результате чего был сформирован набор данных, включавший 42 переменные и 247 наблюдений.

Оценка центральной тенденции и дисперсии количественных переменных выражалась как среднее значение параметра \pm стандартное отклонение.

Для сравнения средних значений использовался парный t-критерий Стьюдента. Для оценки влияния того или иного режима терапии на развитие рецидивов использовалась логистическая регрессионная модель. В качестве дополнительных объясняющих переменных в модель были включены данные о возрасте, поле и наличии сопутствующих заболеваний до начала лечения.

Для оценки значимости учитываемых факторов как предикторов эффективности лечения использовалась модель «случайного леса». Все расчеты выполнялись в среде статистической обработки данных R.

Результаты и их обсуждение. Под нашим наблюдением находилось 247 пациентов (155 мужчин и 92 женщины со средним возрастом 37,28 года и разбросом от 15 до 80 лет; стандартное отклонение 13,64).

Начальный период этиотропного лечения у всех наблюдавшихся больных протекал благоприятно и сопровождался угасанием симптомов общей интоксикации: аксилярная температура снижалась до нормальных цифр на 1–3 сутки от начала заболевания, снижалась или исчезала слабость, головная боль, общее недомогание.

Влияние схем этиотропного лечения на развитие рецидивов бруцеллеза у наблюдавшихся больных оценивалось с помощью функции CrossTable пакета «gmodels» среды R.

Установлено, что развитие рецидива бруцеллеза статистически значимо зависит от режима этиотропной терапии (критерий хи-квадрат Пирсона = 14,13; p-значение 0,00689). Таблица сопряженности рецидивов бруцеллеза и примененных режимов этиотропного лечения приведена ниже (таблица 1).

Чаще всего рецидив наблюдался в группе 5, а реже всего – в группах 1 и 4 (рисунок 1).

Имеющийся набор данных был разбит на обучающую и тестовую выборки с использованием функции createDataPartition пакета «caret» среды R (70 и 30 % наблюдений).

Прогнозная модель была построена с использованием функции randomForest паке-

Таблица 1 — Сопряженность рецидивов бруцеллеза и примененных режимов этиотропного лечения

Рецидив	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	Всего
Есть	2 (0,8 %)	8 (3,2 %)	9 (3,6 %)	4 (1,6 %)	14 (5,7 %)	37
Нет	40 (16,5 %)	46 (18,6 %)	39 (15,8 %)	51 (20,6 %)	34 (13,8 %)	210
Всего	42	54	48	55	48	247

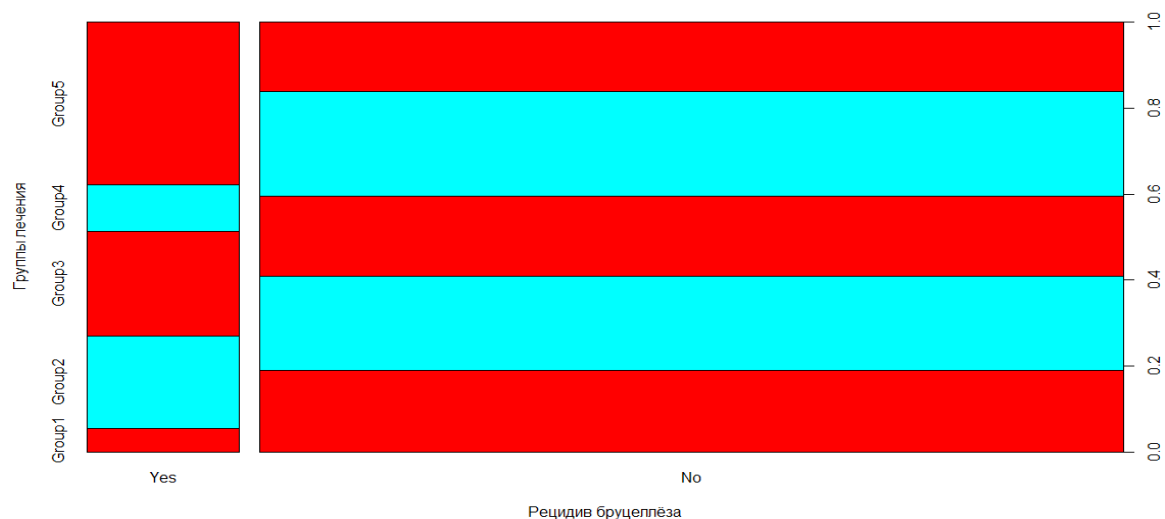


Рисунок 1 – Распределение частоты рецидивов по терапевтическим группам

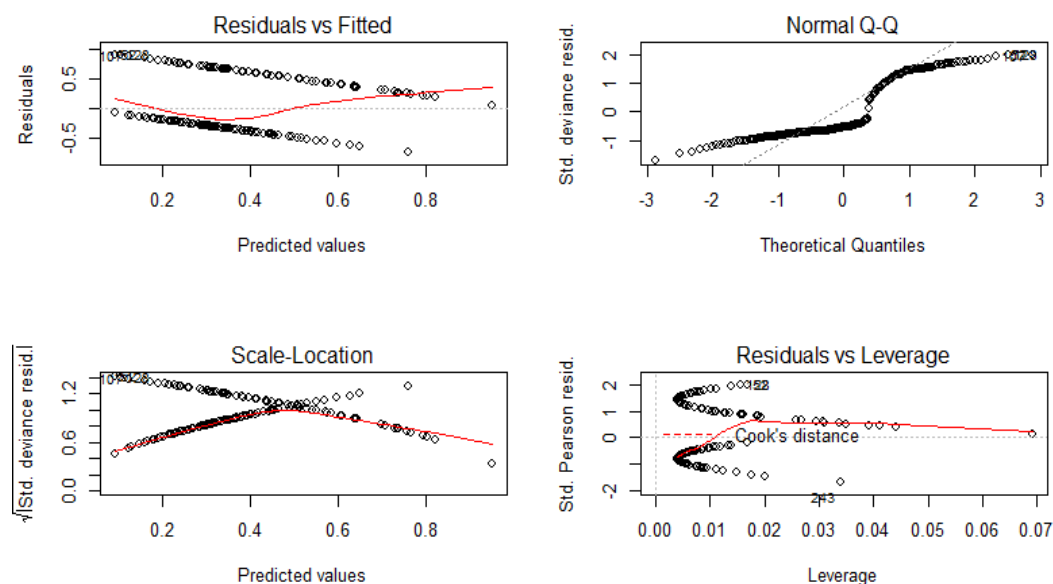


Рисунок 2 – Регрессионная модель зависимости выявления бактериальной ДНК бруцелл в крови пациентов и уровня малонового диальдегида после проведенного этиотропного лечения

та «randomForest» среды R. В качестве зависимой переменной было выбрано число рецидивов, а в качестве независимых (объясняющих) переменных – уровни малонового диальдегида в плазме и средних молекул после окончания лечения. Модель «случайного леса» включала в себя 500 деревьев распознавания.

Была установлена связь между выявлением бактериальной ДНК бруцелл в крови больного во втором измерении (после лечения) и уровнем малонового альдегида. Эта связь является прямой и составляет 0,031, что соответствует умеренной силе связи по шкале Чеддока (рисунок 2).

Основываясь на построенной прогнозной модели, можно утверждать, что динамика показателей перекисного окисления липидов и эндотоксикоза, и в частности высокий уровень малонового диальдегида в плазме больного бруцеллезом, после окончания этиотропного лечения служат показателем неэффективности лечения, связанного с персистенцией возбудителя во внутренней среде больного.

Отсутствие эрадикации бруцелл в различных терапевтических группах, оцениваемое по выявлению ДНК бруцелл в венозной крови больных после окончания лечения была следующей (в порядке номеров групп): 5 (11,90 %), 18 (33,33 %), 16 (33,33 %), 16 (29,09 %), 33 (68,75 %).

Выводы

Высокий уровень малонового диальдегида после проведения этиотропного лечения бруцеллеза является статистически значимым предиктором развития рецидива. Наряду с персистенцией бактериальной ДНК бруцелл в венозной крови он может служить показателем эффективности проводимого лечения бруцеллеза.

Наибольшую терапевтическую эффективность, определяемую как по минимальному числу рецидивов, так и по выявлению ДНК бруцелл после окончания курса лечения, показывает комбинация доксициклина и рифампицина.

Назначение пefлоксацина в виде монотерапии не может быть рекомендовано, в связи с высокой частотой развития рецидивов и низким уровнем эрадикации бруцелл.

Литература

1. Young E.J. An overview of human brucellosis. Clin Infect Dis 1995;21:283–9.
2. Araj G.F. Human brucellosis: A classical infectious diseases with persistent diagnostic challenges. Clin Lab Sci 1999;207–12.
3. Colmenero J.D., Reguera J.M., Martos F. et al. Complications associated with Brucella melitensis infection: a study of 530 cases. Medicine 1996;75:195–211.
4. Solera J., Rodriguez-Zapata M., Geijo P. et al. Doxycycline – rifampin versus doxycycline-streptomycin in treatment of human brucellosis due to Brucella melitensis. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:2061–7.
5. Montejo J.M., Alberola I., Glez-Zarate P. et al. Open, randomized therapeutic trial of six antimicrobial regimens in the treatment of human brucellosis. Clin Infect Dis 1993;671–6.
6. Ariza J., Gudiol F., Pallares R. et al. Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampin or doxycycline plus streptomycin. A randomized, double-blind study. Ann Intern Med 1992;117: 25–30.
7. Solera J., Espinosa A., Geijo P. et al. Treatment of human brucellosis with netilmicin and doxycycline. Clin Infect Dis 1996; 22:441–5.
8. Gilbert D. Aminoglycosides in: Mandell G.L., Bennet J.E., Dolin R., eds. In: Mandell, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:307–29.
9. Joint Food and Agriculture Organization, World Health Organization. FAO-WHO expert committee on brucellosis. 6th report. WHO technical report series, no 740. Geneva World Health Organization 1986:56–7.
10. Colmenero Castillo J.D., Hernandez Marquez S., Reguera Iglesias J.M., Cabrera Franquelo F., Rius Diaz F., Alonso A. Comparative trial of doxycycline plus streptomycin versus doxycycline plus rifampin for the therapy human brucellosis. Chemotherapy 1989;35:146–52.
11. al-Sibai M.B., Halim M.A., El-Shaker M.M., Khan B.A., Quadri S.M. Efficacy of ciprofloxacin for treatment of Brucella melitensis infections. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:150–2.
12. Lulu A.R., Araj G.F., Khateeb M.I., Mustafa M.Y., Yusuf A.R., Fenech F.F. Human brucellosis in Kuwait: a prospective study of 400 cases. Q J Med 1988; 66:39–54.
13. Agalar C., Usbutun S., Turkyilmaz R. Ciprofloxacin and rifampin versus doxycycline and rifampicin in the treatment of brucellosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18:535–8.