

УДК 616.98 (075.8)

В.Х. ФАЗЫЛОВ¹, Ф.С. ГИЛМУЛЛИНА¹, А.И. ЗАГИДУЛЛИНА¹, З.Л. ХАМИДУЛЛИНА²

¹Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

²Республиканская клиническая инфекционная больница, 420140, г. Казань, пр. Победы, д. 83

Диагностика и лечение хронического бруцеллеза в реальной практике

Фазылов Вильдан Хайруллаевич — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой инфекционных болезней,

тел.: (843) 267-80-72, +7-917-254-89-97, e-mail: vildan47@rambler.ru

Гилмуллина Файруза Саубановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней, тел. +7-917-897-53-68,

e-mail: fairuza1@yandex.ru

Загидуллина Альбина Ильгизаровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней, тел. +7-917-864-64-21,

e-mail: zigzag1971@mail.ru

Хамидуллина Зульфия Локмановна — заведующая отделением, тел. +7-917-930-85-77, e-mail: z.hamidullina@mail.ru

В статье представлены особенности клинического течения хронического бруцеллеза на современном этапе, вопросы диагностики и лечения с учетом результатов собственных наблюдений пациентов с поражением опорно-двигательного аппарата и нервной системы, зарегистрированных в Республике Татарстан. Дана характеристика клинико-эпидемиологической, лабораторной и инструментальной диагностики хронического бруцеллеза в дифференциально-диагностическом аспекте, рассмотрены вопросы этиопатогенетической терапии.

Ключевые слова: бруцеллез, диагностика, лечение.

V.Kh. FAZYLOV¹, F.S. GILMULLINA¹, A.I. ZAGIDULLINA¹, Z.L. KHAMIDULLINA²

¹Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012

²Republican Clinical Hospital of Infectious Diseases, 83 Prospekt Pobedy, Kazan, Russian Federation, 420140

Diagnosis and treatment of chronic brucellosis in actual practice

Fazylov V.Kh. — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, tel.: (843) 267-80-72, +7-917-254-89-97,

e-mail: vildan47@rambler.ru

Gilmullina F.S. — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, tel. +7-917-897-53-68, e-mail: fairuza1@yandex.ru

Zagidullina A.I. — Cand. Med. Sc., Assistant Lecturer of the Department of Infectious Diseases, tel. +7-917-864-64-21, e-mail: zigzag1971@mail.ru

Khamidullina Z.L. — Head of the Department, tel. +7-917-930-85-77, e-mail: z.hamidullina@mail.ru

The article presents the clinical features of chronic brucellosis at the present stage, the issues of diagnosis and treatment based on the results of own observations of patients with lesions of musculoskeletal system and nervous system, registered in the Republic of Tatarstan. The characteristic of clinical and epidemiological, laboratory and instrumental diagnosis of chronic brucellosis in various diagnostic aspects are considered, as well as issues of etiopathogenetic therapy.

Key words: brucellosis, diagnosis, treatment.

В России, по данным органов государственного ветеринарного надзора, несмотря на уменьшение числа неблагополучных хозяйств, ежегодно регистрируется свыше 500 случаев впервые выявленного бруцеллеза среди людей, наиболее часто на территории Северо-Кавказского, Поволжского, Западного и Восточно-Сибирского регионов. Заболевания людей бруцеллезом часто являются индикатором неблагополучия по бруцеллезу сельскохозяйственных животных, так как они нередко

выявляются на территориях, считающихся благополучными по бруцеллезу животных [1-3].

В многолетней динамике заболеваемость впервые выявленным бруцеллезом среди людей в Российской Федерации за последние 40 лет стабильно составляет 0,2-0,7 на 100 тысяч населения, в том числе в Республике Татарстан 0-0,21 на 100 тысяч населения. Относительно низкие показатели заболеваемости людей бруцеллезом за последние 10-15 лет нельзя признать достоверными, поскольку



это обусловлено в основном неудовлетворительным выявлением и диагностикой бруцеллеза, проходящего под масками других заболеваний. Во многом это связано с особенностями современного течения бруцеллеза: спорадический тип заболеваемости, преобладание удельного веса легких и субклинических форм с безлихорадочным течением болезни, а при манифестации инфекционного процесса — системных артритов, сходных с ревматоидным артритом, что затрудняет дифференциальную диагностику.

Цель исследования — клинко-диагностическое обоснование бруцеллеза на региональном уровне [1, 2, 4].

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 26 больных хроническим бруцеллезом, которые были госпитализированы в Республиканскую клиническую инфекционную больницу в период с 2010 по 2014 год и находились на диспансерном наблюдении в консультативно-диагностическом кабинете учреждения. В 2010 г. получили стационарное обследование и лечение 20 больных, в 2011-м — 15 больных, в 2012-м — 17 больных, в 2013-м — 21 больной, в 2014-м (за 6 месяцев) — 17 больных. По полу преобладали женщины — 85%, мужчин было 15%. По возрасту: от 24 до 30 лет — 11,5%; от 30 до 40 лет — 19,2%; от 40 до 50 лет — 15,4%; от 50 до 60 лет — 38,5%; старше 60 лет — 15,4%. 50% пациентов проживали в городах: 42,3% — в Казани, 7,7% — в других городах Республики Татарстан (Зеленодольск, Нижнекамск); 30,8% — в сельских районах Республики Татарстан, 19,2% приехали из эндемичных регионов (Киргизия, Азербайджан, Казахстан). За последние пять лет впервые диагноз бруцеллеза поставлен 14 больным (53,8%), из них трое — приезжие из эндемичных регионов. Давность заболевания у большинства пациентов более 10 лет (42,3%), у 11,5% — больше 20 лет, у 19,2% — больше 5 лет, у 11,5% — больше года. До одного года диагноз поставлен 4 больным острым бруцеллезом, из них двое из других регионов.

Методы исследования

Клинко-эпидемиологическое обследование со специфической лабораторной диагностикой (иммуноферментный анализ с определением антител к возбудителям бруцеллеза (*Br. abortus*, *Br. melitensis*) класса IgG и IgM, пластинчатая реакция агглютинации Хеддльсона, реакция агглютинации Райта в пробирках, реакция непрямой гемагглютинации с бруцеллезным антигеном, антиглобулиновая реакция Кумбса, кожно-аллергическая проба Бюрне); из дополнительных методов — клинко-биохимические и инструментальные (рентгенография суставов и позвоночника, УЗИ органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопия) исследования.

Результаты и их обсуждение

При первичной эпидемиологической диагностике бруцеллеза у большинства пациентов (61,5%) установлен профессиональный характер заболевания с контактным путем заражения: 38,5% — работники мясокомбината, которые получали специфическую профилактику нерегулярно, с большими перерывами, не всегда пользовались средствами индивидуальной защиты (перчатки), имели царапины, порезы, ушибы в процессе переработки

мясного сырья; 7,7% — ветеринарные врачи при контакте с больными животными (крупный рогатый скот, свиньи); 11,5% — доярки во время ухода за крупным рогатым скотом, в контакте с больными животными, их выделениями. У 3,8% пациента отмечался предположительно смешанный (аэрогенный и алиментарный) путь заражения (работала стригалем овец в Казахстане, где были случаи бруцеллеза среди животных, и употребляла сырое молоко и молочные продукты), у 38,5% больных алиментарный путь заражения: употребление в пищу некипяченого молока и сырых молочных продуктов (брынза, сливки, сметана и др.)

В настоящее время установлена возможность миграции возбудителя козье-овечьего вида (*Br. melitensis*) на крупный рогатый скот (в 60% случаев), определяющая его эпизоотическую и эпидемиологическую роль для человека и сельскохозяйственных животных. Высокая вирулентность и агрессивность *Br. melitensis* (I, III биовары) позволяют возбудителю проникать в макроорганизм даже через неповрежденную кожу [1, 2, 4].

В результате клинического обследования с учетом сроков инфицирования и эпидемиологического анамнеза нами был установлен у 65,4% пациентов хронический бруцеллез с сочетанным поражением костно-суставной и нервной систем, а у 34,6% — с преимущественным поражением костно-суставной системы. По локализации пораженных суставов у всех пациентов отмечались: коленные, тазобедренные, голеностопные, плечевые, локтевые и лучезапястные, т.е. крупные суставы, у 80,8% — суставы позвоночника, у 42,3% — мелкие суставы кистей и стоп. При рентгенографии суставов выявлены изменения, указывающие далеко продвинутый процесс: деформирующий артроз коленных суставов — у 46,1%; деформирующий артроз тазобедренных суставов — у 34,6%; плечелопаточный периартроз — у 27,0% деформирующий артроз лучезапястных суставов и суставов кистей — у 30,8%; деформирующий артроз межфаланговых и плюснефаланговых суставов стоп — у 11,5%; дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника (остеохондроз, субхондральный остеосклероз, деформирующий спондилез, унковертебральный артроз) — у 80,8% больных.

Некоторые авторы [5, 6] считают, что истинные артриты при бруцеллезе встречаются не столь часто — в 26-30% случаев. Если в остром периоде артриты преобладают и носят преходящий характер, то более стойкими они наблюдаются при хроническом течении болезни. Относительно часто встречаются моно- и олигоартриты (60%), реже — полиартриты (40%). Большинство исследователей считают, что в основе формирования этих артритов лежит инфекционный процесс, несмотря на отсутствие деструкции сустава [2, 7]. Другие авторы склонны признать существование при бруцеллезе реактивного артрита [1, 2, 8].

Наиболее частым и характерным для бруцеллеза считается поражение крестцово-подвздошных сочленений — сакроилеит, который редко встречается при ревматизме и других инфекционных болезнях, что позволяет заподозрить у пациента бруцеллезный процесс [7]. Изменения крестцово-подвздошных сочленений не привлекают внимания практических врачей в связи с наличием сопутствующих симптомов со стороны мышц, крестцовых и седалищных нервов, поэтому чаще диагностируется вместо сакроилеита неврит седалищного нерва или



остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника с корешковым синдромом.

Поражения мягкого скелета в большинстве случаев проявляются в виде воспалительных узелков в соединительной ткани, так называемые фиброзиты, патогномоничные для бруцеллеза, особенно для первично-хронических форм, как арбитражный клинико-диагностический тест. Они могут образовываться в виде уплотнений различной величины и болезненности повсеместно, где есть соединительная ткань: в подкожно-жировой клетчатке, фасциях, апоневрозах, на надкостницах, в окружении суставов, нервных стволов и корешков, в дальнейшем могут рассасываться или остаются в виде рубцов [1, 4, 9]. Мы наблюдали у 65,4% пациентов фиброзиты в виде умеренно болезненных плотных образований размерами в диаметре от 5 до 15 мм, преимущественно в пояснично-крестцовой области.

Эволюция клиники современного бруцеллеза отразилась и на особенностях поражения нервной системы. Поражения периферической нервной системы стали более мягкими, а центральной нервной системы — редкими или вообще не наблюдаются [1, 10]. Так, при хроническом бруцеллезе (8,6%) неврологические синдромы чаще протекают с разнообразной рассеянной симптоматикой, сложными видами расстройств чувствительности и двигательной сферы (например, по типу опухоли мозга, рассеянного склероза, стволового энцефалита и т.д.); наиболее часто отмечаются симптомы функционального характера в виде невралгий (35,3%) [4]. У наблюдаемых нами пациентов с хроническим бруцеллезом в 30,8% случаев регистрировались люмбоишалгия нейродистрофическая форма, цервикалгии, сенсорные полинейропатии и другие расстройства.

Красной нитью через все фазы бруцеллезного процесса проходит поражение вегетативной нервной системы и клинически проявляются практически у каждого пациента, независимо от формы заболевания: лабильность пульса и неустойчивость артериального давления, изменение дермографизма, тремор конечностей, акроцианоз, гипергидроз, нарушение трофики кожи и ее придатков и др. По данным К.Б. Курмановой с соавт. [2], нарушения функции вегетативной нервной системы выявлялись у 98,2% пациентов в суб- и декомпенсированной стадии и у 55,1% — в компенсированной стадии хронического бруцеллеза, тогда как у лиц контрольной группы (вне бруцеллезной инфекции) — в 28,2% случаев. Эти данные согласуются с результатами наблюдений Г.Г. Брыжахина и Е.С. Белозерова [10], которые отмечают при хроническом бруцеллезе более часто (62,8%) по сравнению с другими симптомами игру вазомоторов (смена красной и бледной пятнистой окраски кожных покровов, преимущественно в области шеи и верхней части груди), бледность кожных покровов. У 92,3% наблюдаемых нами пациентов отмечался астеновегетативный синдром (слабость, головные боли, головокружение, нарушения сна, раздражительность, лабильность гемодинамических показателей, потливость или сухость кожных покровов и другие функциональные нарушения вегетативной нервной системы) в сочетании с субфебрилитетом в 23,1% случаев.

Со стороны внутренних органов с учетом УЗИ органов брюшной полости у наблюдаемых нами пациентов с хроническим бруцеллезом отмечались гепатолиенальный синдром в 27,0% случаев, уве-

личение размеров печени на 2-3 см в 61,5%, хронический холецистопанкреатит — в 69,2%, хронический пиелонефрит — в 53,8%, а при проведении ФГДС установлен гастробульбит у 15,4% пациентов. Картина периферической крови у большинства наблюдаемых пациентов не имела патологических сдвигов за исключением ускоренного СОЭ в 19,2%, относительного лимфоцитоза — в 42,3% случаев. Биохимические показатели характеризовались повышением уровня печеночного фермента аланинаминотрансферазы в крови (до 1,5 норм) у 11,5%; концентрации С-реактивного белка — у 27,0%; ревматоидного фактора — у 7,7% пациентов. Вышеуказанные показатели носили неспецифический характер, и не исключается, что с учетом возрастной структуры и длительности инфицирования, они относятся к сопутствующей патологии в 44% случаев, что согласуется с наблюдениями других авторов [1, 2, 4].

Клинико-эпидемиологический диагноз подтверждался результатами специфической лабораторной диагностики: методом ИФА у 46,1% пациентов определялись антитела к возбудителям бруцеллеза (*Br. abortus*, *Br. melitensis*) класса IgG и IgM, у 57,7% — положительной реакцией агглютинации Хеддльсона, у 46,1% — положительной реакцией агглютинации Райта в титре от 1/200 до 1/800; у 34,6% больных наблюдались одновременно положительные результаты и в ИФА и в реакции агглютинации Райта и Хеддльсона. Кожно-аллергическая проба Бюрне у всех пациентов (100%) с хроническим бруцеллезом была положительной.

Нами использован второй уровень методов специфической лабораторной диагностики бруцеллеза, наиболее доступный в практическом здравоохранении и в соответствии с «Федеральными стандартами объема медицинской помощи при диагностике бруцеллеза» [3] — тесты, позволяющие выявить специфические антитела и их уровень в крови. Выявленный «разброс» частоты положительных серологических реакций при хроническом бруцеллезе закономерен и указывает на необходимость использования не менее двух методов. Совпадение положительных результатов ИФА с реакцией агглютинации Райта установлено в 45,0% случаев, с реакцией непрямой гемагглютинации (РНГА) — в 37,0%; с антиглобулиновой реакцией Кумбса — в 100% [4, 11]. Проба Бюрне относится к тестам третьего уровня диагностики по выявлению сенсибилизации организма к бруцеллам, ее степень и отражает конечный этап взаимодействия антигена и иммунной системы [9].

Тактика лечения пациентов хроническим бруцеллезом определяется фазой и формой заболевания и состоянием реактивности организма, подтверждающиеся результатами клинико-лабораторного и инструментального обследования. Спорным в реальной практике остается вопрос назначения антибактериальной терапии, которая не показана при хроническом неактивном и резидуальном бруцеллезе, а также для профилактики рецидивов. Показаниями для назначения антибактериальной терапии недостаточно наличие только положительных серологических тестов и аллергопробы, а самое главное — клиническое обострение хронической бруцеллезной инфекции. Нами для лечения больных хроническим бруцеллезом в период обострений применялась этиотропная терапия: антибиотики тетрациклинового ряда (видокцин в/в или доксицилин per os) — в 76,9%; аминогликозиды (гента-



мицин) — в 57,7%; цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) — в 23,1% случаев.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования позволяют эмпирически использовать эффективные антибактериальные средства при лечении бруцеллеза, в том числе препараты тетрациклинового ряда, аминогликозиды, цефалоспорины III поколения, фторхинолоны, рифампицин, ко-тримоксазол [2, 4, 12].

Однако ведущим принципом лечения хронического бруцеллеза является патогенетический с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (диклофенак, ибупрофен и др.), учитывая стойкость и поликлональность воспалительного процесса, десенсибилизирующих средств (преимущественно группы стабилизаторов мембран тучных клеток — кетотифен, азеластин, лодоксамид и др.), а также препараты метаболической коррекции (витамины группы В, никотиновая кислота, пентоксифиллин, АТФ, цитофлавин, олидин, реамберин, ремаксол и др.), учитывая окислительно-восстановительные расстройства, коррелирующие со степенью аллергической перестройки организма [2, 4, 11, 12].

При рецидивирующем течении болезни и особенно при хронизации процесса показана иммуотропная терапия с учетом степени иммунологической перестройки организма пациента бруцеллезом. Целесообразным считается назначение иммунокорригирующей терапии через 1-3 недели после приема антибиотиков. В лечении бруцеллеза используются иммунокорректоры самых различных групп: иммуномодуляторы эндогенного происхождения (иммунорегуляторные пептиды, полученные из центральных органов иммунитета (тимуса и костного мозга), цитокины, интерфероны, иммуномодуляторы экзогенного происхождения (пирогенал, зимозан, продиогизан, ликопид, бактериальные лизаты), синтетические иммуномодуляторы (левамизол, пентоксил, метилурацил, иммунофан), циклоферон, индуктор интерферона [11, 12].

Для лечения трех пациентов (11,5%) с выраженной сенсibilизацией организма нами был проведен курс бруцеллинотерапии с использованием АБЖ (аллерген бруцеллезный жидкий) с целью специфической гипосенсибилизации и иммуномо-

дуляции. Часть эффектов данного лечения связана со способностью бруцеллезного антигена стимулировать выработку эндогенных α - и γ -интерферонов.

У всех пациентов лечение АБЖ был получен заметный эффект уже после первого его введения: уменьшались боли в суставах, улучшалось общее самочувствие. С каждым последующим введением препарата состояние пациентов постепенно улучшалось и после 5-7 инъекций исчезали локальные воспалительные процессы, уменьшались размеры печени, селезенки и периферических лимфатических узлов, заметно снижались выраженность сенсibilизации организма, что отразилось в интенсивности кожно-аллергической реакции Бюрне.

Некоторые авторы предлагают лечение бруцеллезным аллергеном сочетать со стероидными препаратами. При гиперергическом состоянии организма, когда специфическое лечение не только не улучшает течения заболевания, а, наоборот, даже минимальные дозы бруцеллезного аллергена сопровождаются бурной реакцией, некоторые клиницисты считают целесообразным лечение начинать с гормонотерапии (преднизолон 30-60 мг/сут), при помощи которой снижается высокая степень сенсibilизации организма.

Таким образом, диагностика и лечение хронического бруцеллеза в реальной практике — задача сложная и определяется уровнем заболеваемости в регионе как среди животных, так и среди людей, профессиональной подготовленности практических врачей и наличием диагностических технологий. При этом следует учитывать эпиданамнез, преобладание латентных и первично-хронических форм низкой активности с поражением суставов и нервной системы (с характерной полиочаговостью), вегетативных реакций, наличием фиброзитов, длительного субфебрилитета, определяющих клиническую дифференциальную диагностику. Специфическая диагностика определяется различными методологическими уровнями — от выделения возбудителя до определения его антигенов и антител, а также степени сенсibilизации к бруцеллам. Отсюда лечение хронического бруцеллеза зависит от активности инфекционного процесса, что требует назначения антибактериальных средств и разумной иммуотропной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белозеров Е.С. Бруцеллез. — Ленинград: Медицина, 1985. — 183 с.
2. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 396-406.
3. Профилактика и лабораторная диагностика бруцеллеза людей: Методические указания МУ 3.1.7.1189 — 03. — Москва: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. — 58 с.
4. Курманова К.Б., Дусейнова А.К. Бруцеллез. Клинические аспекты. — Алматы: Kitap, 2002. — 352 с.
5. Касаткина И.Л., Беклемишев Н.Д. Патогенез поражений суставов при бруцеллезе. — Алма-Ата, 1976. — 232 с.
6. Knateeb M.J. Brucella arthritis: a study of 96 cases in Kuwait // Ann.Rheum.Dis. — 1990 — V. 15. — P. 994-998.

7. Насонов Е.Л., Бунчук Н.В. Ревматические болезни. — М.: Медицина, 1997. — 520 с.

8. Бруцеллез / Под ред. П.А. Вершиловой. — М.: Медицина, 1972. — 436 с.

9. Беклемишев Н.Д. Хронический и латентный бруцеллез. — Алма-Ата: Наука, 1965. — 332 с.

10. Брыжахин Г.Г., Белозеров Е.С. Бруцеллез (поражение нервной системы). — Алматы, 1993. — 158 с.

11. Курманова Г.М., Дусейнова А.К., Курманова К.Б., Спиричева Н.Х. Оценка иммунного статуса и дифференцированная иммунокоррекция при бруцеллезе: Методические рекомендации. — Алматы, 2002. — 30 с.

12. Бруцеллез. Современные подходы к терапии: Пособие для врачей / Под редакцией А.А. Шульдякова, М.Г. Романцова. — Саратов — СПб, 2006. — 28 с.