

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАНА  
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

На правах рукописи  
УДК 616.981.42/.053. 4:575.171-002.1

**МАРУПОВА МАФТУНА ДАВРОНОВНА**

**НЕКОТОРЫЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ  
ТЕЧЕНИЯ БРУЦЕЛЛЕЗА У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

**Диссертация на соискание академической степени магистра  
По специальности 5А 510107–Инфекционные болезни**

**Научный руководитель:  
PhD. Эргашева М.Я.**

**Самарканд-2023**

ОГЛАВЛЕНИЕ		Стр.
СОДЕРЖАНИЕ		2
ПЕРЕЧЕНЬ ПРИНЯТЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ		3
ВВЕДЕНИЕ		4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. БРУЦЕЛЛЕЗ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ПАТОГЕНЕЗ, ЛЕЧЕНИЕ		8
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ		23
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ		23
ГЛАВА 3.1. КЛИНИКОЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БРУЦЕЛЛЕЗА У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА		31
ГЛАВА 3.2. ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТНАЯ СТРУКТУРА И СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА НА КЛИНИЧЕСКИЕ ТЕЧЕНИЯ БРУЦЕЛЛЕЗА		37
ГЛАВА 3.3. РАЗРАБОТАТЬ АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ У БОЛЬНЫХ ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ БРУЦЕЛЛЕЗА		42
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		53
ВЫВОДЫ		59
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		60
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ		61

## ПЕРЕЧЕНЬ ПРИНЯТЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

АН РУз	- Академия наук Республики Узбекистан
АСЛ	- Антигенсвязывающих лимфоцитов
Br.melitensis	- Возбудитель бруцеллёза мелкого рогатого скота
Br. Suis	- Возбудитель бруцеллёза свиней
$\alpha$ -ИФН	- Альфа-интерфероны
$\beta$ -ИФН	- Гамма-интерфероны
ИФН	- Интерферонообразования (интерферон)
ИФА	- Иммуноферментный анализ
КРС	- Крупный рогатый скот
МРС	- Мелкий рогатый скот
НИР	- Научно-исследовательская работа
ОИКБ	- Областная инфекционная клиническая больница
ООИ	- Особо-опасная инфекция
Райт	- Реакция агглютинация Райт
РНК	- Рибонуклеиновая кислота
РПГА	- Реакция пассивной гемагглютинация
ХВГВ	- Хроническое вирусное гепатит «В»
ХВГС	- Хроническое вирусное гепатит «С»
ЦГСЭН	- Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора
ХБ	- Хронический бруцеллез
ЧСС	- Частота сердечных сокращений

## ВВЕДЕНИЕ

Бруцеллез является болезнью одной из наиболее опасных, которая относится к группе зоонозов и обеспечивает огромную роль в инвалидизации населения. Возбудителями болезни являются микробы бруцеллы, названные в честь открывшего их английского ученого Дэвида Брюса. Эпидемическая и эпизоотическая обстановка по данной инфекции в мире до нынешнего времени продолжает оставаться достаточно напряженной, благодаря чему бруцеллез остается актуальной социально-экономической проблемой не только для Узбекистана, но и для некоторых стран Европы, Азии, Америки и Африки. К неблагополучным регионам по бруцеллезу относятся Центрально-Азиатские страны, в том числе Узбекистан, что связано как с социально-бытовыми, так и с природно-климатическими факторами. Высокий удельный вес заболеваемости бруцеллезом в Республике Узбекистан, его хронизация, реинфекция, суперинфекция, остаточные явления, инвалидизация все больше приобретает озабоченность практической медицины.

За последние годы по сравнению с началом 90-х годов бруцеллез среди людей и животных в Республике Узбекистан удвоился и держится на стабильно высоком уровне. Этому может служить развитие фермерства, беспорядочный убой и купля-продажа сельскохозяйственных животных, огромная их миграция от одной территории на другую и даже из соседних государств [24,39].

Начиная 1991г. с увеличением частного сектора (развитие фермерства, беспорядочный убой и купля-продажа сельскохозяйственных животных, огромная их миграция от одной территории к другой) контроль за эпизоотическим состоянием среди крупного и мелкого рогата скота ухудшился. Усилился завоз бруцеллеза из сопредельных государств.

Клиническая картина и течение инфекционных заболеваний не стабильны и со временем и различным изменениям, которые зависят и от

изменчивости возбудителя, и от реактивности макроорганизма, и от качества и уровня профилактики и лечения.

При хроническом бруцеллёзе могут поражаться следующие органы и системы: опорно-двигательная, сердечно-сосудистая, нервная, моче выделительная, половая, эндокринная, а также появляются нарушения в важнейших звеньях гомеостаза организма человека - иммунной системе, гемостазе, реологии, микроциркуляции и т.д.

Рост заболеваемости, хроническое рецидивирующее течение, недостаточная эффективность существующих методов лечения и профилактики ставит бруцеллез в ряд наиболее актуальных проблем инфекционной патологии человека. Отмечено, что по своему распространению и социально-экономической значимости это заболевание занимает одно из первых мест среди зоонозов [44,47,53,68].

Многообразие клинических проявлений, стертое клиническое течение и недостаточная эффективность существующих методов лечения бруцеллеза ведет к хронизации заболевания, с последующей стойкой инвалидизацией больных. В то же время, до настоящего момента не существует методов прогнозирования перехода острой формы бруцеллеза в хроническую, что обуславливает актуальность исследований, проводимых в этом направлении [68].

В научной литературе сведений о клинико-лабораторном исследовании у больных бруцеллезом женщин немного. В связи с этим очевидно, что необходимо дальнейшее изучение клинико-лабораторных особенностей у женщин, больных различными клиническими формами бруцеллеза, для усовершенствования лечения.

Учитывая выше сказанное, мы решили изучить некоторые клинико-лабораторные аспекты, которые утяжеляет течения бруцеллёза у женщин фертильного возраста.

**Цель исследования:** изучить некоторые клинико-лабораторные аспекты течения бруцеллёза у женщин фертильного возраста.

**Задачи исследования:**

1. Ретроспективно определить в течение последних 5 лет особенности клинико-лабораторного течения бруцеллеза у женщин фертильного возраста.
2. Изучить возрастную структуру и сопутствующие заболевания обследуемых больных бруцеллезом у женщин фертильного возраста.
3. Дать оценку показателям клеточного иммунитета у больных бруцеллезом женщин фертильного возраста.

**Научная новизна:**

Будет определена взаимосвязь между сопутствующими заболеваниями и возрастной структурой больных женщин фертильного возраста бруцеллезом. Выводы будут основаны на комплексе биохимических, клинических, лабораторных и ретроспективных данных. Будет охарактеризована клиническая особенность больных бруцеллёзом женщин фертильного возраста. Выявленные изменения могут лечь в основу разработки алгоритма диагностики и оптимизации терапии больных бруцеллёзом женщин фертильного возраста.

**Практическая значимость:**

Медицинская, социальная и экономическая эффективность обуславливается идентификацией факторов, способствующих проявлению особенностей течения бруцеллёза у женщин фертильного возраста. Своевременная диагностика и оптимизация терапии у больных бруцеллёзом женщин фертильного возраста помогут разработать эффективную и целенаправленную терапию, снизив экономические затраты, связанные с применением нецелевых препаратов.

**Внедрение результатов исследования в практическую деятельность:**

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность курса инфекционных болезней Самаркандского медицинского института, отделения воздушно-капельных и реанимации областной клинической больницы инфекционных заболеваний г. Самарканда.

**Апробация работы:**

Основные положения работы, выносимые на защиту и содержащиеся в выводах и практических рекомендациях, обсуждались на 2-х научно-практических конференциях. По материалам диссертации опубликовано 3 печатных работ, из них 1 научная статья и 2 тезиса.

**Структура и объем работы:**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы 94 и изложена на 71 страницах текста.

Работа иллюстрирована 13 таблицами. Библиографический указатель включает источники 94, в том числе 27 зарубежная литература.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ БРУЦЕЛЛЕЗ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ПАТОГЕНЕЗ, ЛЕЧЕНИЕ

Бруцеллез (лихорадка мальтийская, средиземноморская, гибралтарская, кипрская, ундулирующая, тифомалярийная, болезнь Банга) – зоонозная инфекционная болезнь, вызываемая бактериями, объединенными под общим названием *Brucella*, с высокой потенциальной возможностью перехода в хроническую форму, характеризующейся системным поражением органов и систем с преимущественным поражением опорно-двигательного аппарата, нервной и половой систем [1,35,38,93]. В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра бруцеллез относится к рубрике «некоторые бактериальные зоонозы» A20-A28: Бруцеллез (A23). A23.0 Бруцеллез, вызванный *Brucella melitensis* A23.1 Бруцеллез, вызванный *Brucella abortus* A23.2 Бруцеллез, вызванный *Brucella suis* A23.3 Бруцеллез, вызванный *Brucella canis* A23.8 Другие формы бруцеллеза A23.9 Бруцеллез неуточненный

Бруцеллез остается одной из наиболее распространенных инфекций в группе ООИ - зоонозов, которая имеет значительный удельный вес в инфекционной патологии человека. Эпидемиологическая обстановка по бруцеллезу в Российской Федерации в течение нескольких лет остается неблагоприятной и определяется наличием сохраняющихся эпизоотий бруцеллеза среди сельскохозяйственных животных – мелкого рогатого скота и крупного рогатого скота, так как они являются основными источниками возбудителя бруцеллеза для людей. Социально-экономическая значимость проблемы бруцеллеза определяется особенностями течения данной инфекции с частым развитием хронических форм, которые часто приводят к длительной потере трудоспособности и к инвалидности. Основным поражаемым контингентом является люди трудоспособного возраста, что связано как с профессиональными обстоятельствами, так и с социальными факторами. Бруцеллез по-прежнему занимает первое место среди профессиональных болезней инфекционной этиологии. Утрата трудоспособности или

инвалидность определяют актуальность бруцеллеза и социально-экономическую значимость этой инфекции. Продолжает оставаться проблемой ранняя диагностика и выявление бруцеллеза у людей, которая во многом определяется сокращением лабораторного скрининга на бруцеллез людей, профессионально связанных с риском заражения бруцеллезом, а также увеличением доли заболевших, не связанных с общественным животноводством [43,47,49,89]. Однако, своевременно поставленный диагноз, а также целесообразная терапия позволят избежать хронизации инфекционного процесса и стойкой утраты работоспособности [47,89].

Определение случая заболевания бруцеллезом у человека. Вероятный диагноз: клинические проявления, совместимые с эпидемиологическими критериями возможного инфицирования бруцеллезом, положительные результаты серологические реакций (реакции Хеддльсона, Райта, ИФА, РПГА). Подтвержденный диагноз: клинические проявления, подтвержденные лабораторными тестами. 1. Клинические критерии: – общие признаки инфекционного процесса: лихорадка, потливость, ознобы, слабость, недомогание, головная боль, отсутствие аппетита, тошнота; – абдоминальные проявления: увеличение печени, увеличение селезенки, гепатит; – поражения опорно-двигательной системы: артралгии, артриты, миалгии, боли в спине, спондилиты, сакроилеит, тендовагиниты, фиброзиты; – специфические органические поражения: орхоэпидидимиты, выкидыши у женщин, эндокардит, проявления поражения нервной системы (менингоэнцефалит, вегетативная дисфункция, поражения периферической нервной системы). 2. Эпидемиологические критерии возможного инфицирования бруцеллезом: – в профессиональную группу риска относят: работников животноводческих ферм, мясных- и молококомбинатов и других отраслей по переработке продуктов и сырья животного происхождения, работников убойных пунктов, пунктов стрижки, купки овец, чабанов, пастухов, доярок, зооветспециалистов, работников лабораторий, работающих с вирулентными культурами; –

употребление в пищу продуктов, полученных от больных животных: сырое молоко, молочные продукты (брынза, сливки, сметана, кумыс и др.), термически слабо обработанное мясо от зараженных животных. 3. Лабораторные критерии диагностики: – изоляция *Brucella spp.* из крови или других биологических материалов организма (пунктата костного мозга или лимфатических узлов, синовиальной жидкости, СМЖ, экссудат из бурситов, грудное молоко, желчь, мокрота, трупный материала); – положительный результата выделения ДНК *Brucella spp.* методом ПЦР только в комбинации с положительными серологическими реакциями: реакции Райта, РПГА, ИФА – для диагностики острого и подострого бруцеллеза [28,29, 40,41,82].

Бруцеллы высокоинвазивны и даже могут внедряться через неповреждённые слизистые оболочки. Возбудители бруцеллеза обладают устойчивостью к воздействию факторов внешней среды, способны длительное время сохраняться в различных субстанциях. Во влажной среде при температуре 55°C бруцеллы погибают через 60 мин, при 60°C – через 30 мин, при 70°C – через 10 мин, а при кипячении - моментально. Сухой жар (90-95°C) возбудителя бруцеллеза убивает в течение часа. При низких температурах возбудитель бруцеллеза сохраняет жизнеспособность: при температуре минус 5-8°C в течение 35 дней, при минус 20°C – в течение 20 дней. Солнечный свет действует губительно на бруцеллы, они погибают в сроки от нескольких минут до 7-8 дней в зависимости от некоторых факторов: интенсивности инсоляции, атмосферных условий и т. д. В сыром молоке, которое хранится в холодильнике, возбудитель бруцеллеза сохраняется до 10 дней, в сливочном масле – более 4 недель, в домашнем сыре – 3 недели, брынзе – 45 дней; в кефире, сметане – 8-15 дней, в кумысе – до 3 суток; в свежем мясе – до 12 дней; во внутренних органах, костях, мышцах и лимфатических узлах инфицированных туш – в течение 1 мес. и более; в шерсти животных - от 1,5 до 4 месяцев [18,37,45]. В замороженных инфицированных мясных и молочных продуктах возбудители бруцеллеза остаются жизнеспособными в

течение всего срока хранения. Бруцеллы очень чувствительны к воздействию многих дезинфицирующих веществ – 2% раствору карболовой кислоты, 3% раствору креолина и лизола, 0,2-1% раствору хлорной извести и хлорамина. Данные растворы убивают их в течение нескольких минут.

Естественным резервуаром бруцелл в природе являются животные. Основным источником для человека являются овцы, козы, крупный рогатый скот и свиньи, которые являются носителями трех основных видов возбудителя (*B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*). Так как бруцеллы выделяются больными животными через все выделительные системы, пути распространения бруцеллеза многообразны. Передача возбудителя и заражение людей бруцеллезом происходит следующими путями: контактным, алиментарным и реже аэрогенным путем, также возможны сочетанные пути передачи. Продуктами передачи бруцеллеза человеку от больного животного служат сырье животного происхождения (шерсть, пух, шкуры), мясные и молочные продукты, зараженные предметы ухода за животными, выделения животных и другие объекты, инфицированные бруцеллами. В передаче бруцеллеза роль человека эпидемиологического значения не имеет. Однако, доказана возможность заражения бруцеллой через плаценту от матери плоду (пренатально), в период родов (интранатально), а также при вскармливании грудным молоком (постнатально) [37,55,61]. Описаны единичные случаи заражения при переливании крови, пересадке костного мозга, инфицирование медицинских работников при проведении операции кесарево сечения. Также описаны несколько случаев заражения бруцеллезом при половых контактах в супружеских парах. В одном случае у мужа отмечались клинические проявления орхоэпидидимита бруцеллезной этиологии, в другом выявлена ДНК бруцеллы в сперме. Наибольшую роль в эпидемических очагах бруцеллеза имеет контактный механизм передачи инфекции. Очень высокий риск заражения человека при оказании больным животным помощи во время родов и при абортах, когда человек проводит ручное отделение плаценты. Не

исключено инфицирование при переработке мясного сырья, кожи, шерсти, шкур больных животных (работники мясоперерабатывающей промышленности, кожмехзаводов, шерстеобрабатывающих предприятий). В данном случае внедрение бруцелл в организм человека происходит через кожные покровы. Довольно малые размеры бруцелл и их высокая инвазивность позволяют им проникать через неповрежденную кожу [55,59,62]. Контактный путь заражения бруцелл также может осуществляться через слизистые оболочки глаз, носа, ротовой полости. Алиментарный путь передачи бруцелл возможен путем употребления пищевых продуктов, полученных от больных животных. Наиболее опасными являются сырое молоко и молочные продукты (брынза, сливки, сметана, кумыс и др.). Коровье молоко и сырой каймак является фактором инфицирования многих людей (особенно в городах), которые профессионально не имеют связи с животноводством. Так как мясо употребляют в термически обработанном виде, оно представляет довольно меньшую эпидемиологическую опасность. Однако в ряде случаев при недостаточной термической обработке мясо и мясные продукты могут являться причиной заражения бруцеллезом [40,52,55]. Аэрогенным путем человек может заразиться бруцеллезом при стрижке шерсти, сборе пуха, уборке скотных помещений, обработке шкур, убое скота и других производственных процессах, связанных с уходом за больным животным или при обработке продуктов и сырья, полученных от них. Также аэрогенным путем передачи можно заразиться в бактериологических лабораториях, во время различных манипуляций при работе с чистыми культурами (пересевы, центрифугирование и др.), когда могут образовываться аэрозоли.

В очагах бруцеллеза сельскохозяйственных животных наиболее часто отмечаются заболевания людей всех возрастных групп, от детей дошкольного возраста (в том числе грудных) до людей преклонного возраста [9,15,46,88]. Сезонность в заболеваемости людей бруцеллезом обусловлена хозяйственной

деятельностью человека и, в частности, процессом обслуживания сельскохозяйственных животных. Особого внимания заслуживает время отелов, окотов и абортот, уход за животными в послеродовой период, а также время купки и стрижки овец. Для заболевания людей бруцеллезом, вызванным козье-овечьим видом, характерен весенне-летний период сезонности. При инфицировании бруцеллезом от крупного рогатого скота сезонность выражена слабо, в связи с длительным периодом лактации и заражением в основном через молоко и молочные продукты [1,18,40,46,52].

Основными факторами патогенности бруцелл являются: фермент агрессии гиалуронидаза и низкомолекулярные протеины, ингибирующие фагосома-лизосомальное слияние. После проникновения в организм большинство бруцелл быстро элиминируются в результате фагоцитоза. Однако, при данном заболевании фагоцитоз носит незавершенный характер и часть бруцелл после внедрения в макрофаг сохраняются жизнеспособными в фагосомах. Бактерии способны выживать, размножаться в эндоплазматическом ретикулуме, и оставаться нераспознанными в ретикулоэндотелиальной системе. Через лимфатические сосуды возбудители заносятся в местные лимфатические узлы и накапливаются в них [2,16,26,35,44,66]. Эта фаза течения инфекции носит название лимфогенной и соответствует инкубационному периоду болезни. Продолжительность этой фазы может варьировать и зависит от соотношения активности возбудителей (инфицирующей дозы) и защитных сил организма человека. При длительном сохранении бруцелл в лимфатических узлах происходит иммунологическая перестройка организма (накапливаются антитела), формируется аллергическая перестройка организма, но клинических проявлений не наблюдается. Данную фазу инфекционного процесса следует расценивать как первичная латенция [16,26,35,66 ].

Выделение бруцелл в кровь совпадает с началом клинических проявлений. Часть бруцелл, попавших в кровь, погибает, в результате чего

освобождаются антигены различных структур бруцелл, которые вызывают стимуляцию неспецифических и специфических защитных факторов. Ингибирование бактериями синтеза ФНО- $\alpha$  порождает нарушение бактерицидности НК клеток и макрофагов. Выделение защитных антител В лимфоцитами в меньшей степени имеет значение в формировании иммунного ответа [36,41,44,50]. Одним из ключевых вирулентных факторов, определяющих выживаемость бруцелл в фагоцитирующих клетках, является развитие реакций гиперчувствительности замедленного типа или IV типа (ГЗТ). На фоне бактериемии идет процесс распространения бруцелл в различные органы с возникновением метастатических очагов. Мишенями для бруцелл становятся прежде всего органы, богатые клетками РЭС: печень, костный мозг, селезенка, лимфатические узлы. Но распространение бруцелл может быть практически во все органы и ткани, что определяет полиорганную симптоматику уже на ранних стадиях болезни. В местах проникновения бруцелл формируются воспалительные и некротические очаги, а в более поздние сроки гранулемы в результате пролиферации и трансформации, способных к фагоцитозу клеток [36,41,50]. Появление гранул – это результат постоянной борьбы возбудителя и организма человека. С одной стороны гранулемы ограничивают репликацию бруцелл, но за счет реакций ГЗТ макрофаги выживают и бактерицидный эффект недостаточен для элиминации бактерий. Выраженность местных изменений определяет особенности клинических проявлений. Защитные антитела агглютинины в крови больного появляются достаточно рано, уже на 1-й неделе болезни. Но роль их, как и других антител, в элиминации организма от инфекции невелика, поскольку они способны уничтожить только внеклеточно расположенные бруцеллы [2,15,16,26,36,41]. Бруцеллы могут сохраняться в фагоцитирующих клетках неопределенно длительное время. При достаточно высокой активности макрофагов процесс может завершиться полным освобождением (элиминацией) организма в течение первых недель болезни

(острый бруцеллез). Острый процесс при бруцеллезе стихает, однако спровоцировать обострение и возвращение проявлений заболевания может любой фактор, снижающий защитные силы организма человека: стресс, перенесенное заболевание (особенно инфекционное), переохлаждение и т.д. В таком случае наступает распространение процесса, но основным действующим началом будут уже не бруцеллы, а аллергические реакции, интенсивность которых будет нарастать тем больше, чем дольше сохраняются бруцеллы в организме и чем чаще наступают обострения [2,15,36,41]. Следующие эпизоды выделения возбудителей в кровяное русло поддерживают бактериемию и эндотоксинемию, придавая течению заболевания волнообразный характер. Данные механизмы развиваются в фазу подострого бруцеллеза, но в части случаев очаговые поражения формируются рано, еще на стадии острого бруцеллезного процесса. Более выражены аллергические реакции в местах предпочтительной локализации бруцелл (очагах), поэтому в них формируются более отчетливые очаговые изменения, которые определяют степень нарушения функции различных органов и систем и клиническую симптоматику с четкими очаговыми проявлениями. Наибольшим изменениям подвергается соединительная ткань, сосуды, нервная система, лимфатический аппарат. Необходимо отметить, что у людей, страдающих различными аллергическими заболеваниями, указанные очаговые изменения могут отчетливо выявляться уже в острой фазе болезни. Болезнь склонна к длительному течению и переходу в хроническое состояние [2,15,26,41 ].

Единой общепринятой классификации бруцеллеза, отражающей стадии и тяжесть инфекционного процесса, нет. В разные годы предложено свыше 30 классификаций (Г.А. Пандиков, А.Ф. Билибин, А.В. Выговский, Л.В. Яровой, Г.П. Руднев, Н.И. Рагозы, Е.С. Белозеров, Н.Н. Островский, Ю.Ф. Щербак и др.), основанные на оценке продолжительности, тяжести и выраженности воспалительного процесса. В большинстве случаев мы придерживаемся за

основу клиническую классификацию Н.И. Рагозы в модификации классификации К.Д. Джалилова (1988 г.). Основываясь в клинической практике, целесообразно выделять следующие стадии инфекционного процесса при бруцеллёзной инфекций: 1. Острый (до 3-х месяцев); 2. Подострый (до 6 месяцев); 3. Вторично-хронический (свыше 6 месяцев до 1-3 года от начала заболевания); 4. Первично-хронический (начало заболевания установить сложно, из-за скудного клинического проявления). В зарубежной практике придерживаются мнения, что градация бруцеллеза с учетом продолжительности клинических проявлений в большей степени является субъективной. Так, острая форма бруцеллеза рассматривается при клинических проявлениях заболевания до 2-х месяцев, подострая – от 2-х до 12 месяцев, хроническая – при персистенции инфекции более 1 года.

Резидуальный бруцеллез (продолжительность заболевания более 3-5 лет). По компенсации патологического процесса различают компенсированный, субкомпенсированный и декомпенсированный бруцеллез. Следует отметить, что оценка степени тяжести и компенсации заболевания носит в большей степени субъективный характер, на разных стадиях инфекционного процесса возможно появление стойких клинических проявлений со стороны различных органов и систем, что следует рассматривать как осложнение бруцеллеза. Резидуальный бруцеллез отражает исходы болезни в виде стойких поражений различных органов и систем, но чаще всего со стороны костно-суставной и нервной [3,4,7,59,66].

Длительность инкубационного периода составляет от 1-й до 3-х недель, но при развитии первичной латентной формы может удлиняться до 5 месяцев.

**Острая форма бруцеллеза.** Начало заболевания острое: лихорадка, потливость, слабость, потеря аппетита, головная боль, артралгии, возможны боли в поясничном отделе позвоночника. Температурная кривая может быть волнообразного, интермиттирующего, ремиттирующего и субфебрильного характера. Изредко может наблюдаться септический характер с большой

суточной амплитудой и повторными приступами озноба и профузным потоотделением. Возможно и постепенное начало заболевания, когда больные на протяжении от нескольких суток до нескольких недель жалуются на недомогание, разбитость, нарушения сна, снижение работоспособности, боли в суставах, различных группах мышц и пояснице. Субфебрильный характер температуры выявляется при хронических формах, особенно при первично-хронической форме болезни. Несмотря на лихорадку, общее самочувствие больных остается удовлетворительным. Больные достаточно активны, а некоторые даже продолжают заниматься трудовой деятельностью. При повышении температуры тела может наблюдаться возбуждение, эйфория, бессонница. Продолжительность лихорадки без антибактериальной терапии обычно составляет до 3-4-х недель и более. В течение первых 6 месяцев болезни лихорадка носит волнообразный характер: повторные лихорадочные приступы сменяются безлихорадочными периодами продолжительностью 1-го месяца и более. В острый период заболевания характерна распространенная микролимфаденопатия: умеренное увеличение всех групп лимфатических узлов, характеризующихся эластической консистенцией и безболезненностью. К концу первой недели болезни возможно увеличение печени и селезенки. К основным клиническим проявлениям острой формы бруцеллеза относятся: лихорадка (субфебрильная, фебрильная, пиретическая; ремитирующая, гектическая, волнообразная, постоянная; с ознобами и без них); потливость; недомогание, слабость; снижение аппетита; увеличение печени и селезенки; распространенная микролимфаденопатия; артралгии, миалгии. Данные симптомы могут сохраняться в течение длительного времени, проходить и вновь появляться. В острой стадии бруцеллеза в подкожной клетчатке, чаще в области мышц и сухожилий, при пальпации можно определить фиброзиты или целлюлиты. Они представляют собой болезненные плотные узелки или узлы размером от горошины до мелкого куриного яйца. Очаговые поражения в основном развиваются со стороны

опорно-двигательного аппарата, половой системы и периферической нервной системы. В случаях аспирационного заражения бруцеллами возможны фарингит, бронхит, реже пневмония.

В **подострой форме** бруцеллеза может сохраняться рецидивирующая лихорадка разной степени выраженности. Чаще выявляются органические поражения преимущественно со стороны опорно-двигательного аппарата в виде реактивных синовитов, инфекционно-метастатических артритов, бурситов, тендовагинитов и т.д. [4,7,59,66 ].

**Период первично-латентной формы** бруцеллеза может начинаться и без каких-либо жалоб и клинических проявлений. У этих больных отсутствуют какие-либо жалобы, отмечается нормальная температура тела. Объективно можно выявить минимальные клинические проявления в виде возможной микрополиаденопатии и умеренного гипергидроза кожных покровов. Данные пациенты считают себя здоровыми и сохраняют трудоспособность. В периферической крови не выявляются патологические отклонения. При снижении иммунных защитных реакций данная форма может перейти в острую или в первично-хроническую формы.

В случае начала бруцеллеза с лихорадки и вышеуказанных проявлений наблюдается трансформация острой стадии заболевания в хроническую. Такая форма бруцеллеза расценивается как **вторично-хроническая**. Однако возможно развитие хронической стадии непосредственно после субклинической формы бруцеллеза или стадии первичной латенции. Такую форму условно называют как **первично-хронический бруцеллез**.

В свою очередь хронический бруцеллез может переходить в стадию латенции (**вторичная латенция**). В течение первого года после начала заболевания у 10% больных могут наблюдаться рецидивы. Как правило, рецидивы бруцеллеза не отмечаются у больных, получивших полноценный и своевременный курс антибактериальной терапии. Хронический бруцеллез характеризуется разнообразием клинических проявлений и рецидивирующим

течением. Температура чаще субфебрильная, иногда фебрильная, интоксикация организма проявляется слабо или умеренно выражено. Период обострения сменяется ремиссией, продолжительность которого может достигать 1-2 месяца. Состояние ухудшается в связи с возникновением свежих очагов воспаления. Оценка фазы компенсации хронического течения бруцеллеза проводится на основании выраженности температуры и очаговых поражений. Для бруцеллеза характерны в большом количестве и различные поражения со стороны разных систем организма. Создание очаговых и системных повреждений определяется ответной воспалительной реакцией организма человека на циркулирующий возбудитель бруцеллеза, регионарной воспалительной реакцией, аллергической перестройкой организма на циркулирующий эндотоксин и возможными аутоиммунными реакциями. Чаще всего очаговые поражения выявляются со стороны опорно-двигательной системы. Реактивные артриты проявляются в виде болей, отечности, местным повышением температуры и нарушением функций суставов. Так же характерна летучесть повреждений и доброкачественность течения. Рентгенологически изменения в суставах при этом не выявляются. При появлении выпота в полость сустава - жидкость серозная и стерильная. Инфекционно-метастатический артрит протекает наиболее тяжело, чаще в виде моноартрита, с вовлечением в патологический процесс крупных суставов. В позвоночнике патологический процесс может развиваться в различных отделах, но наиболее выражены в пояснично-крестцовом[3,4,66]. Сакроилеит относится к характерным осложнениям данной инфекции. Бруцеллезный сакроилеит может быть односторонним, но чаще с двусторонним поражением обоих крестцово-подвздошных сочленений. Жалобы больных: постоянного характера или пароксизмальные тупые боли, иногда иррадирующие в поясницу, крестец, ягодицы и бедра, усиливающиеся при наклонах тела, особенно в больную сторону, при сидении, длительном стоянии и ходьбе. Пальпаторно выявляется болезненность на пораженной

стороне (крестцово-подвздошного сочленения). При одностороннем сакроилеите боли появляются на пораженной стороне, при двустороннем отмечают боли в крестце с обеих сторон. При постановке диагноза сакроилета большую роль играет правильно выполненная рентгенологическая диагностика. Один из вариантов поражения позвоночника при бруцеллезной инфекции - развитие остеохондрита или поражение межпозвонковых дисков с последующей деструкцией субхондрального отдела кости, быстрым развитием мощных остеофитов с обызвествлением продольных связок на уровне пораженного диска. Иногда возможно развитие спондилита или спондилоартрита чаще в поясничном отделе позвоночника и реже в шейном отделе. На первый план в клинической картине при таком виде поражения выступают сильные боли, особенно при надавливании на остистые отростки. Для ранней диагностики спондилита нужно провести рентгенологическое обследование. Спондилоартрит отличается ограниченностью поражения. Рентгенологическая характеристика костно-суставных поражений при бруцеллезной инфекции характеризуются воспалительно-деструктивными и восстановительными изменениями. Так же для бруцеллеза характерны фиброзиты - это мелкие плотные узелки, которые локализуются в большинстве случаев в области суставов, с развитием болевого синдрома и появлением ограниченной или диффузной инфильтрации [4,7,59,66]. Размеры фиброзитов (целлюлитов) колеблются от 5-10 мм до 34 см. В начале заболевания при пальпации они появляются в виде мягких овальных и болезненных образований (иногда больные сами обращают внимание на их появление). В дальнейшем они уменьшаются в размерах, могут полностью рассосаться или склерозироваться и сохраняться на длительное время в виде небольших плотных образований, болезненных при пальпации. При обострениях возможно появление новых фиброзитов. Таким образом, поражения опорно-двигательного аппарата при бруцеллезе характеризуются системностью, развитием воспалительного процесса в мягких тканях,

хрящевой и костной ткани в самых разнообразных сочетаниях. В целях предупреждения необратимых деструктивных процессов и деформации костно-суставного аппарата важно грамотно оценить жалобы, сопоставить их с клиническими проявлениями и рентгенологической картиной и назначить адекватную терапию. При бруцеллезе типичны поражения половой сферы: у мужчин развитие орхитов, эпидидимитов, у женщин мастит, сальпингит, оофорит, эндометрит, самопроизвольные аборты, преждевременные роды [4,33,59,66 ].

Специфический орхит и эпидидимит может быть причиной атрофии яичек и их придатков, бесплодия, редко наблюдается специфический простатит. На всех этапах инфекционного процесса при бруцеллезе отмечается стойкое поражение вегетативной нервной системы. При бруцеллезе наблюдаются поражения периферической нервной системы: плекситы, ишиорадикулиты и другие. Поражения центральной нервной системы наблюдаются редко, но протекают длительно и тяжело. Возможны следующие проявления: серозный менингит, менингоэнцефалит, диэнцефальный синдром, арахноидит, невриты и атрофия зрительного и слухового нервов. Описаны случаи абсцесса головного мозга при бруцеллезе. Выздоровление может наступить как после острого, так и хронического бруцеллеза. Инфекционные проявления прекращаются, но могут остаться нарушения функции или необратимые изменения различных органов и систем, расцениваемые как последствия перенесенного бруцеллеза. Хронический активный бруцеллез может длиться до 2-3 лет, а при повторном инфицировании и значительно дольше. Переход хронической формы в стадию последствий бруцеллеза характеризуется отсутствием образования свежих очагов и интоксикации, что свидетельствует об отсутствии возбудителя в организме человека. Характерны остаточные явления, в основном функционального характера, вследствие иммуноаллергической перестройки и расстройств вегетативной нервной системы: потливость, раздражительность, изменения нервно-психической

сферы, артралгии, иногда субфебрилитет [2,8,13,43]. Вместе с тем более тяжелые последствия бруцеллеза могут быть связаны с развитием необратимых фиброзно-рубцовых изменений с вовлечением нервных стволов, сплетений, корешков, что провоцирует появление разнообразных неврологических симптомов. Органические изменения опорно-двигательного аппарата, иногда развивающиеся у перенёсших бруцеллез (деформации суставов, анкилозы, контрактуры, атрофия мышц, спондилез), в ряде случаев требуют хирургического лечения и определения группы инвалидности [2,8,13,43,66,90].

На основании указанных литературных данных, нам необходимо изучить некоторые клиничко-лабораторные особенности течения бруцеллеза у женщин фертильного возраста. В литературе этот вопрос не полностью отражено.

**ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**  
**2.1. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ**

Работа выполнялась на кафедре инфекционных болезней Самаркандского государственного медицинского университета, на базе Областной инфекционной клинической больницы г.Самарканда. В исследование вошли 120 женщин в возрасте 18-50 лет, из которых у 90 диагностировался бруцеллез различных клинических форм и 30 практически здоровых женщин того же возраста. Из обследованных больных 18(20,0%) страдали острым бруцеллезом, 22(24,4%) – подострым, 24(26,7%) – вторично-хроническим и 26(28,9%) – первично-хроническим бруцеллезом.

Среди обследованных 120 женщин 33,3% были в возрасте 18-29 лет, 40,0% - 30-39 лет и 26,7% - 40-50 лет (табл. 1).

Таблица 1

Распределение обследованных женщин по форме бруцеллеза и возрасту

Клинические формы бруцеллеза	Возрастная группа, лет			Всего
	18-29	30-39	40-50	
Острый	7 (38,9%)	6 (33,3%)	5 (27,8%)	18 (20,0%)
Подострый	8 (36,4%)	10 (45,4%)	4 (18,1%)	22 (24,4%)
Первично-хронические	9 (34,6%)	11 (42,3%)	6 (23,1%)	26 (28,9%)
Вторично-хронические	6 (25,0%)	10 (41,7%)	8 (33,3%)	24 (26,7%)
Итого	30 (26,6%)	37 (26,6%)	23 (26,6%)	90 (100,0%)
Здоровые женщины	10 (33,3%)	12 (40,0%)	8 (26,7%)	30 (100,0%)

Сроки стационарного лечения женщин с бруцеллезом представлены в таблице 2. В основном у больных бруцеллезом острой, подострой и первично-хронической формы сроки госпитализации составляют от 15 до 24 дней, а

вторично-хронической формы бруцеллёза, больные находились в стационаре от 7- 24 дней [12 (46,1%) и 14 (53,8%) соответственно] (табл. 2).

Таблица 2

Длительность стационарного лечения при различных формах бруцеллеза

Клинические формы бруцеллеза	Койко-дни			Всего
	7-14	15-24	25-30	
Острый	1(5,5%)	15 (83,3%)	2 (11,1%)	18 (20,0%)
Подострый	0 (0,0%)	20 (90,9%)	2 (9,1%)	22 (24,4%)
Вторично-хронические	12 (46,1%)	14 (53,8%)	0 (0,0%)	26 (28,9%)
Первично-хронические	5 (20,8%)	11 (45,8%)	8 (33,3%)	24 (26,7%)
Итого	18(20,0%)	22(24,4%)	12(13,3%)	90(100,0%)

Из анализа эпидемиологической анамнеза больных бруцеллезом выяснилось, что основными источниками бруцелл у женщин являются употребления мяса и мясные продукты. а также молоко и молочные продукты (табл. 3).

Таблица 3

Вероятные источники инфицирования женщин при различных формах бруцеллеза

Источник инфекции	Клинические формы бруцеллеза			
	Острый	Подострый	Вторично-хронические	Первично-хронические
Контакт с крупным и мелкими рогатыми скотом	4(22,2%)	5(22,7%)	7(26,9%)	5(20,8%)
Употребление мяса и мясные продукты	6(33,3%)	10(45,5%)	9(34,6%)	12(50,0%)
Молоко и молочный продукты	8(44,5%)	7(31,8%)	10(38,5%)	7(29,2%)
Всего	18(100,0%)	22(100,0%)	26(100,0%)	24(100,0%)

При выполнении данной работы использованы клинико-лабораторные, эпидемиологические, бактериологические, иммунологические, биохимические и статистические методы исследования. При постановке диагноза использовались классификации Рогазы с дополнением К.Д.Джалилова (1988).

### **Клиническая классификация бруцеллёза.**

1. Острая форма (до 2-х месяцев);
2. Подострая форма (2-6 месяцев);
3. Хронические формы: а) первично-хроническая форма (1-3 года и более);  
б) вторично-хроническая форма (3-5 лет и более);
4. Латентные формы: а) первично-латентная форма (6-12 месяцев);  
б) вторично-латентная форма (1-2 года);
5. Резидуальный бруцеллёз (5-15 лет и выше):  
-преимущественное поражение опорно-двигательных органов;  
-поражение нервной системы (центральной и периферической).

### **Фазы (кроме латентной и резидуальной форм):**

1. декомпенсации;
2. субкомпенсации;
3. компенсации.

При поступлении в стационар в первые три дня больным проводилось клинико-лабораторное исследование (бактериологическое, серологическое, иммунологическое, биохимическое и инструментальное), затем назначалось комплексное лечение, включая этиотропную терапию цикловым методом, сочетание двух антибиотиков с интервалом между курсами 5-7 дней с общеукрепляющими, общестимулирующими средствами и физиотерапевтическими процедурами.

Клинико-лабораторные и иммунологические исследования проводились в динамике болезни до назначения этиотропной терапии и после проведения лечения.

В качестве этиотропной терапии применялись на первый курс стрептомицин сульфат (по 0,25г. через 12 часов внутримышечно; т.е. 2 раза в день) в течение 10 дней; с доксициклином (по 0,1г. х 2 раза в день через 12 часов внутрь) течение 10 дней. Затем через интервалом 7-10 дней назначали второй курс терапии канамицин сульфат (по 0,25г. через 12 часов внутримышечно; т.е. 2 раза в день) в течение 10 дней; с левомецетином (по 0,5г. х 4 раза в день через 12 часов внутрь) течение 10 дней. При непереносимости у больных указанных средств, они заменялись другими антибиотиками (гентамицин, абактал, рифампицин и другие в соответствующих дозах и продолжительности введения).

В качестве общестимулирующих и общеукрепляющих средств широко применялись казеин гидролизат, инфезол-40, витамины группы В, С, болеутоляющие, десенсибилизирующие, рассасывающие средства, редко по показаниям назначались кортикостероидные гормоны. Общестимулирующие средства вводились внутривенно 1 или 2 дозы препарата в течение одного курса терапии.

Наряду с общеукрепляющими и этиотропными средствами в период интервала между курсами лечения в отдельных случаях применялись иглорефлексотерапия и физиотерапевтические процедуры. Бактериологическое и серологическое исследования больных осуществлялись по общепринятым методам.

### **Клинико-лабораторные методы исследования**

Кроме общепринятого клинического осмотра больных первично-хроническим бруцеллезом в обязательном порядке осуществлен общий анализ крови, мочи, кала. Также была взята кровь на биохимические исследования – показатели печеночных ферментов, ревмопроба, С-реактивный белок. Кровь на серологические исследования – реакция Райт, РПГА и Хеддельсона.

## **Иммунологические методы исследования**

Показатели клеточного иммунитета у больных изучали путем определения содержания в периферической крови популяций CD3<sup>+</sup> - Т-лимфоцитов, CD20<sup>+</sup>-В-лимфоцитов, субпопуляций CD4<sup>+</sup>-Т-хелперов и CD8<sup>+</sup> - Т - цитотоксических лимфоцитов с вычислением иммунорегуляторного индекса – ИРИ (ИРИ = CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>), а также антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ), специфически сенсibilизированных к тканевым антигенам (ТАГ) печени и оболочки суставной сумки.

Кровь для иммунологических исследований у больных забирались утром натощак, из локтевой вены в пробирки, содержащие 2,0 мл изотонического раствора хлорида натрия и 2-3 капли гепарина. Выделение лимфоцитов из цельной гепаринизированной крови проводили по Воум путем центрифугирования в градиенте плотности фиколл- верографин 1,077 г/мл.

### **Количественная оценка популяций и субпопуляций Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов**

Из общего пула лимфоцитов определение процентного содержания Т-лимфоцитов проводили в реакции непрямого розеткообразования (РНРО) с использованием в качестве иммунореагента человеческие эритроциты 0 (I) группы, на мембраны которых с помощью 3,0%-ного раствора CrCl<sub>3</sub> extempore нагружались моноклональные антитела различных CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и CD20<sup>+</sup>, соответственно выявляемым популяциям и субпопуляциям Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов.

При подсчете учитывали «розетки», состоящие из центрального лимфоцита и прикрепленных к нему двух и более эритроцитов. Проводили подсчет процентного соотношения розеткообразующих лимфоцитов к общему пулу лимфоцитов.

### **2.Выявление антигенсвязывающих лимфоцитов методом реакции непрямого розеткообразования**

Для количественной регистрации антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ),

специфически сенсibilизированных относительно тканевых антигенов (ТА) различных органов использовали реакцию непрямого розеткообразования (РНРО) по методу Ф.Ю.Гариб (1995).

***Сущность метода определения АСЛ к ТА различных органов заключается в следующем:*** при поражении различного генеза какого-либо органа в его клетках происходит нарушение внутриклеточных процессов и развитие дистрофии. Нарастание степени дистрофии обуславливает деструкцию и некроз клеток. Во внутреннюю среду поступают молекулы или фрагменты структурных и функциональных белков, обладающих органной специфичностью. Тканевые белки и молекулы, «чужеродные» для внутренней среды, приобретают статус тканевых антигенов (ТА), запускается иммунная реакция, направленная на их нейтрализацию и элиминацию.

При наличии во внутренней среде ТА органа дифференцируются и циркулируют в крови антигенсвязывающие лимфоциты (АСЛ), способные специфически связывать ТА только данного органа. Уровень АСЛ к ТА отражает интенсивность процессов деструкции и некроза структур в органе: нарастание АСЛ в динамике указывает на повышение, а не уменьшение АСЛ – на угасание интенсивности этих процессов, что позволяет оценить степень поражения органов, а также эффективность проводимой терапии. Ценность метода определения АСЛ к ТА является его высокая чувствительность и специфичность: содержание АСЛ достигает диагностического уровня на ранних стадиях и задолго до проявления клинических признаков поражения органа, что создает возможность раннего прогнозирования риска развития органной недостаточности. Постановка реакции АСЛ с ТА нескольких органов позволяет выявлять полиорганность поражения организма при развитии патологии.

***Принцип метода определения АСЛ к ТА заключается в следующем.*** Сенсibilизированные лимфоциты больного специфически связывают тканевой антиген своими поверхностными рецепторами. В РНРО

используются человеческие эритроциты группы крови 0(I), на мембраны которых с помощью 3,0%-ного раствора  $\text{CrCl}_3$  нагружены тканевые антигены, полученные из ткани органов человека. При инкубации взвести лимфоцитов обследуемого с эритроцитами, нагруженными ТА, происходит образование розетки, состоящей из центрально расположенного лимфоцита и прикрепленных к нему эритроцитов с ТА на мембране. Под микроскопом с иммерсионным объективом производится подсчет процентного соотношения розеткообразующих лимфоцитов к общему пулу лимфоцитов.

Для учета неспецифического взаимодействия лимфоцитов с антигеном параллельно проводится реакция розеткообразования с эритроцитами, нагруженными сывороточными альбумином человека.

#### **Получение органспецифических антигенов из тканей органов (Борисова А.М., Москвина С.Н., 1975)**

Ткань органов, полученных лиц, погибших от случайных травм и взятую не позднее через 4-6 часов после смерти, отмывают от крови и измельчают в гомогенизаторе в 0,3 - 0,5 М Трис-НСI- буфере (рН 7,8 - 8,2) в течение 1,0-1,5 минут при оборотах гомогенизатора 13000- 20000 об/мин. Полученную массу подвергают центрифугированию при 3000 об/мин. Полученную надосадоку, содержащий специфические структурные и функциональные белки ткани (ТА), ресуспендируют в том же объеме буфера и переводят антиген в растворимое состояние путем обработки папаином в соотношении белок 1:85 - 1:25, инкубация фермента с папаином проводят в течение 1 часа при 37<sup>0</sup>С. Затем добавляют 0,05М раствор под ацетата натрия для дезактивации папаина. Реакционную смесь центрифугируют при 37000 об/мин в течение 1 часа. Супернатант собирают, концентрируют и наносят на хроматографическую колонку с сефадексом G-200. Очищенный препарат упаковывают по 1,5-10мл.

### **Нагрузка антиген на эритроциты через CrCl<sub>3</sub>**

Для приготовления эритроцитарного антигенного диагностикума к 0,1 мл 50% осадка эритроцитов человека 0(I) группы добавляют 0,1 мл антигена и 0,1 мл 1,0% раствора CrCl<sub>3</sub>, приготовленный extempore на изотоническом растворе хлорида натрия. Взвесь инкубируется при комнатной температуре, затем 3-хратно отмывается в забуференном растворе изотонического раствора хлорида натрия. Суспензия эритроцитарного диагностикума доводится до 10<sup>6</sup> эритроцитов в 1 мкл. Параллельно аналогичным методом приготавливается контрольный диагностикум с человеческим сывороточным альбумином для учета неспецифического образования розеток.

### **Техника постановка РНРО для выявления АСЛ к ТА**

Взвесь лимфоцитов (0,1 мл 2x10<sup>6</sup> клеток/мл) смешивают с 0,1 мл антигенного (ТА) эритроцитарного диагностикума в соотношении 1: 50. Смесь инкубируется в течение 1 часа при 4<sup>0</sup>С. Образовавшиеся розетки фиксируются добавлением 0,25% раствора глутаральдегида. Смесь центрифугируется и из осадка получают мазки на предметном стекле, мазок окрашивается краской Романовского-Гимза. Процентное содержание розеткообразующих лимфоцитов подсчитывают на мазках под иммерсионной системой микроскопа. Содержание АСЛ в крови больных определяют по разности показателей между розеткообразованием с ТА и сывороточным альбумином.

### **Статистические методы исследования**

Полученные результаты исследования подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2003, включая использование встроенных функций статистической обработки.

Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (σ),

стандартной ошибки среднего ( $m$ ), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию Стьюдента ( $t$ ) с вычислением вероятности ошибки ( $P$ ) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий ( $F$  – критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $P < 0,05$ .

### ГЛАВА 3.1. КЛИНИЧЕСКОЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БРУЦЕЛЛЕЗА У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА

При изучении клинических проявлений у обследованных пациентов нами было установлено, что у подавляющего большинства ( $81,4 \pm 5,9\%$ ) больных острым бруцеллезом заболевание начиналось с повышения температуры. Жалобы на озноб предъявляли  $39,5 \pm 7,5\%$  больных острым бруцеллезом, при хроническом бруцеллезе этот симптом встречался достоверно реже ( $16,1 \pm 3,9\%$ ,  $P < 0,05$ ).

У  $53,5 \pm 7,6\%$  больных острым бруцеллезом температура повышалась выше  $38^{\circ}\text{C}$ , у  $27,9 \pm 6,8\%$  больных она была субфебрильная и у  $18,6 \pm 5,9\%$  пациентов не наблюдалось повышения температуры. В отличие от острого, у большинства больных хроническим бруцеллезом температура была в пределах нормы ( $64,7 \pm 4,7\%$ ,  $P < 0,05$ ).

Продолжительность температурной реакции у больных острой бруцеллезом достоверно отличалась от хронической бруцеллеза ( $P < 0,05$ ). Превалировала продолжительность лихорадки не более 1 месяца, которая наблюдалась у  $85,7 \pm 8,0\%$  температурающих больных с острой формы бруцеллеза. А у  $32,6 \pm 9,5\%$  больных с хроническим бруцеллезом тоже была повышения температура тела.

При изучении состояния паренхиматозных органов было установлено, что у большинства больных острым бруцеллезом наблюдается увеличение лимфоузлов ( $81,4 \pm 5,9\%$ ), печени ( $79,1 \pm 5,3\%$ ), и селезенки ( $27,9 \pm 6,8\%$ ). У больных хроническим бруцеллезом частота выявления этих симптомов была достоверно ниже, чем у больных острым. Так, лимфаденит выявлялся у них в  $64,4 \pm 5,1\%$  ( $P < 0,01$ ).

При оценке состояния опорно-двигательного аппарата было установлено, что более половины больных в острой фазе бруцеллеза предъявляли жалобы на боли в суставах ( $62,3 \pm 7,4\%$ ) и позвоночнике ( $53,5 \pm 7,6\%$ ), гораздо реже наблюдались миалгии ( $9,3 \pm 4,4\%$ ). У  $39,5 \pm 7,5\%$  больных были выявлены

реактивные артриты. Несмотря на наличие болевого синдрома, рентгенологически остеохондроз был подтвержден лишь у  $30,2 \pm 7,0\%$  больных, артрозы у  $4,7 \pm 3,2\%$  больных, а внесуставные поражения были выявлены только у  $18,6 \pm 5,9\%$  больных в виде синовитов и у  $6,9 \pm 3,9\%$  в виде бурситов наиболее функционально нагруженных голеностопных суставов.

У больных хроническим бруцеллезом в два раза чаще, чем у больных острым, отмечались жалобы, связанные с поражением опорно-двигательного аппарата. Так, боли в суставах наблюдались у  $90,8 \pm 3,1\%$  ( $P < 0,05$ ), а боли в позвоночнике у  $87,4 \pm 3,6\%$  ( $P < 0,05$ ) больных. Частота миалгий у больных хроническим бруцеллезом достоверно не отличалась от больных острым и наблюдалась у  $17,2 \pm 4,0\%$  больных. В отличие от острого при хроническом бруцеллезе поражение локомоторного аппарата становилось более грубым. Так, если боли в суставах у больных острым бруцеллезом были связаны с артритами, то при хроническом бруцеллезе у  $73,6 \pm 4,7\%$  больных суставной синдром был обусловлен развитием артрозов, подтвержденных рентгенологически. В таком же проценте случаев у больных хроническим бруцеллезом выявлялся поясничный и грудной остеохондроз. В то же время частота распространения вне суставных поражений при хроническом бруцеллезе достоверно отличалась от острого ( $P \geq 0,05$ ). У больных с хроническим бруцеллезом синовиты наблюдались у  $33,3 \pm 5,1\%$ , бурситы у  $9,2 \pm 3,1\%$  больных.

Жалобами со стороны вегетативной нервной системы в группе больных острым бруцеллезом были слабость ( $93,0 \pm 3,9\%$ ) и потливость ( $82,1 \pm 6,8\%$ ). Потливость была различной интенсивности - от дистального гипергидроза ладоней и стоп у  $87,1 \pm 6,0\%$  больных до профузного потоотделения у  $42,9 \pm 6,0\%$ . У части пациентов были отмечены астено-вегетативные проявления, которые характеризовались болями в области сердца -  $4,7 \pm 3,2\%$  больных, головной болью -  $37,2 \pm 7,4\%$ , нарушением работоспособности -  $20,9 \pm 6,2\%$ . Вегетососудистая дистония по гипотоническому типу наблюдалась

у  $18,6 \pm 5,9\%$  больных острым бруцеллезом, а по гипертоническому у  $6,9 \pm 3,9\%$  больных.

У больных хроническим бруцеллезом по сравнению с острым, жалобы на слабость ( $82,3 \pm 4,1\%$ ) и потливость ( $70,1 \pm 4,9\%$ ) встречались с одинаковой частотой. Такая же закономерность наблюдалась и в частоте возникновения вегетососудистой дистонии по гипертоническому ( $11,5 \pm 3,4\%$ ) и гипотоническому типу ( $24,1 \pm 4,5\%$ ). В то же время, у больных хроническим бруцеллезом достоверно чаще наблюдались жалобы на боли в области сердца ( $25,3 \pm 4,6\%$ ), и на головную боль ( $62,1 \pm 5,1\%$ ).

Поражение мочеполовой системы в группе больных острым бруцеллезом было выявлено в  $6,9 \pm 3,9\%$  случаев. У больных хроническим бруцеллезом поражение уrogenитальной системы характеризовалось нарушением менструальной функции в  $10,3 \pm 3,3\%$  случаев, метроэндометритами в  $3,4 \pm 1,9\%$ .

Анализ клинических проявлений бруцеллезной инфекции показал, что в настоящее время бруцеллез протекает в более легкой форме по сравнению с данными прошлых лет. Сравнение клинической картины бруцеллеза при различных формах болезни показал, что общая слабость больше характерна по подострому бруцеллезу, а увеличение селезенки и печени чаще встречается при подострой форме, чем при хронических формах бруцеллеза у женщин. Тем не менее больше половины женщин с бруцеллезом отмечали общую слабость, лихорадку и озноб, имели лимфаденопатию, гепато- и спленомегалию. Импульсивная внезапная острая головная боль, артралгия, потливость и бессонница также были частыми проявлениями бруцеллеза с частотой 40-50% при подострой формы бруцеллеза, которые были достоверной разницы их частоты между группами клинических форм бруцеллеза у женщин ( $P < 0,05$ ), (табл. 4).

Таблица 4

## Клинические проявления бруцеллеза при поступлении в стационар

Жалобы при поступлении	Клинические формы бруцеллёза				P< 0,05 P <sub>1</sub> - P <sub>4</sub>
	Острый, n=18, P <sub>1</sub>	Подострый, n=22, P <sub>2</sub>	Первично - хронический, n=26, P <sub>3</sub>	Вторично - хронический, n=24, P <sub>4</sub>	
Общая слабость	17(94,4±4,2)	22(100,0±0,0)	20 (76,9±2,8)	18(75,0±3,2)	< 0,05
Артралгия	8(44,4±3,1)	18(81,8±3,2)*	15(57,7±1,9)	12(50,0±2,8)	> 0,05
Лихорадка	18(100,0±0,0)	20(90,9±5,2)	10(38,5±1,5)	9 (37,5±1,7)	< 0,05
Озноб	16(88,8±2,5)	15(68,2±2,8)*	9(34,6±1,4)	4(16,7±1,5)**	< 0,05
Потливость	18(100,0±0,0)	21(95,4±5,3)	22(84,6±3,2)	19 (79,2±3,5)	< 0,05
Головная Боль	17 (94,4±4,2)	20(90,9±5,2)	17(65,4±2,1)	11(45,8±2,3)**	< 0,05
Боли в Сердце	10(55,5±2,8)	9(40,9±3,3)	10(38,5±1,5)	8(33,3±1,6)	>0,05
Нарушения Сна	12(66,6±2,5)	11(50,0±3,5)	16(61,5±1,8)	12(50,0±2,8)	>0,05
Гепатомегалия	10 (55,5±2,8)	17(77,3±3,1)*	5(19,2±1,7)	2(8,3±0,9)**	< 0,05
Спленомегалия	5(27,8±1,9)	7(31,8±1,3)	4(15,4±1,6)	1(4,2±0,8)**	< 0,05
Лимфаденопатия	18(100,0±0,0)	22(100,0±0,0)	12(46,1±1,9)	10(41,7±2,2)	< 0,05
Миалгия	7(38,9±2,7)	14(63,6±2,6)*	18(69,2±2,3)	16(66,7±3,1)	< 0,05
Синовиты	6 (33,3±3,2)	19(86,4±3,8)*	17(65,4±2,1)	12(50,0±2,8)	>0,05
Бурситы	12(66,6±2,5)	10(45,4±2,9)*	14(53,8±1,8)	8(33,3±1,6)**	< 0,05
Артрозы	1(5,5±1,2)	2(19,1±1,2)*	12(46,1±1,9)	10(41,7±2,2)	< 0,05
Артриты	5(27,8±1,9)	12(54,5±2,4)*	14(53,8±1,8)	8(33,3±1,6)**	>0,05
Остеохондрозы	4 (22,2±1,7)	7(31,8±1,3)	16(61,5±1,8)	10(41,7±2,2)**	>0,05
Боли в суставах	7(38,9±2,7)	18(81,8±2,7)*	19(73,1±2,5)	15(62,5±3,0)	<0,05
Порожение моче-половой системы	6 (33,3±3,2)	13(59,1±2,1)*	5(19,2±1,7)	2(8,3±0,9)**	< 0,05

Вегето-сосудистая дистония	16(88,8±4,6)	20(90,9±3,5)	18(69,2±2,3)	15(62,5±3,0)	< 0,05
Нарушение менструальную цикл	10 (55,5±2,8)	19(86,4±3,3)*	21(80,8±3,9)	12(50,0±2,8)**	>0,05
Эндометрит	5(27,8±1,9)	6 (27,3±2,2)	12(46,1±1,9)	8(33,3±1,6)**	>0,05

Примечание: P<sub>1</sub> - P<sub>4</sub> – разница клиническое проявление острой формы от подострой формы бруцеллёза

\*- P<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> – разница клиническое проявление острой формы от вторично-хронической формы бруцеллёза

\*\* - P<sub>3</sub> - P<sub>4</sub> – разница клиническое проявление первично-хронической формы от вторично-хронической формы бруцеллёза

Клинические проявления женщин больных бруцеллеза при поступление в стационар приведены в таблице 4. У женщин фертильного возраста клиника бруцеллеза протекали с различными клиническими формами, которые отличались друг друга по симптомами. Для сравнения клиники острой формы с вторично-хронической формы болезни выяснилась, что общая слабость, лихорадка, озноб, потливость, головные боли, бессоница, лимфаденопатия, гепатомегалия, спленомегалия, миалгия, бурситы, артрозы, боли в суставах, поражение мочеполовой системы, вегетососудистая дистония встречались при вторично-хронической формы бруцеллёза достоверно чаще (P < 0,05).

При сравнительном изучения клинические симптомы у женщин при острых и подострых форм больных бруцеллёзом обнаружено, что подостром бруцеллеза нижеследующие симптомы: артралгия, озноб, гепатомегалия, миалгия, синовиты, бурситы, артрозы, артриты, боли в суставах, поражение мочеполовой системы, нарушение менструального цикла достоверно встречались чаще (P < 0,05).

Таким образом, больные женщин фертильного возраста чаще болеют первично - хронические формы. Из острых форм, самое тяжелее протекает подострой форм бруцеллёза, где выражено проявляется все клинические симптомы бруцеллёза.

## ГЛАВА 3.2. ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТНАЯ СТРУКТУРА И СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Анализ клинических проявлений бруцеллезной инфекции показал, что в настоящее время бруцеллез протекает в более легкой форме по сравнению с данными прошлых лет. Сравнение клинической картины бруцеллеза при различных формах болезни показал, что общая слабость больше характерна подострому бруцеллезу, а увеличение селезенки и печени реже встречается при подострой форме, чем при других клинических формах бруцеллеза у женщин. Тем не менее больше половины женщин с бруцеллезом отмечали общую слабость, лихорадку и озноб, имели лимфаденопатию, гепато- и спленомегалию. Краниалгия, артралгия, потливость и инсомния также были частыми проявлениями бруцеллеза с частотой 40-50%, но достоверной разницы их частоты между группами клинических форм бруцеллеза у женщин не обнаружено.

Таблица 5

Сопутствующие заболевания у обследованных больных с хроническим бруцеллезом

№	Название болезни	Количество больных, %
1.	Анемия	10 (12,9%)
2.	Артериальная гипертензия	1 (1,3%)
3.	Дисбактериоз кишечника	7 (9,1%)
4.	Лямблиоз кишечника	10 (12,9%)
5.	Полиартрит	7 (9,1%)
6.	Миома матки	6 (7,8%)
7.	Остеохондроз	7 (9,1%)
8.	Токсоплазмоз	2 (2,6%)
9.	Хронический бронхит	5 (6,5%)
10.	Хронический гастрит	6 (7,8%)
11.	Хронический гепатит	7 (9,1%)
12.	Хронический тонзиллит	5 (6,5%)
13.	Хронический пиелонефрит	9 (11,7%)
14.	Ишемическая болезнь сердца	1 (1,3%)
15.	Язвенная болезнь желудка	3 (3,9%)

Примечание: в скобках – процент по отношению к общему количеству больных.

Как видно из таблицы 5, больные с бруцеллезом в основном страдают анемией - 12,9%, а также лямблиозом кишечника и хроническим холециститом – 12,9%; 9,1 % больных страдают дисбактериозом кишечника и 11,7% случаев хроническим пиелонефритом. Сопутствующие патологии способствовали частому обострению первично-хронического бруцеллеза у этих больных.

Анализ историй болезни наблюдавших больных бруцеллезом показало, что они страдают различными сопутствующими заболеваниями. Больные с первично-хроническим бруцеллезом в основном страдают анемией – 10 (12,9%), а также лямблиоз кишечника и хроническим холециститом. У 7 (9,1%) больных с первично-хроническим бруцеллезом страдает дисбактериоз кишечника. У 9 (11,7%) больных помимо основного страдают заболеваниями с хронической пиелонефритом. В некоторых случаях анамнестическое не было возможности установить, что эти сопутствующие заболевания как осложнения или самостоятельные болезни, которые протекают параллельно с основным болезням (полиартрит, остеохондроз и т.др.). Гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца было у 1 (1,3%) больного с первично-хроническим бруцеллезом. Больные с миомой матки и хроническим гепатитом страдали на фоне первично-хронического бруцеллеза 6 (7,8%) и 7(9,1%) соответственно). Многие больные в прошлом перенесли различные заболевания: с хронический тонзиллит 6 (7,8%), язвенная болезнь желудка 3(3,9%), хронический бронхит 5 (6,5%), хронический гастрит 6 (7,8%) и токсоплазмоз 2 (2,6%).

До поступления в стационар продолжительность течения бруцеллеза была различной и составляла: у 38,0% больных до 1 месяца, у 28,0% больных от 1 до 4 месяцев, у 8,0% больных от 5 месяцев до 1 года, у 14,0% больных от 1 до 3-х лет, у 12,0% от 3 до 5 лет.

При тщательном сборе анамнеза было установлено, что у подавляющего большинства больных (60,0%) заболевание начиналось

постепенно в виде субфебрильной температуры, общей слабости, ломоты во всех суставах.

При поступлении в стационар больные предъявляли различные жалобы: на головные боли (38,0%), плохой аппетит (36,0%), недомогание (18,0%), незначительная повышение температуры тела (36,0%), слабость (72,0%), потливость (44,0%), боли в суставах и мышцах конечностей (78,0%), в области поясницы (56,0%). Выраженность инфекционного процесса в стационаре у больных представлена была в фазе субкомпенсации - 92,0% и декомпенсации - 8,0%.

Температурная реакция у больных с хроническим бруцеллезом в 34% случаев отмечена субфебрильного типа и лишь у 66,0% случаев была в пределах нормы.

При объективном обследовании больных кожные покровы были влажными (72,0%), видимые слизистые бледно-розового цвета (80,0%). На коже и видимых слизистых элементов сыпи и кровоизлияний не обнаружено. Периферические лимфоузлы были увеличены в различной степени. Так, например, паховые лимфоузлы увеличены были в 78,0%, подмышечные - в 70,0%, подчелюстные – в 16, 0% случаев. Лимфоузлы при пальпации были подвижные и безболезненные. Обследование больных по органам и системам выявило различные изменения. Так, например, со стороны сердечно-сосудистой системы отмечалась тахикардия (38,0%) и брадикардия (34,0%), тоны сердца у 80,0 % больных были приглушены, артериальное давление было пониженным у 50,0%, нормальным – у 36,0% и повышенным у 14,0% больных. Со стороны органов пищеварения отмечались обложенность языка у 46,0% больных, болезненность живота в области эпигастрия у 12,0%, увеличение печени у 78,0% и селезенки – у 18,0% больных.

Печень пальпировалась по краю реберной дуги – в 15,4% случаев, выступала из-под края реберной дуги на 1-2см - в 64,1%, 3-4см – в 20,5 случаев, чувствительна при пальпации в 5,1% случаев.

Селезенка была увеличена в размерах у 18,0% больных, которая выступала из-под края реберной дуги в 77,9%, в том числе на 2-3 см – в 22,2% случаев, болезненна у 11,1% больных. У мужчин со стороны половых органов изменения обнаруживались в виде орхита и орхоэпидидимита в 4,0% случаев, а у женщин отмечалось нарушение менструального цикла (12,0%), преждевременные роды (10,0%) и выкидыши.

У обследованных нами больных наблюдались поражения нервной системы в виде неврита (8,0%), ишиорадикулита (10,0%), плексита (18,0%), радикулитов (28,0%) и полиневрита (40,0%).

При первично-хроническом бруцеллезе представляют интерес поражения органов опорно-двигательной системы, которые выражались в виде артритов плечевых (40,0%), локтевых (22,0%), тазобедренных (14,0%), коленных (36,0%), лучезапястных (12,0%), голеностопных (14,0%) и мелких суставов (16,0%), а также наличие бурситов (64,0%) и миозитов (48,0%).

В периферической крови в  $28,0 \pm 6,3\%$  отмечались гипохромная анемия, лейкопения в  $38,0 \pm 4,6\%$ , нейтропения в  $94,0 \pm 3,3\%$ , эозинопения в  $86,0 \pm 4,8\%$ , лимфопения в  $92,0 \pm 3,7\%$ , ускорение СОЭ в  $26,0 \pm 6,1\%$ .

Серологические реакции выпадали чаще серопозитивными. Так, например, реакция Хеддельсона была положительной и резко положительной в  $96,0 \pm 2,7\%$ , РПГА в  $46,0 \pm 0,7\%$ , ИФА -  $92,0 \pm 3,7\%$ . Показатели реакции Райт были положительными лишь у  $42,0 \pm 6,9\%$  больных. Внутрикожная проба Бюрне была положительными в  $46,0 \pm 7,0\%$  случаев. Среднегеометрический титр реакции Райта составил 1:102,4; РПГА - 1:149,1 и ИФА – 1:899,9. Бактериологическое исследование крови больных в  $16,0 \pm 5,2$  случаев обнаружило рост культур бруцелл мелитензис.

Немного иначе выражены изменения клеточного звена иммунитета у больных первично-хронической формой бруцеллеза. Например, по сравнению с острым бруцеллезом, дефицит относительное количества Т-

лимфоцитов, субпопуляции Т-хелперов и Т-супрессоров оставались сниженными.

Результаты низкого титра специфических антител у больных первично-хроническим бруцеллезом, в отличие от предыдущих форм болезни, также может быть и относительно высокое на фоне других форм, содержание у них Т-супрессоров.

Таким образом, клиника первично-хронического бруцеллеза характеризуется относительно доброкачественным и легким течением заболевания по сравнению с вторично-хронической формой бруцеллеза, что выражалось меньшей активностью инфекционного процесса и поражения отдельных органов и систем больного.

### ГЛАВА 3.3. РАЗРАБОТАТЬ АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ У БОЛЬНЫХ ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ БРУЦЕЛЛЕЗА

Во многих странах Азии актуальность проблемы бруцеллеза имеет стойкую тенденцию к возрастанию. Не является исключением и Республика Узбекистан, где бруцеллез, особенно его хронические формы занимают видное место в краевой патологии (1,8).

У женщин репродуктивного возраста хронические формы бруцеллеза порождают серьезные гинекологические и акушерские проблемы как расстройства овариально-менструального цикла (аменорея, гипоменорея, олигоменорея), нарушения генеративной функции (самопроизвольные выкидыши, преждевременные или патологические роды, длительное бесплодие) и другие. Беременность у женщин с первично-хронической и вторично-хронической формами бруцеллеза протекает с выраженной акушерской патологией: наличием гестоза, гидроамниона, плацентита, гипотрофией плода (6,8).

Бруцеллезная инфекция, особенно хронические её формы сопряжены с формированием вторичных иммунодефицитных состояний: наблюдаются снижение содержания и угнетение функции Т-лимфоцитов, коррелирующие с тяжестью заболевания (1,2,5,10). Наличие хронического инфекционно-воспалительного процесса бруцеллезной этиологии, низкая эффективность усиливающей иммунодепрессию антибиотикотерапия служат показанием к применению в лечении бруцеллеза иммуномодуляторов. Антибиотики убивают микроб или понижают его функциональную активность, а иммуномодуляторы повышают функциональную активность фагоцитарных клеток, за счет чего достигается более эффективное освобождение организма от возбудителя. Сказанное диктует необходимость поиска и клинического апробирования новых методов иммунокоррекции при хронических формах бруцеллеза особенно у женщин репродуктивного возраста (4,7,9).

Показатели клеточного иммунитета у пациентов изучали путем определения содержания в периферической крови популяций CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов, CD20<sup>+</sup>-В-лимфоцитов, субпопуляций CD4<sup>+</sup>-Т-хелперов и CD8<sup>+</sup>-Т-цитотоксических лимфоцитов осуществляли методом Ф. Ю. Гариб и М.В. Заляливой (1991).

Определение количественного содержания в периферической крови у больных популяций CD3<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> лимфоцитов с вычислением ИРИ (соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры) проводили с применением моноклональных антител производства НИИ Иммунологии Российской Федерации (Москва). Определение субпопуляций лимфоцитов с использованием моноклональных антител проводили по методу Гариб Ф.Ю. с соавторами (3). Реакцию считали положительной при образовании розеток с тремя и более эритроцитами.

У всех обследуемых в периферической крови определяли процентное содержание антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ), специфически сенсibilизированных относительно тканевых антигенов (ТАГ) мозга, яичника и эндометрия, а также оболочек суставной сумки. Статистическую обработку цифрового материала с вычислением величин средней арифметической, среднего квадратичного отклонения, а также достоверности различий осуществляли с применением компьютерной программы ХР - 2003. Различия признавались достоверными при  $p < 0,05$ .

Состав периферической крови и показатели сероаллергических реакций при первично-хроническом бруцеллезе по сравнению с вторично-хронической формой были изменены в меньшей степени. Восстановления содержания Т-лимфоцитов и Т-хелперов при первично-хроническом бруцеллезе в динамике развития инфекционного процесса способствует низкой иммунологической защите организма и необходимости в связи с этим применения в данной группе больных иммунокорректирующей терапии.

Анализ репродуктивной функции показал, что одну и более беременностей имели 90% больных, роды в анамнезе установлены у 40 женщин, аборт – 60%, среди которых 40% составили самопроизвольные выкидыши. От нежелательной беременности предохранялись 32 женщины среди которых 63,3% использовали внутриматочную контрацепцию, 10% спермициды (фарматекс). При чем во всех наблюдениях длительность применения ВМС не превышала трех лет. Среди перенесенных гинекологических заболеваний преобладали воспалительные заболевания матки и /или ее придатков. Из них воспалительные процессы придатков матки отмечены в 8% наблюдениях, эндометриты после родов и абортов -5 (8,9%), кольпиты – 20 (35,7%), первичное бесплодие -1(1,7%). Менструальная функция в момент осмотра была регулярной у 42 пациенток (75%), почти у всех отмечена гиперполименореи после заражения бруцеллезом.

Результаты изучения показателей клеточного иммунитета позволили выявить, что при хроническом бруцеллезе у женщин репродуктивного возраста имеет место вторичный иммунодефицит, характеризующийся выраженной Т-лимфопенией, В-лимфопенией а также существенным снижением содержания в периферической крови CD4<sup>+</sup>- субпопуляции Т-лимфоцитов. Следствием диссоциации в степени снижения содержания CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>- Т-лимфоцитов является понижение ИРИ (соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) до значений 1,13 (↓ИС=1,33), что указывает на супрессию системы иммунитета у данного контингента пациенток (P< 0,05).

У пациенток после курса традиционной терапии в показателях содержания в крови CD3<sup>+</sup>- и CD20<sup>+</sup>- популяций, CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-субпопуляций лимфоцитов, а также ИРИ значимых сдвигов относительно показателей до лечения выявлено не было – вторичный иммунодефицит и супрессия системы иммунитета сохранялись.

После лечения с включением в комплексную терапию иммуномодулин у пациенток с хроническим бруцеллезом особо значимых сдвигов в показателях

клеточного иммунитета, отличных от таковых в группе традиционной терапии, не было выявлено. То есть, после курса комплексной терапии у пациенток также сохранялись выраженный вторичный иммунодефицит и супрессия системы иммунитета. Включение в комплексную терапию иммуномодулина не способствовало значимой индукции положительного эффекта традиционной антибактериальной и общеукрепляющей терапии на систему иммунитета, а также на процессы воспаления в эндометрии, яичниках и суставной сумке при хроническом бруцеллезе у женщин репродуктивного возраста.

Таблица 6

Динамика содержания Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) в крови больных различными клиническими формами бруцеллеза в относительных показателях

№	Клинические формы болезни	Количество больных (n)	Т-лимфоцитов (CD3 <sup>+</sup> в %)		Достоверные различия клинической формы в динамике (P)
			до лечения (M ± m)	после лечения (M ± m)	
1.	Здоровые лица (контрольная группа)	30	63,9 ± 0,9		-
2.	Острая	18	40,7 ± 0,8*	55,0 ± 1,4*	< 0,05
3.	Вторично-хроническая	24	44,8 ± 0,8*	53,1 ± 1,0*	< 0,05
4.	Первично-хроническая	26	46,9 ± 1,0*	51,8 ± 0,5*	< 0,05

Из таблицы 6 видно, что динамика содержания Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) в крови у больных различными клиническими формами бруцеллеза в относительных показателях значение после лечение достоверное отличается по сравнению до лечения пациенток (P < 0,05). Эти данные в относительных показателях были близкие у здоровых лиц ( контрольная группа), (P < 0,05).

Таблица 7

Динамика содержания Т- супрессоров (CD8<sup>+</sup> цитотоксических лимфоцитов) в крови больных различными клиническими формами бруцеллеза в относительных показателях

№	Клинические формы болезни	Количество больных (n)	CD8 <sup>+</sup> цитотоксических лимфоцитов (в %)		Достоверные различия клинической формы в динамике (P)
			до лечения (M ± m)	после лечения (M ± m)	
1.	Здоровые лица (контрольная группа)	30	18,9 ± 0,7		-
2.	Острая	18	14,7 ± 0,9	17,2 ± 0,6*	< 0,05
3.	Вторично-хроническая	24	15,8 ± 0,8	18,4 ± 1,0*	< 0,05
4.	Первично-хроническая	26	17,9 ± 1,0	19,8 ± 0,7*	< 0,05

Примечание: P – достоверность различий до и после лечения.

\* – достоверность различий до и после лечения с контрольной группы

Из таблицы 7 видно, что динамика содержания Т- супрессоров (CD8<sup>+</sup> цитотоксических лимфоцитов) в крови у больных различными клиническими формами бруцеллеза в относительных показателях значение после лечение достоверное отличается по сравнению до лечения пациенток (P < 0,05). Эти данные в относительных показателях были близкие у здоровых лиц (контрольная группа), (P < 0,05).

Таблица 8

Динамика содержания Т- хелперов (CD4<sup>+</sup>) в крови больных различными клиническими формами бруцеллеза в относительных показателях

№	Клинические формы болезни	Количество больных (n)	Т- хелперов (CD4 <sup>+</sup> ) (в %)		Достоверные различия клинической формы в динамике
			после лечения (M ± m)	до лечения (M ± m)	

					(P)
1.	Здоровые лица (контрольная группа)	30	32,0 ± 0,8		-
2.	Острая	18	19,0 ± 0,7*	28,4 ± 1,2*	< 0,05
3.	Вторично-хроническая	24	20,2 ± 0,7*	27,8 ± 1,1*	< 0,05
4.	Первично-хроническая	26	22,1 ± 1,0*	26,9 ± 0,9*	< 0,05

Примечание: P – достоверность различий до и после лечения.

\*– достоверность различий до и после лечения с контрольной группы.

Как видно из таблицы 8 у больных после лечения динамика содержания относительных показателей Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), Т- супрессоров (CD8<sup>+</sup> цитотоксических лимфоцитов), Т- хелперов (CD4<sup>+</sup>) в крови больных различными клиническими формами бруцеллеза по сравнению до лечения отмечались достоверные различия (P < 0,05). Однако в абсолютном числе эти показатели не были достоверно различны (P < 0,05).

Реинфекция бруцеллеза регистрируется ежегодно в 5-10% учитываемых больных с впервые установленным диагнозом в республике и часто протекает по типу первично-хронической формы. Подтверждено, что реинфекция бруцеллеза является обратной стороной иммунитета, обусловленная полиморфным проявлением, укороченным течением и быстрым формированием хронических форм заболевания с переходом в инвалидность. У больных с первично-хронической формой бруцеллеза при реинфекции болезнь в 3,7 раза протекает тяжелее в виде декомпенсации инфекционного процесса, по сравнению с аналогичной формой заболевания у впервые заболевших бруцеллезом. В связи с чем клиника первично-хронического бруцеллеза при повторном заболевании отличается более глубокими поражениями органов ретикулоэндотелиальной системы,

кровообращения, опорно-двигательной, нервной, половой систем и частыми отрицательным или слабо положительными результатами серологических реакций. Последнее обстоятельство, по-видимому, обуславливает отягощенное течение и неблагоприятный исход заболевания.

Таблица 9.

Динамика содержания В- лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) в крови больных различными клиническими формами бруцеллеза в относительных показателях

№	Клинические формы болезни	Количество больных (n)	В - лимфоцитов (CD20 <sup>+</sup> ) (в %)		Достоверные различия клинической формы в динамике (P)
			после лечения (M ± m)	до лечения (M ± m)	
1.	Здоровые лица (контрольная группа)	20	26,3 ± 0,6		-
2.	Острая	25	20,9 ± 0,9	25,4 ± 0,7*	< 0,05
3.	Вторично-хроническая	30	20,1 ± 0,7	25,2 ± 1,1*	< 0,05
4.	Первично-хроническая	30	19,9 ± 1,0	23,5 ± 1,0*	< 0,05

Примечание: P – достоверность различий до и после лечения.

\*– достоверность различий до и после лечения с контрольной группы

Из таблицы 9 видно, что динамика содержания В- лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) в крови у больных различными клиническими формами бруцеллеза в относительных показателях значение после лечение достоверное отличается по сравнению до лечения пациенток (P< 0,05). Эти данные в относительных показателях были близкие у здоровых лиц (контрольная группа), (P< 0,05).

Анализ клинических проявлений бруцеллезной инфекции показал, что в настоящее время бруцеллез протекает в более легкой форме по сравнению с данными прошлых лет. Сравнение клинической картины бруцеллеза при раз

личных формах болезни показал, что общая слабость больше характерна при остром бруцеллезе, а увеличение селезенки и печени реже встречается при подострой форме, чем при других клинических формах бруцеллеза у женщин. Тем не менее больше половины женщин с бруцеллезом отмечали общую слабость, лихорадку и озноб, имели лимфаденопатию, гепато- и спленомегалию. Головные боли, артралгия, потливость и бессоница также были частыми проявлениями бруцеллеза с частотой 40-50%, но достоверной разницы их частоты между группами клинических форм бруцеллеза у женщин не обнаружено ( $P \geq 0,05$ ).

В общем анализе крови обследованных женщин обращают на себя внимание, некоторое снижение уровня гемоглобина и повышение числа лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) по сравнению с показателями здоровых женщин ( $P \leq 0,05$ ).

Остальные показатели общего анализа крови у больных женщин бруцеллезом особо не отличались от контрольной группы (таб.10).

Таблица 10

Средние показатели общего анализа крови у больных бруцеллезом и здоровых женщин

Данные	Группа		$P \leq 0,05$
	Контроль	Больные	
Гемоглобин, г/л	126,3	119,5	$\leq 0,05$
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,1	4,2	$\geq 0,05$
Скорость оседания эритроцитов, мм/час	3,5	15,0	$\leq 0,05$
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	5,8	7,4	$\leq 0,05$
Эозинофилы, %	2,5	1,8	$\geq 0,05$
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1,9	1,9	$\geq 0,05$
Сегментоядерные нейтрофилы, %	57,6	60,3	$\geq 0,05$
Лимфоциты, %	31,6	31,0	$\geq 0,05$
Моноциты, %	6,5	5,1	$\geq 0,05$

Сравнение общего анализа мочи у наблюдаемых больных и у здоровых женщин показал, что у больных бруцеллезом число лейкоцитов в моче существенно выше, чем в норме (табл. 11).

Таблица 11

Средние показатели общего анализа мочи у больных бруцеллезом  
и здоровых женщин

Показатель	Группа		P ≤ 0,05
	Контроль	Больные	
Удельный вес мочи	1017,5	1019,1	≥ 0,05
Белок, г/л	0,02	0,06	≥ 0,05
Лейкоциты, в поле зрения	2,2	9,4	≤ 0,05
Эритроциты, в поле зрения	0,0	0,2	≥ 0,05

Результаты серологических исследований показали, что у обследованных больных женщин бруцеллезом в 97,8% случаев реакция Хеддельсона была положительной (табл.12).

Следовательно, реакции агглютинации на стекле (реакция Хеддельсона) высокочувствительна и широко применяется при скрининге большого числа людей, что обусловлено ее простотой выполнения.

Таблица 12

Результаты пластинчатой реакции агглютинации Хеддльсона  
у больных бруцеллезом и здоровых женщин

Реакция Хеддльсона	Группа, n (%)		P ≤ 0,05
	Контроль	Больные бруцеллезом	
Отрицательная	30 (100,0%)	2 (2,2%)	≤ 0,05
Положительная	0 (0,0%)	88 (97,8%)	≤ 0,05

У 83 (92,2%) больных женщин бруцеллезом была реакция Райт положительная. При диагностической оценке высокие титры (>1:400) реакции Райта свидетельствовали о резко положительных результатах у 55 (61,1%) больных, а у 28 (31,1%) больных – реакция агглютинации была

положительной. При этом у 7(7,8%) больных женщины с бруцеллезом реакция Райт была отрицательной (табл. 13).

Таблица 13

Результаты реакции агглютинации Райта в группе здоровых и больных бруцеллезом женщин

Реакция Райта	Группа, n (%)		P ≤ 0,05
	Контроль	Больные бруцеллезом	
0	30 (100,0%)	7(7,8%)	≤ 0,05
1:200	0	28 (31,1%)	≤ 0,05
1:400	0	45(50,0%)	≤ 0,05
1:800	0	10 (11,1%)	≤ 0,05

Таким образом у женщин фертильного возраста при заражение бруцеллёзной инфекции отмечается вторично-иммунодефицитное состояние по клеточному типу. По показателю динамику содержание В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) в крови больных различными клиническими формами бруцеллеза в относительных показателях менее страдает и после лечение содержание В - лимфоцитов в крови почти доходить до нормы, разница между ними незначительная (P ≥ 0,05).

В общем анализе крови обследованных женщин обращают на себя внимание, некоторое снижение уровня гемоглобина и повышение числа лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) по сравнению с показателями здоровых женщин (P ≤ 0,05).

Остальные показатели общего анализа крови у больных женщин бруцеллёзом особо не отличались от контрольной группы (P ≥ 0,05).

Сравнение общего анализа мочи у наблюдаемых больных и у здоровых женщин показал, что у больных бруцеллезом число лейкоцитов в моче существенно выше, чем в норме (P ≤ 0,05).

Результаты серологических исследований показали, что у обследованных больных женщин бруцеллезом в 97,8% случаев реакция Хеддельсона была положительной.

У 83 (92,2%) больных женщин бруцеллезом была реакция Райт положительная. При диагностической оценке высокие титры ( $>1:400$ ) реакции Райта свидетельствовали о резко положительных результатах у 55 (61,1%) больных, а у 28 (31,1%) больных – реакция агглютинации была положительной. При этом у 7 (7,8%) больных женщины с бруцеллезом реакция Райт была отрицательной, то есть эти больные были серонегативное (у них имеется клинические картины, однако нет положительных результатов при серологическим исследований).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бруцеллез остается одной из наиболее распространенных инфекций в группе особо опасных зоонозов, имеющих значительный удельный вес в инфекционной патологии человека. Эпидемиологическая обстановка по бруцеллезу в Российской Федерации в течение длительного времени остается неблагоприятной и определяется наличием сохраняющихся эпизоотий бруцеллеза среди сельскохозяйственных животных – мелкого и крупного рогатого скота, являющихся основными источниками возбудителя бруцеллеза для людей. В структуре заболеваемости около 50% заболевших бруцеллезом людей приходится на Северо-Кавказский регион. Ставропольский край относится к числу наиболее неблагоприятных субъектов Российской Федерации с превышением среднероссийского показателя заболеваемости бруцеллезом почти в 8 раз. Социально-экономическая значимость проблемы бруцеллеза определяется особенностями течения данной инфекции с частым развитием хронических форм, зачастую приводящих к длительной потере трудоспособности, а иногда и к инвалидности. Основным поражаемым контингентом является трудоспособное население, что связано как с профессиональными факторами, так и с социальными причинами. Бруцеллез по-прежнему занимает первое место среди профессиональных заболеваний инфекционной. Например: в Ставропольском крае в структуре профессиональной патологии бруцеллез составляет около 90%, при этом преобладает резидуальная форма заболевания с преимущественным поражением костно-суставной системы [24,39]. Утрата трудоспособности или инвалидность определяют социально-экономическую значимость и актуальность этой инфекции. Остается проблемой ранняя диагностика и выявление бруцеллеза у людей, которая во многом определяется сокращением лабораторного скрининга на бруцеллез людей, профессионально связанных с риском заражения бруцеллезом, а также увеличением доли заболевших, не связанных с общественным

животноводством [44, 47, 53, 68]. В то же время своевременно поставленный диагноз, а также адекватная терапия позволят избежать хронизации инфекции и стойкой утраты трудоспособности [68].

Клиническая картина и течение инфекционных заболеваний не стабильны и со временем и различным изменениям, которые зависят и от изменчивости возбудителя, и от реактивности макроорганизма, и от качества и уровня профилактики и лечения.

При хроническом бруцеллёзе могут поражаться следующие органы и системы: опорно-двигательная, сердечно-сосудистая, нервная, моче выделительная, половая, эндокринная, а также появляются нарушения в важнейших звеньях гомеостаза организма человека - иммунной системе, гемостазе, реологии, микроциркуляции и т.д.

Рост заболеваемости, хроническое рецидивирующее течение, недостаточная эффективность существующих методов лечения и профилактики ставит бруцеллез в ряд наиболее актуальных проблем инфекционной патологии человека. Отмечено, что по своему распространению и социально-экономической значимости это заболевание занимает одно из первых мест среди зоонозов [53,68].

Многообразие клинических проявлений, стертые клинические течение и недостаточная эффективность существующих методов лечения бруцеллеза ведет к хронизации заболевания, с последующей стойкой инвалидизацией больных. В то же время, до настоящего момента не существует методов прогнозирования перехода острой формы бруцеллеза в хроническую, что обуславливает актуальность исследований, проводимых в этом направлении.

В научной литературе сведений о клинико-лабораторном исследовании у больных бруцеллезом женщин немного. В связи с этим очевидно, что необходимо дальнейшее изучение клинико-лабораторных особенностей у женщин, больных различными клиническими формами бруцеллеза, для усовершенствования лечения.

Учитывая выше сказанное, мы решили изучить некоторые клинико-лабораторные аспекты, которые утяжеляет течения бруцеллёза у женщин фертильного возраста.

Цель исследования: изучить некоторые клинико-лабораторные аспекты течения бруцеллёза у женщин фертильного возраста.

Задачи исследования:

1. Ретроспективно определить в течение последних 5 лет особенности клинико-лабораторного течения бруцеллеза у женщин фертильного возраста.
2. Изучить возрастную структуру и сопутствующие заболевания обследуемых больных бруцеллезом у женщин фертильного возраста.
3. Дать оценку показателям клеточного иммунитета у больных бруцеллезом женщин фертильного возраста.

Научная новизна: Будет определена взаимосвязь между сопутствующими заболеваниями и возрастной структурой больных женщин фертильного возраста бруцеллезом. Выводы будут основаны на комплексе биохимических, клинических, лабораторных и ретроспективных данных. Будет охарактеризована клиническая особенность больных бруцеллёзом женщин фертильного возраста. Выявленные изменения могут лечь в основу разработки алгоритма диагностики и оптимизации терапии больных бруцеллёзом женщин фертильного возраста.

Практическая значимость: Медицинская, социальная и экономическая эффективность обуславливается идентификацией факторов, способствующих проявлению особенностей течения бруцеллёза у женщин фертильного возраста. Своевременная диагностика и оптимизация терапии у больных бруцеллёзом женщин фертильного возраста помогут разработать эффективную и целенаправленную терапию, снизив экономические затраты, связанные с применением нецелевых препаратов.

Внедрение результатов исследования в практическую деятельность: Результаты исследования внедрены в практическую деятельность курса инфекционных болезней Самаркандского медицинского института, отделения воздушно-капельных и реанимации областной клинической больницы инфекционных заболеваний г. Самарканда.

Апробация работы: Основные положения работы, выносимые на защиту и содержащиеся в выводах и практических рекомендациях, обсуждались на 2-х научно-практических конференциях. По материалам диссертации опубликовано 3 печатных работ, из них 1 научная статья и 2 тезиса.

Структура и объем работы: Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы 94 и изложена на 71 страницах текста. Работа иллюстрирована 13 таблицами. Библиографический указатель включает источники - 95, в том числе 27-зарубежная литература.

Таким образом, клиника первично-хронического бруцеллеза характеризуется относительно доброкачественным и легким течением заболевания по сравнению с вторично-хронической формой бруцеллеза, что выражалось меньшей активностью инфекционного процесса и поражения отдельных органов и систем больного. Для сравнения клиники острой формы с вторично-хронической формы болезни выяснилась, что общая слабость, лихорадка, озноб, потливость, головные боли, бессоница, лифмаденопатия, гепатомегалия, спленомегалия, миалгия, бурситы, артрозы, боли в суставах, поражение мочеполовой системы, вегетососудистая дистония встречались при вторично-хронической форме бруцеллёза достоверно чаще ( $P < 0,05$ ).

При сравнительном изучении клинические симптомы у женщин при острых и подострых форм больных бруцеллёзом обнаружено, что подостром бруцеллеза нижеследующие симптомы: артралгия, озноб, гепатомегалия,

миалгия, синовиты, бурситы, артрозы, артриты, боли в суставах, поражение мочеполовой системы, нарушение менструального цикла достоверно встречались чаще ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, больные женщин фертильного возраста чаще болеют первично - хронические формы. Из острых форм, самое тяжелее протекает подострой форм бруцеллёза, где выражено проявляется все клинические симптомы бруцеллёза. Следовательно, у женщин фертильного возраста при заражение бруцеллёзной инфекции отмечается вторично-иммунодефицитное состояние по клеточному типу. По показателю динамику содержание В-лимфоцитов ( $CD20^+$ ) в крови больных различными клиническими формами бруцеллеза в относительных показателях менее страдает и после лечение содержание В-лимфоцитов в крови почти доходить до нормы, разница между ними незначительная ( $P \geq 0,05$ ).

В общем анализе крови обследованных женщин обращают на себя внимание, некоторое снижение уровня гемоглобина и повышение числа лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) по сравнению с показателями здоровых женщин ( $P \leq 0,05$ ).

Остальные показатели общего анализа крови у больных женщин бруцеллёзом особо не отличались от контрольной группы ( $P \geq 0,05$ ).

Сравнение общего анализа мочи у наблюдаемых больных и у здоровых женщин показал, что у больных бруцеллезом число лейкоцитов в моче существенно выше, чем в норме ( $P \leq 0,05$ ).

Результаты серологических исследований показали, что у обследованных больных женщин бруцеллезом в 97,8% случаев реакция Хеддельсона была положительной.

У 83 (92,2%) больных женщин бруцеллезом была реакция Райт положительная. При диагностической оценке высокие титры ( $>1:400$ ) реакции Райта свидетельствовали о резко положительных результатах у 55 (61,1%) больных, а у 28 (31,1%) больных – реакция агглютинации была

положительной. При этом у 7(7,8%) больных женщины с бруцеллезом реакция Райт была отрицательной, то есть эти больные были серонегативные (у них имеется клинические картины, однако нет положительных результатов при серологическим исследований).

## **ВЫВОДЫ.**

1. Клиническая картина бруцеллеза характеризуется полиморфностью симптомов и ремиттирующим течением связанные с животноводством, а также употреблявшие непастеризованное молоко, поэтому внимательнее нужно относиться к больным с различными проявлениями, проживающими или приехавшими из эндемичной местности по бруцеллезу, для предотвращения гиподиагностики.

2. У женщин фертильного возраста острой формой заболевают в основном лица, в возрастной группе 18-29 лет – 38,9%, остальные формы – в возрастной группе 30-39 лет (45,4%). Из сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались анемия – 12,9%, лямблиоз кишечника – 12,9%, хронический пиелонефрит -11,7%

3. При наличии сопутствующих заболеваний, течение основного заболевания усугублялось, что способствовало развитию вторичного иммунодефицита, характеризующегося понижением показателей клеточного иммунитета до 40,7%. Хронический бруцеллез у женщин репродуктивного возраста, согласно показателям клеточного иммунитета, характеризуется полиорганностью поражения: мишенью для поражения и местом развития воспалительных и деструктивных процессов являются преимущественно органы, содержащие весомую соединительную ткань – оболочки суставной сумки, эндометрий и яичники.

## **ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При комплексной терапии надо учитывать, что у женщин фертильного возраста сопутствующие болезни усугубляет течению основного заболевания.
2. В связи с этим у женщин фертильного возраста на фоне традиционного терапии необходимо добавить иммуномодулирующие препараты.

## Литература

1. Абусуева А.С. Экологическая эпидемиология заболеваемости бруцеллезом в Республике Дагестан за 2010-2011 годы // Проблемы экологической медицины: материалы 1-ой научно-практической конференции. Махачкала, 2012. С. 162-169.
2. Агоев Б.С. и др. Состояние основных компонентов микробицидной системы лейкоцитов у больных острым и подострым бруцеллёзом // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2004. № 3. С. 45-49.
3. Анащенко АВ., Евдокимов А.В., Ляпина Е.П. и др. Состояние репродуктивных органов у больных хроническим бруцеллезом: материалы II Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням // Инфекционные болезни. 2010. Т.8. Приложение №1.С. 14.
4. Анащенко А.В., Евдокимов А.В., Шульдяков А.А., Ляпина Е.П. Урогенитальная патология у больных хроническим бруцеллезом // Материалы III межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики». Астрахань. 2012.С. 11-13.
5. Антонова Т.В. Поражение почек при бруцеллезе // Нефрология. 2000. Т. 24, № 4. С. 31–33.
6. Ахмедова М.Д. Клинико-патогенетические аспекты развития кардио васкулярных нарушений у больных бруцеллезом и современные возможности их медикаментозной коррекции: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 242 с.
7. Белозеров Е.С.,Змушко Е.И. Органопатология при бруцеллезе / Зоонозы: Актуальные проблемы в клинике и эксперименте: Сб. науч. тр. 6-й Респ. науч.-практ. конф. – Махачкала, 2000. – С.131-137.
8. Боташева Ю.Н., Павлова О.М. Качество жизни больных бруцеллезом в процессе комплексного лечения // XII итоговая (межвузовская) научная

- конференция студентов и молодых ученых. - Ставрополь, 2004. - С.335 – 336.
9. Борисова О.А. Профилактика формирования и прогрессирования хронической болезни почек, ассоциированной с инфекцией у детей: дис. ... д-ра мед. наук. Самара. 2012. 266 с.
  10. Бруцеллез: диагностика и методы лечения больных. Федеральные клинические рекомендации. М., 2013. 27 с.
  11. Бруцеллез: монография / под ред. Б.И. Отараевой. Владикавказ: ГБОУ ПО СОГМА, 2013. 140 с.
  12. Гончарова Л.Л. Тиолдисульфидная система в клинической практике // Лабораторная диагностика. 2003. № 2. С.3-6.
  13. Гладилина Е.Г., Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Мололкина О.Н., Еремин В.К., Хеоростухина А.И. Показатели цитокинового профиля у больных различными формами хронического бруцеллеза. *Успехи современного естествознания*. 2006; С. 54.
  14. Деонтовская С.В. Бруцеллез в Саратовской области: клинко-эпидемиологические аспекты, совершенствование лабораторной диагностики: Дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2000. – 24 с.
  15. Драновская Е.А., Желудков М.М., Толмачева Т.А. и др. К вопросу о внутриклеточном паразитизме и персистенции бруцелл // 60 лет противочумной службы Кавказа // Актуальные вопросы профилактики особо опасных и других инфекционных заболеваний: Материалы науч.-практ. конф. – Ставрополь, 1995. – С. 269-271.
  16. Даниялбекова З.М. Клинико-патогенетическая оценка состояния антиоксидантной и иммунной систем у больных бруцеллезом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Махачкала, 2000.
  17. Желудков М.М., Цирельсон Л.Е., Кулаков Ю.К. Бруцеллез в России//Бруцеллез – пограничная инфекция животных и человека,

- требующая общих усилий разных стран: Материалы Междунар. рабочего совещания. – Серпухов, 2008.– С. 21-22.
18. Желудков М.М., Горшенко В.В., Хадарцев О.С. и др. Бруцеллез: современная эпидемиология и эпидемиологический надзор // Материалы 9-го съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – М., 2007. – Т. 1. – С. 148-149.
19. Залещук Ю.Н. Качество жизни больных бруцеллезом // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008. № 4. С. 35-38.
20. Здродовский П. Ф. Проблема бруцеллеза применительно к патологии человека [Электронная копия документа. 1936: ЦНМБ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова]. М., 2013.
21. Зубарева Ю.Н., Павлова О.М. Изучение качества жизни у больных бруцеллезом // XI итоговая (межвузовская) научная конференция студентов и молодых ученых. - Ставрополь, 2003. - С. 329 - 330.
22. Загоскина Т.Ю. Теоретические и прикладные аспекты конструирования твердофазных иммунохимических тест-систем для диагностики бруцеллеза : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Владивосток, 2004.
23. Имомалиев У.Н., Ниязова Т.А., Косимов О.Ш. и др. О состоянии выделения возбудителя бруцеллеза в Республике Узбекистан // Вестн. врача. – 2007. – №2. – С. 74-75.
24. Имомалиев У.Н., Косимов О.Ш. Сурункали бруцеллезни беморнинг ёшига нисбатан кечишининг алохида хусусиятлари // Инфекции, иммунитет и фармакология. – 2004. – №2. – С. 83-85.
25. Инфекционная заболеваемость в субъектах Российской Федерации за 2012–2013 гг. В кн.: *Информационный сборник статей и аналитических материалов в 3-х частях*. Часть 2. М.; 2014: 99.
26. Кулаков Ю.К., Желудков М.М. Молекулярные основы персистенции бруцелл // Журн. микробиол. – 2006. – №4. – С. 72-77.

27. Кулаков Ю.В., Желудков М.М., Селютина Д.Ф. и др. Разработка современных средств диагностики и профилактики бруцеллеза с использованием методов генной инженерии // Мол. генетика, микробиол. и вирусол. – 1994. – №5. – С. 32-34.
28. Кулаков Ю.К., Новикова М.Д., Толмачёва Т.А. и др. Роль лабораторных методов в эпиднадзоре за вспышками бруцеллёза на территории зоопитомника Московского зоопарка // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2015. № 2. С. 31-38.
29. Кулаков Ю.К., Желудков М.М. Метод ПЦР в лабораторной диагностике бруцеллеза // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010. № 2. С. 29-34.
30. Кукес В., Сычев Д., Бруслик Т. и др. Изучение транспортеров лекарственных средств как новая возможность персонализации фармакотерапии // Врач. – 2007. – №5. – С. 2-5.
31. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Гасанов Н.А. Проблемы клинической фармакогенетики на современном этапе // Клин. мед. – 2007. – Т. 85, №2. – С. 58-63.
32. Куркин Д.П., Пилищенко В.А., Глушкова Н.Ю. О состоянии профессиональной заболеваемости в Российской Федерации. *Здоровье населения и среда обитания*. 2012; 10: 26–8.
33. Кутманова А.З. Патология почек при бруцеллезе: дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2001. 230 с.
34. Кожаметова Д.К., Маукаева С.Б., Нуралинова Г.И., Тусупова К.Н., Куанышева А.Г., Кудайбергенова Н.К. Оценка диагностической значимости иммунологических тестов при субкомпенсированном хроническом бруцеллезе. *Успехи современного естествознания*. 2014; 6: 43- 4.

- 35.Ляпина Е.П. *Хронический бруцеллез: системное воспаление и эндотоксикоз, совершенствование терапии и эпидемиологического надзора*: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.; 2007.
- 36.Ляпина Е.П., Мололкина О.Н., Бережнова И.А., Гладилина Е.Г. Перспективы изучения цитокинового статуса при хроническом бруцеллезе. *Успехи современного естествознания*. 2004; 12:55–6.
- 37.Лямкин Г.И., Тихенко Н.И., Манин Е.А., Русанова Д.В., Головнева С.И., Вилинская С.В. и др. Об эпидемической ситуации и заболеваемости бруцеллезом в Российской Федерации в 2011 г.и прогноз на 2012 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2012; 1(111): 26–9.
- 38.Маджидов В.М. Бруцеллез: Руководство по зоонозам и паразитарным заболеваниям.– Ташкент:Медицина, 2000. –С. 3-55.
- 39.Манин Е.А., Лямкин Г.И., Тихенко Н.И., Русанова Д.В., Антоненко А.Д., Брюханова Г.Д. Совершенствование эпидемиологического надзора за бруцеллезом с использованием ГИС-технологий. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2012; 4(114): 26–8.
- 40.Мирзаева М.А. Актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики и профилактики бруцеллеза: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – М., 2002. – 45с.
- 41.Мололкина О.Н. *Клинико-иммунологические параллели у больных хроническим бруцеллезом на фоне комплексного лечения с использованием циклоферона*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.Саратов; 2006.
- 42.Нанаева Г.К., Исмаилова Ж.С., Сергеева Г.С. Новые подходы в лечении бруцеллеза (Обзор зарубежной и отечественной литературы). <http://rudocs.exdat.com/docs/index-134962.html> (дата обращения: 17.01.2014 г.).

43. Нурпейсова А.Х. Клинико-лабораторные критерии диагностики и эффективности терапии хронического бруцеллеза: Дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2009. – 171 с.
44. Павлова О.М. Клинико-иммунологические особенности бруцеллеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.00.10. и 14.00.36. Ростов-на-Дону. 2004.
45. Павлова О.М., Санникова И.В., Голубь О.Г., Попов П.Н. Клинико-эпидемиологические особенности острого бруцеллеза // Научная конференция и VIII съезд Итало-Российского общества по инфекционным болезням «Проблема инфекции в клинической медицине». - СПб., 2002. - С. 300.
46. Павлова О.М., Зубарева Ю.Н. Клинико-эпидемиологические особенности бруцеллеза у детей // XI итоговая (межвузовская) научная конференция студентов и молодых ученых. - Ставрополь, 2003. - С.374 - 375.
47. Павлова О.М. Боташева Ю.Н. ПЦР диагностика бруцеллеза // XII итоговая (межвузовская) научная конференция студентов и молодых ученых.- Ставрополь, 2004. - С 409 - 410.
48. Покровский В.И., Малеев В.В. Актуальные проблемы инфекционной патологии // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1999. № 2. С.17-20.
49. Польщикова Н.Н., Желудков М.М., Никифоров В.Н. и др. Трудности оценки активности хронического бруцеллеза и выборов методов терапии // Сов. мед. – 1989. – №11. – С. 109-110.
50. Попов П.Н., Павлова О.М. Особенности субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток периферической крови при бруцеллезе // Фундаментальные исследования. - 2004. - № 1. - С. 81.

51. Попов П.Н., Павлова О.М. Особенности обмена отдельных цитокинов при бруцеллезе // Фундаментальные исследования. - 2004. - № 1. - С. 81-82.
52. Русанова Д. В. Эпидемиологические особенности бруцеллеза в Ставропольском крае: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 2011.
53. Сафонов А.Д., Камышева В.Ф., Михайлов Ю.Д. и др. Бруцеллез в Омской области // Зоонозы: Актуальные проблемы в клинике и эксперименте: Сб. науч. тр. 6-й Респ. науч.-практ. конф. – Махачкала, 2000. – С. 43-45.
54. Санникова И.В., Голубь О.Г, Попов П.Н., Павлова О.М. Рациональная схема антибиотикотерапии острого бруцеллеза // Научная конференция и VIII съезд Итало-Российского общества по инфекционным болезням «Проблема инфекции в клинической медицине». - СПб., 2002. - С. 267 - 268.
55. Санникова И.В., Голубь О.Г, Попов П.Н., Павлова О.М., Зубарева Ю.Н. Эволюция эпидемиологии и клиники бруцеллеза в Ставропольском крае // VI Российский съезд врачей-инфекционистов. - СПб., 2003. - С. 308.
56. Сергеева И.В. Ошибки в диагностике хронического бруцеллеза // Совр. Пробл. Науки и образования. – 2013. - № 4. URL: [www.science-education.ru/110-9838](http://www.science-education.ru/110-9838) (дата обращения: 17.01.2014).
57. Сологуб Т.В., Романцов М.Г., Шульдяков А.А. Бруцеллез. Современные подходы к терапии: Пособие для врачей. – Саратов: Санкт – Петербург, 2006. – 28 с.
58. Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Раменская Г.В. и др. Фармакогенетические исследования системы биотрансформации и транспортеров для персонализации фармакотерапии в кардиологии (российский опыт):

- фармакогенетические исследования CYP2C9 //Клин. фармакол. и терапия. – 2007. – №3. – С. 44-48.
59. Умарова Х. С., Влияние различных клинических форм бруцеллеза на состояние половой сферы женщин: дис. ... канд. мед. наук. М., 1960.
60. Фазылов В.Х. и др. Диагностика и лечение хронического бруцеллеза в реальной практике // *Практ. медицина.* – 2014. – №7 (83). – С. 72-75.
61. Цирельсон Л.Е., Желудков М.М., Кулаков Ю.К., Хадарцев О.С., Скляр О.Д. Эпидемические проявления бруцеллеза в различных эпизоотических очагах. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2012; 4 (65): 18–22.
62. Черкасский В.Л., Иванов А.А. Эпидемиологическая ситуация по зоонозам в России // *Эпидемиол. и инф. бол.* – 2006. – №2. – С. 12-13.
63. Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., Зиновьев Е.В. Антиоксидантная терапия в клинической практике: теоретическое обоснование и стратегия проведения. СПб.: Элби, 2003. 128 с.
64. Шабалин Б.А., Охупкина В.Ю., Гаврилова Л.Б., Саяпина Л.В. Лечебная бруцеллезная вакцина- эффективное средство патогенетической терапии бруцеллеза. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2006; 1 (91): 69–72.
65. Шульдяков А. А. Эффективность применения цитофлавина в лечении больных хроническим бруцеллезом // *Клиническая медицина.* 2011. Т. 89, № 2. С. 56-58.
66. Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Анащенко А.В. и др. Особенности формирования органопатологии при хроническом бруцеллезе // *Инфекционные болезни.* 2011, Т. 9, № 3. С. 49-52.
67. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. 4-е изд. перераб. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. 656 с.

68. Avdikou I., Maipa V., Alamanos Y. Epidemiology of human brucellosis in a defined area of Northwestern Greece // *Epidemiol. Infect.* – 2005. – Vol. 133, №5. – P. 905-910.
69. Ariza J., Bosilkovski M., Cascio A. et al. Perspectives for the Treatment of Brucellosis in the 21st Century: The Ioannina Recommendations // *PLoS Med.* – 2007. – Vol. 4 (Is. 12). – P. 1872-1878.
70. Alp E., Koc R.K., Durak A.C. et al. Doxycycline plus streptomycin versus ciprofloxacin plus rifampicin in spinal brucellosis // *BMC Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 6. – P. 72.
71. Contreras-Rodriguez A., Ramirez-Zavala B., Contreras A. Purification and characterization of an immunogenic aminopeptidase of *Brucella melitensis* // *Infect. Immun.* – 2003. – Vol. 71, №9. – P. 5238-5244.
72. Corbel M. Brucellosis in Humans and Animals: FAO, OIE, WHO. Available: <http://www.who.int/csr/resources/publications/Brucellosis.pdf> (Дата обращения: январь 2014 г.).
73. Corbel M.J. Brucellosis in humans and animals. – World Organisation for Animal Health; WHO, 2006. – 89 p.
74. Ceylan K., Karahocagil M.K., Soyoral Y., Sayarlioglu H. et al. Renal involvement in *Brucella* infection // *Urology*. 2009. Vol. 73, N 6. P. 1179–1183.
75. Doyle T.J., Bryan R.T. Infectious diseases morbidity in the U.S. region bordering Mexico, 1990-1998 // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 182, №5. – P. 1503-1510.
76. Dornand J., Gross A., Lafont V., Liautard J., Oliaro J., Liautard J.P. The innate immune response against *Brucella* in humans. *Vet. Microbiol.* 2002; 90 (1-4): 383–94.
77. Dagli O., Dokur M., Guzeldag G., Ozmen Y. Acute renal failure due to *Brucella melitensis* // *J. Infect. Dev. Ctries.* 2011. Vol. 5, N 12. P. 893–895.

78. Falagas M.E., Bliziotis I.A. Quinolones for treatment of human brucellosis: critical review of the evidence from microbiological and clinical studies // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2006. – Vol. 50. – P. 22-33.
79. Gotuzzo E., Carrillo C. Brucella. In: Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R., eds. *Infectious Disease*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998: 1837–45.
80. Ghaznavi-Rad E., Zarinfar N. Brucellosis in pregnancy // *Arak Med. Univ. J.* 2012. Vol. 14, N 6. Suppl. 3. P. 100–108.
81. Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O. et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97, №7. – P. 3473-3478.
82. Johne A., Kopke K., Gerloff T. et al. Modulation of steady-state kinetics of digoxin by haplotypes of the P-glycoprotein MDR1 gene // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 72, №5. – P. 584-594.
83. Kerb R. Implications of genetic polymorphisms in drug transporters for pharmacotherapy // *Cancer Lett.* – 2006. – Vol. 234. – P. 4-33.
84. Kurata Y., Ieiri I., Kimura M. et al. Role of human MDR1 gene polymorphism in bioavailability and interaction of digoxin, a substrate of P-glycoprotein // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 72, №2. – P. 209-219.
85. Mahajan N.K., Kulshreshtha R.C., Malik G., Dahiya J.P. Immunogenicity of major cell surface protein(s) of *Brucella melitensis* Rev 1 // *Vet. Res. Commun.* – 2005. – Vol. 29, №3. – P. 189-199.
86. Mohammad K.I., Ghazaly M.M., Zaalouk T.K., Morsy A.T. Renal function in women of reproductive age with brucellosis // *J. Egypt. Soc. Parasitol.* 2011. Vol. 41, N 2. P. 485–496.
87. Moscow G.A., Cowan K.H. Multidrug resistance // *J. Natl. Inst.* – 1988. – Vol. 80. – P. 144.

88. Onaran M., Sen I., Polat F., Irkilata L. et al. Renal brucellosis: a rare infection of the kidney // *Int. J. Urol.* 2005. Vol. 12, N 12. P. 1058–1060.
89. Shamelian S.O. Diagnosis and treatment of brucellosis // *Neth. J. Med.* – 2000. – Vol. 56, №5. – P. 198-200.
90. Solera J. Treatment of human brucellosis // *J. Med. Liban.* – 2000. – Vol. 48. – P. 255.
91. Solera J., Martínez-Alfaro E., Espinosa A., Castillejos M.L., Geijo P., Rodríguez-Zapata M. Multivariate model for predicting relapse in human brucellosis. *J. Infect.* 1998; 36 (1): 85–92.
92. Yarmukhamedova N.A., Yakubova N.S., Djuraeva K.S. Polyfocal parameters of patients with chronic brucellosis. *Журнал Биомедицины и практики* том 6, № 6 С. 296-305.
93. Wareth G., Böttcher D., Melzer F., Shehata A.A. et al. Experimental infection of chicken embryos with recently de-scribed *Brucella microti*: pathogenicity and pathological findings // *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2015. Vol. 41. P. 28–34.
94. Zheludkov M.M., Tsirelson L.E., Kulakov Y.K. Human brucellosis in Russia // *Mat. Intern. Confer. Brucellosis 2008.* – L., 2008. – P. 125.