

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

К.С. Джураева, Н.А. Ярмухамедова

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ  
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ  
БРУЦЕЛЛЕЗА У ЖЕНЩИН  
ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

методические рекомендации



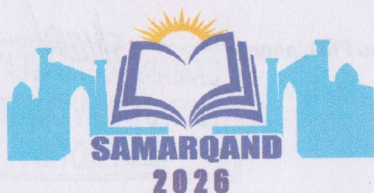
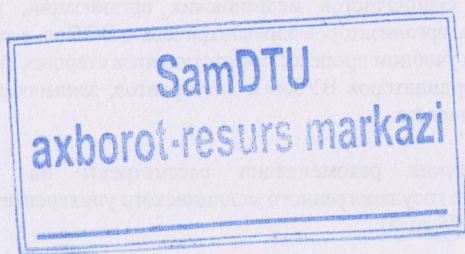
**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**К.С. Джураева., Н.А. Ярмухамедова**



**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ТЕЧЕНИЯ БРУЦЕЛЛЕЗА У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО  
ВОЗРАСТА**

**Методические рекомендации**



**Составители:**

К.С. Джураева ассистент кафедры инфекционных болезней и  
эпидемиологии Самаркандского  
государственного медицинского университета

Н.А. Ярмухамедова д.м.н., заведующая кафедрой инфекционных  
болезней и эпидемиологии Самаркандского  
государственного медицинского университета

**Рецензенты:**

И.Н. Эгамова PhD, заместитель главного врача по орг. метод.  
работе клиники НИИ вирусологии

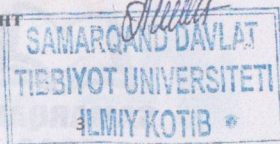
Н.Т. Раббимова PhD, ассистент кафедры инфекционных болезней  
и эпидемиологии Самаркандского  
государственного медицинского университета

Методические рекомендации содержат информацию об  
эпидемиологических особенностях, а также клинико-иммунологических  
особенностях течения бруцеллеза у женщин фертильного возраста с  
изучением показателей ИЛ4, ИЛ6 и ИФН $\gamma$ . Изучение данных интерлейкинов  
помогает улучшить эффективность терапии, предотвратить осложнения и  
повысить качество жизни пациентов.

Методические рекомендации позволят осуществлять правильную  
организацию и порядок проведения эпидемиологического надзора по  
распространенности бруцеллеза, в мерах профилактики и лечения.  
Методические рекомендации предназначены для специалистов органов и  
организаций, осуществляющих санитарно-эпидемиологический мониторинг,  
а также для специалистов медицинских организаций, инфекционистов,  
эпидемиологов, организаторов здравоохранения, ВОПов, а также может быть  
использована в учебном процессе среди студентов старших курсов, магистров,  
клинических ординаторов ВУЗов и докторантов, занимающихся изучением  
проблемы бруцеллеза.

Методические рекомендации рассмотрены на Ученом совете  
Самаркандского государственного медицинского университета (протокол № 6  
от 29 января 2025 года).

Ученый секретарь PhD, доцент



Очилов У.У.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
Введение .....	5
Эпидемиологическая обстановка по бруцеллёзу в Республике Узбекистан.....	8
Иммунологической статус больных бруцеллёзом у женщин фертильного возраста .....	13
Результаты клинико-иммунологической характеристики женщин фертильного возраста больных бруцеллезом .....	15
Программа лечения и реабилитации женщин фертильного возраста больных бруцеллезом.....	22
Использованная литература: .....	28

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<b>ВОЗ</b>	Всемирная организация здравоохранения
<b>КРС</b>	Крупный рогатый скот
<b>МРС</b>	Мелкий рогатый скот
<b>РУз</b>	Республика Узбекистан
<b>ЖФВ</b>	Женщины фертильного возраста

## ВВЕДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) [2,21] считает бруцеллёз одним из самых опасных зоонозов в мире.

Бруцеллез – это, серьезное, зоонозное, инфекционно-аллергическое заболевание, обладающее высокой вероятностью перехода в хроническую форму. Человек имеет высокую восприимчивость к возбудителю бруцеллеза. Заболевание, как правило, характеризуется поражением опорно-двигательного аппарата и часто приводит к хронизации инфекционного процесса и инвалидизации больного.

Наибольшее распространение бруцеллёза по оценкам экспертов [1,7] считаются страны, в которых широко распространено разведение крупного и мелкого рогатого скота (КРС, МРС), имеющих низкую культуру ведения животноводства, эти территории принято считать «неблагополучными», в которых эпидемические проявления заболевания связаны с активностью эпизоотического бруцеллёзного процесса, с наличием региональных и территориальных особенностей [16,29]. Немаловажным аспектом являются социально-бытовые взаимоотношения, структура хозяйств, санитарно-гигиенический режим содержания животных.

Наиболее распространенным заболеванием считают страны Средиземноморья, Малой Азии, Юго-Восточной Азии, Африки и Центральной и Южной Америки [2,10].

#### *Классификация и возбудители:*

В Международную классификацию болезней Десятого пересмотра (МКБ-10) бруцеллез включен в блок «бактериальные зоонозы» под кодом A23.

Возбудитель бруцеллеза относится к семейству Brucellaceae и роду Brucella. Род включает 10 самостоятельных видов, которые различаются по биохимическим, метаболическим, антигенным и вирулентным характеристикам:

*Brucella melitensis* (3 биовара)

*Brucella abortus* (7 биоваров)

*Brucella suis* (5 биоваров)

*Brucella neotomae*

*Brucella ovis*

*Brucella canis*

*Brucella ceti*

*Brucella pinnipedialis*

*Brucella microti*

*Brucella inopinata*

Возбудители бруцеллеза представлены двумя крупными кольцевыми молекулами ДНК (размером 2 100 т.п.н. и 1 500 т.п.н.). У *Brucella suis* биоваров 2 и 4 имеются две хромосомы размером 1 850 т.п.н. и 1 350 т.п.н., а у биовара 3 - одна хромосома размером 3 100 т.п.н.

Молекулярная масса ДНК возбудителя бруцеллеза составляет -  $2,37 \times 10^3$  МДа. Плазмиды у бруцелл не обнаружены.

#### ***Патогенные виды:***

К патогенным для человека видам *Brucella*, способным вызывать заболевание, относятся:

*Brucella abortus*

*Brucella melitensis*

*Brucella suis*

Эти виды циркулируют в очагах бруцеллеза среди КРС и МРС, а также свиней. В то время как *Brucella abortus* и *Brucella suis* вызывают спорадическую заболеваемость, *Brucella melitensis* способна вызывать групповые инфекционные вспышки [25,28].

#### ***Эпидемиологическая обстановка в Узбекистане***

Для Узбекистана, крупнейшей животноводческой базы страны проблема борьбы с этим заболеванием остаётся актуальной, что обуславливает проведение эпидемиологического анализа заболеваемости бруцеллёзом и его особенностям в РУз и его регионах, а также в Самаркандской области. Получение новых сведений об особенностях бруцеллёза, факторов риска его развития позволит разработать рациональные подходы, улучшить клинико-эпидемиологическую диагностику, а также добиться повышения эффективности лечения и снижения летальности от этой патологии. Основными возбудителями инфекции у людей являются больные бруцеллёзом животные: овцы, козы, КРС, МРС и свиньи. В литературе [29], имеются описания случаев заражения от северных оленей, верблюдов, собак, кошек и других животных.

Как отмечалось выше, эпидемиологическое значение имеют «неблагополучные» животноводческие хозяйства, в которых высокое содержание вирулентного возбудителя *Brucella melitensis*, в результате чего возникают вспышки заболевания у людей с регистрацией спорадической заболеваемости. Человек в передаче

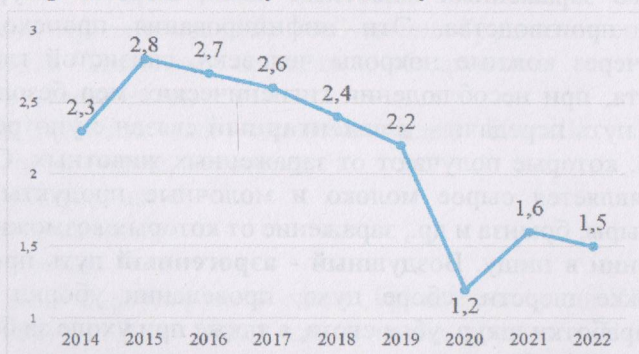
инфекции не имеет эпидемиологического значения; период инкубации составляет 5-15 дней. Основные пути передачи бруцеллёза – контактный, алиментарный, редко – аэрогенный [25]. Высокая вероятность инфицирования определяется **при контакте** с животными, которым оказывается помощь в родах и абортах, при ручном отделении плаценты. Высокий риск заражения имеют работники кожевенно-обрабатывающих предприятий при переработке зараженных животных кожи, шерсти, шкур, мыло-молочные производства. Эти инфицирования происходят при контакте через кожные покровы человека, слизистой глаз, носа, полости рта, при несоблюдении гигиенических мер безопасности. Ещё один путь передачи – **алиментарный** связан с употреблением продуктов, которые получают от зараженных животных. Одним из опасных является сырое молоко и молочные продукты: кумыс, сметана, сыры, брынза и др., заражение от которых возможно при их употреблении в пищу. Воздушный - **аэрогенный** путь происходит при стрижке шерсти, сборе пуха, проведении уборки скотных дворов, обработки шкур, убое скота, а также при уходе за больными животными, обработке продуктов и сырья, полученных от них, в бактериологических лабораториях при работе с чистыми культурами, с образованием бактериальных аэрозолей [22,23]. Спорадические случаи инфицирования могут возникать в течении всего года. Подъем заболеваемости связывают с проведением окотной компании (рождение молодняка), уходом за животными после родов. После перенесенного бруцеллёза в сыворотке крови сохраняется антитела к антигенам возбудителя, приобретенный иммунитет не предотвращает новых случаев заболевания, но облегчает клиническое течение процесса. Применение вакцинации создаёт иммунитет с сохранением его до 8-10 месяцев.

Бруцеллёз поражает все возрастные группы, часто болеют лица трудоспособного возраста, имеющие профессиональный контакт с больными животными (работники ферм, мясомолочных комбинатов и предприятий, занимающихся переработкой продуктов и сырья животного происхождения).

Эпидемиологический контроль за бруцеллёзом должен осуществляться государственными органами санитарно-эпидемиологического контроля.

## Эпидемиологическая обстановка по бруцеллёзу в Республике Узбекистан

Эпидемиологический анализ заболеваемости бруцеллезом в Республике Узбекистан и Самаркандской области за исследуемый период представляется весьма информативным и учитывает множество аспектов, включая территориальные различия, возрастные группы, распределение по полу и динамику заболеваний.



**Рисунок 1. Показатель заболеваемости бруцеллёзом в динамике по Республике Узбекистан за 2014-22гг.**

Эпидемиологическая обстановка в РУз по бруцеллёзу имеет тенденцию в интервале с 2014 по 2015 год к увеличению с 2,3 до 2,8<sup>0</sup>/<sub>000</sub> с последующим годовым снижением, до 2018 г. – 2,4<sup>0</sup>/<sub>000</sub>, а к 2020 г. – 1,2<sup>0</sup>/<sub>000</sub>; 2021 г. – повышением до 1,6<sup>0</sup>/<sub>000</sub> и некоторым снижением к 2022г. – до 1,5<sup>0</sup>/<sub>000</sub> (рис. 1).

2014-2015 гг.: увеличение заболеваемости с 2,3 до 2,8 на 100 тыс. населения;

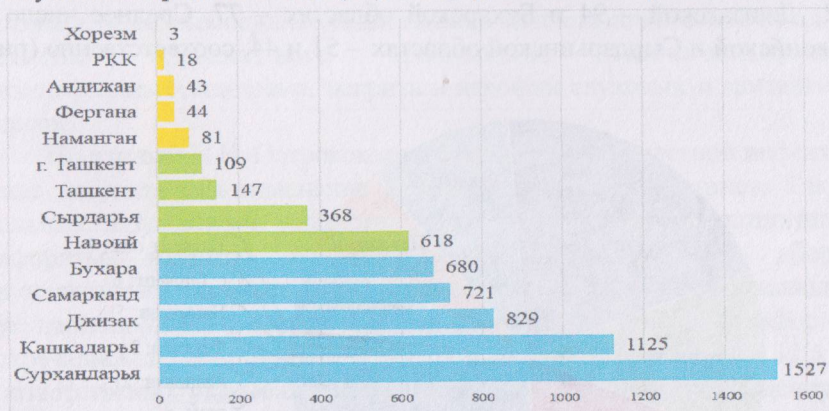
2015-2020 гг.: снижение до 1,2 на 100 тыс. населения.

2020-2022 гг.: некоторая флуктуация с улучшениями до 1,6 и последующим снижением до 1,5 на 100 тыс. населения.

Таким образом, как показывают данные официальной статистики за последние десятилетия по РУз определяется неустойчивый тренд к уменьшению числа случаев заболевания бруцеллёзом, согласно вычисленным показателям заболеваемости.

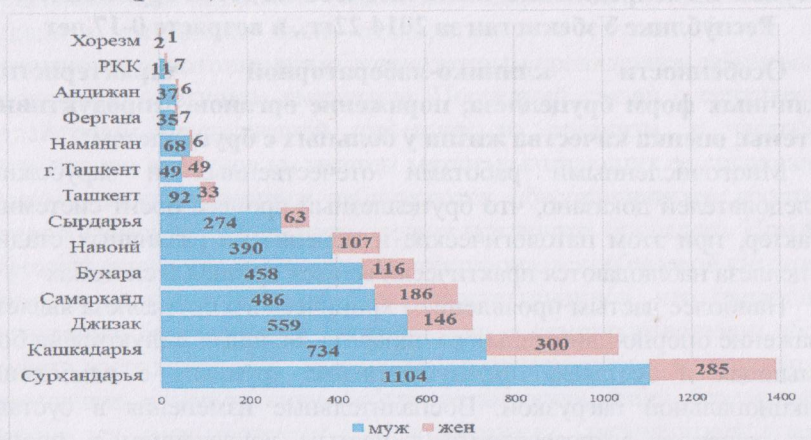
С 2014 по 2022гг. в республике число случаев заболевания составила 6313, при этом основная доля участия в формировании этой патологии принадлежит следующим областям: первую пятерку составляют Сурхандарьинская (1527), Кашкадарьинская (1125),

Джизакская (829), Самаркандская (721), Бухарская (680) области, далее следуют Навоийская (618), Сырдарьинская (368), Ташкентская (147), г. Ташкент (109). Наименьшее число заболевших было в Наманганской (81), Ферганской (44), Андижанской (43) областях, в Республике Каракалпакстан (18) и в Хорезмской – 3 (рис. 2).



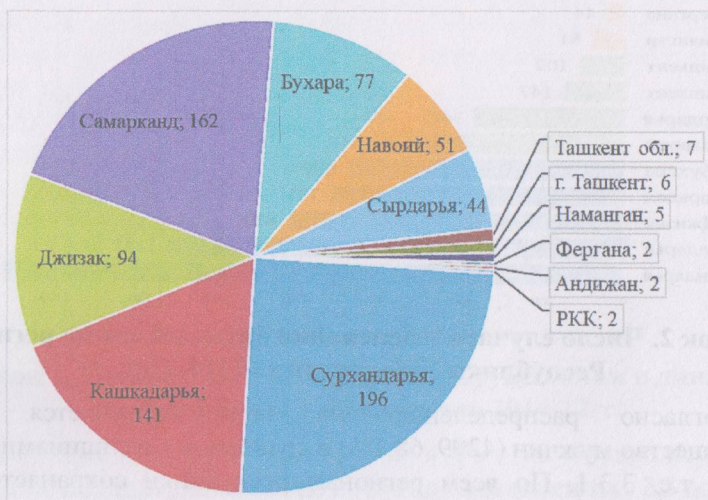
**Рисунок 2. Число случаев заболевания бруцеллёзом по регионам Республики Узбекистан за 2014-22гг.**

Согласно распределению по полу, отмечается явное преимущество мужчин (4299, 68,1%) в сравнении с женщинами (1312, 20,8%), т.е. 3,3:1. По всем регионам республики сохраняется это комбинация (рис. 3).



**Рисунок 3. Распределение случаев заболевания бруцеллёзом по полу за 2014-22гг. по Республике Узбекистан в разрезе регионов**

Как показал анализ, среди числа заболевших преобладали лица в возрасте 18-75 лет (85-90%), преимущество среди мужчин (80-85%), жители села составили (85-90%), дети 0-17 лет - 789 (12,5%). Стоит отметить, что преимущество заболевших детей (0-17 лет) определялось в Сурхандарьинской – 196, Самаркандской – 162, Кашкадарьинской – 141, Джизакской – 94 и Бухарской областях – 77. Среднее число в Навоийской и Сырдарьинской областях – 51 и 44, соответственно (рис. 4).



**Рисунок 4. Распределение числа заболевших детей бруцеллёзом по Республике Узбекистан за 2014-22гг., в возрасте 0-17 лет**

**Особенности клинико-лабораторной характеристики различных форм бруцеллеза, поражение органов репродуктивной системы, оценка качества жизни у больных с бруцеллезом**

Многочисленными работами отечественных и зарубежных исследователей доказано, что бруцеллезный процесс носит системный характер, при этом патологические изменения на различных стадиях бруцеллеза наблюдаются практически во всех органах и системах

Наиболее частым проявлением хронического бруцеллеза является поражение опорно-двигательного аппарата. Больные жалуются на боли в мышцах и суставах, преимущественно крупных, с наибольшей функциональной нагрузкой. Воспалительные изменения в суставах носят характер артрозоартрита с частым вовлечением в процесс периартикулярной клетчатки. Характерно наличие полиартритов, фиброзитов, целлюлитов, миозитов, бурситов, синовитов. Поражаются

различные отделы позвоночника, особенно пояснично-крестцовое сочленение.

Поражения нервной системы полиморфны и проявляются развитием мононевритов, плекситов и радикулитов в различных сочетаниях. Страдает вегетативная нервная система, что проявляется в потливости, вегетососудистой дистонии и метеолабильности. Возможно развитие бруцеллезного арахноидита, менингоэнцефалита, дизэнцефального синдрома, неврита и атрофии слуховых и зрительных нервов.

По данным Н.Н. Островского с соавт. при бруцеллезной инфекции чаще наблюдаются изменения со стороны половых органов. Так, у больных бруцеллезом женщин часто встречаются сальпингиты, оофориты, метриты и эндометриты. Констатировали аборт бруцеллезной этиологии, преждевременные роды, развитие бесплодия. По данным А.Р. Тагирбековой, дисменорея и сальпингооофориты встречались при остром и подостром бруцеллезе в 7,2 и 12,5 % соответственно указывал на возможность возникновения аменореи, дисменореи, затяжных белей и др.

Отараева Б.И. и её команда (2022 International Transaction Journal of Engineering, Management, & Applied Sciences & Technologies) выявили поражение женских половых органов в виде эндометрита, оофорита, сальпингита, мастита, нарушений менструального цикла в виде дисменореи. Прерывание беременности характерно для хронического бруцеллеза, чаще на сроке 3-4 месяца, а у одной из наблюдавшихся нами пациенток выкидыши были пятикратными в течение 6 лет. При латентном течении они служат единственным проявлением заболевания, особенно при обычном выкидыше. Последний связан с септическим воздействием бруцеллезной инфекции на организм, в частности, воздействием токсинов на мышцы матки, вызывающих ее сокращение. Поэтому, если у женщин наблюдаются «беспричинные» аборт и гинекологические заболевания, следует исключить бруцеллез. При этой инфекции снижается количество прогестерона, аскорбиновой кислоты и, вероятно, нарушается метаболизм простагландинов, что приводит к прерыванию беременности. Важную роль в самопроизвольном аборте играют воспалительные изменения, развивающиеся в плаценте и приводящие к нарушениям ее кровоснабжения. Если беременность сохраняется, она протекает с осложнениями (гипохромная анемия, токсикоз второй половины плода). У пациенток с бруцеллезом часто встречаются водянка беременных и нефропатия различной степени

тяжести, преждевременное отхождение околоплодных вод, слабость родовой деятельности, тяжесть которой зависит от тяжести бруцеллезного процесса и степени повреждения эндометрия.

Н. Erdem и его команда (*Clinical Microbiology and Infection*, Volume 20 Number 11, November 2014) провели исследование и опубликовали статью, где говорится, что бруцеллез мочеполовой системы у женщин связан с внутриутробной инфекцией, внутриутробной гибелью плода, преждевременными родами, абортами и низким весом при рождении, особенно в первом и втором триместрах

Трофобласты - это клетки, которые питают эмбрион и в конечном итоге развиваются в часть плаценты. Доказано, что *Brucella* способна размножаться в трофобластах (Ben Amara et al., 2013), что может препятствовать их инвазивной способности, потенциально связанной с их воздействием на рецептор ламинина-1 (ламинины - это внеклеточные белки, являющиеся неотъемлемой частью структуры всех тканей) (Kurdoglu and Kurdoglu, 2015). *Brucella* еще не была обнаружена в трофобластах человека (O'Callaghan, 2013), но такие исследования трудно проводить, поскольку бруцеллез редко диагностируется до аборта. Применение соответствующих антибиотиков во время беременности, по-видимому, улучшает прогноз; обычно назначается 6-недельный курс из двух антибиотиков, но нет единого мнения относительно оптимального выбора антибиотиков (Vilchez et al., 2015; Kurdoglu et al., 2015).

В настоящее время во многих областях медицины основным критерием клинической эффективности того или иного метода терапии является исследование качества жизни (КЖ) больных. Данный подход к оценке состояния пациента до начала, в ходе проведения лечения и в последующем позволяет получать многомерную информацию об индивидуальной реакции человека на болезнь и проводимую терапию. Интегральная информация о физическом, психологическом, духовном и социальном функционировании больного позволяет выявить индивидуальные особенности реакции человека и в целом однородной группы на заболевание, оценить эффективность терапии по данным индивидуального и популяционного мониторинга и использовать эти данные для коррекции схемы лечения.

Наиболее важна оценка медицинских аспектов КЖ у пациентов с хроническими заболеваниями. Во-первых, само заболевание влияет на жизнедеятельность больного, во-вторых, практически постоянное медикаментозное лечение оказывает воздействие на параметры КЖ.

Цель терапии для большинства пациентов с хроническим страданием состоит не в лечении как таковом, а в улучшении их функционирования в результате уменьшения выраженности симптомов или ограничения прогрессирования болезни. Следовательно, оценка эффективности лечебно-профилактических мероприятий у больных должна состоять не только из традиционных биомедицинских показателей, но и включать в себя характеристику социального медицинского статуса (активность в повседневной жизни, работоспособность, социальная активность, интеллектуальная способность, эмоциональная удовлетворённость, удовлетворение жизнью), то есть КЖ пациента.

Хронический бруцеллёз связан с высоким уровнем болевых ощущений, функциональными нарушениями, с одной стороны, и серьезными нарушениями в психоэмоциональной сфере - с другой, что значительно ухудшает качество жизни пациентов.

### **Иммунологической статус больных бруцеллёзом у женщин фертильного возраста**

Особенности жизненного цикла бруцелл и инфекционно-аллергический характер бруцеллеза позволяют констатировать ведущую роль нарушений иммунитета в патогенезе этого заболевания. В то же время, многие аспекты иммунологии бруцеллеза, в частности особенности межклеточных взаимоотношений в процессе формирования противoinфекционного иммунитета при этой патологии изучены недостаточно, что не позволяет в полной мере использовать оценку иммунного статуса больных бруцеллезом для прогнозирования хронизации этой инфекции [5,8].

Открытие биологически активных веществ - цитокинов, регулирующих пролиферацию и уровень функциональной активности клеток, как в норме, так и при патологии, позволяет с новых позиций оценить механизм формирования воспалительных реакций, аллергических и иммунных состояний и разработать новые методы прогнозирования характера инфекционного заболевания. Между тем, в доступной литературе роль нарушений обмена цитокинов при бруцеллезе не получила достаточного освещения, что и определяет актуальность исследований, проводимых в этом направлении.

Многие исследователи, наблюдавшие больных в эндемичных странах, отмечают, что клинические проявления острой формы бруцеллеза могут претерпевать существенные изменения ввиду

самостоятельного и неконтролируемого приема пациентами антибактериальных и нестероидных противовоспалительных лекарственных средств [20,26].

Неспецифичность клинической картины острого бруцеллеза, выражающаяся в объективных и субъективных проявлениях синдрома интоксикации, является следствием ведущего звена патогенеза – развития бактериемии. Тем не менее, интоксикационный синдром при бруцеллезе по механизму своего развития и длительности клинических проявлений отличается от синдрома интоксикации при заболеваниях, обусловленных бактериальными возбудителями, не способными к длительному внутриклеточному паразитированию [5,6]. Бруцеллы представляют собой факультативные внутриклеточные патогены, высоко адаптированные не только к выживанию, но и к размножению в клетках, преимущественно ретикулоэндотелиальной системы (РЭС). Именно данным фактом объясняется поражение при бруцеллезе главным образом органов и систем, богатых клетками РЭС. Бруцеллы способны инфицировать как фагоцитирующие, так и нефагоцитирующие клетки. В отличие от других патогенных бактерий, у бруцелл не описаны классические факторы патогенности, хотя исследования показывают, что они обладают удивительно широким арсеналом оборонительных ресурсов, обеспечивающих им длительную персистенцию в организме хозяина. К числу таких механизмов, реализуемых на ранних стадиях заболевания, относятся сниженная способность бруцелл к активации системы комплемента, резистентность к катионным белкам, уклонение от распознающих систем организма. Большая часть бруцелл, поступающих в фагоциты, уничтожается после слияния и фаголизиса. Однако в некоторых клетках данный процесс ингибируется, и формируются так называемые репликативные фагосомы, или бруцеллосомы, в которых происходит размножение возбудителя, поддерживающее состояние бактериемии [5,9,14].

Следовательно, стратегия внутриклеточного выживания и размножения бруцелл с формированием длительной бактериемии обеспечивает инфицирование все новых и новых клеток, что проявляется клиническим прогрессированием заболевания с высоким риском формирования хронической формы. Кроме этого, бруцеллы способны подавлять апоптоз инфицированных макрофагов, что выглядит парадоксально, поскольку клетки, которые должны уничтожать бактерии, становятся местом их сохранения и репликации [11].

1. Длительная персистенция бруцелл сопровождается выраженной иммунологической перестройкой организма с развитием таких иммунопатологических реакций, как гиперчувствительность замедленного типа и повышение уровней иммунных комплексов, которые могут лежать в основе клинических проявлений, таких как гломерулонефриты, гепатиты, артриты, кожные васкулиты [9,12].

2. Данный аспект патогенеза очень важен для понимания механизмов развития возможных необычных проявлений бруцеллезной инфекции на разных стадиях процесса. Хронические формы бруцеллеза на сегодняшний день составляют особую группу патологии человека. Спонтанное выздоровление от бруцеллеза наблюдается очень редко. Хроническое рецидивирующее течение бруцеллеза со временем неизбежно приводит к инвалидизации людей зачастую в молодом и работоспособном возрасте. Своевременно поставленный диагноз острого бруцеллеза обеспечивает успех лечения только при адекватной этиотропной терапии и иммунокоррекции [4,6,9].

### **Результаты клинико-иммунологической характеристики женщин фертильного возраста больных бруцеллезом**

Обследовано 112 больных бруцеллезом женщин фертильного возраста.

Из обследованных больных женщин 34 (30,3%) страдали острым бруцеллезом (ОБ) и 78 (69,7%) - хроническим бруцеллезом (ХБ) его первичной или вторичной формой. Среди обследованных 29 (26%) женщин были в возрасте 15-25 лет, 46 (41,1%) - 26-35 лет и 37 женщин (33%) в возрасте 36-49 лет.

В связи с оценкой репродуктивной функции женщин фертильного возраста нами в первую очередь нам представило интерес изучение фертильного статуса женщин.

Выявлено, что у 17 (50%) женщин с острым бруцеллезом диагноз был поставлен во время беременности, из них у 8 (23,5%) в I триместре, и у 10 (29,4%) во II-III триместре беременности, т.е. заражение данной категории женщин состоялось во время беременности.

Диагностика хронической формы бруцеллеза во время беременности наблюдалась всего у 24 (30,8%) женщин, при этом диагноз был поставлен в основном на ранних сроках беременности (I триместр) в связи с угрозой прерывания беременности.

При оценке менструальной функции выявлено, что в 42 (53,8%) женщин страдающих хроническим бруцеллезом были выявлены

нарушения менструального цикла, тогда как у женщин с острым бруцеллезом нарушение менструальной функции наблюдалось всего у 4 (11,7%) женщин ( $\chi^2=17,325$ ;  $p=0,001$ ,  $OR=8,750$ ,  $95\%CI=2,814-27,204$ ). Полученная статистическая разница между двумя группами свидетельствует о том, что шанс встретить нарушения менструального цикла у женщин фертильного возраста больных хроническим бруцеллезом в 8,7 раз выше по сравнению с женщинами больной острой формой бруцеллеза.

У женщин страдающих хроническим бруцеллезом имелись следующие нарушениями менструального цикла (табл. 1). Так, в основном встречался гипоменструальный синдром у 19 (24,3%) женщин, при этом шанс наблюдать данный вид нарушение менструальной функции был в 5,1 раз больше у данной категории больных женщин по сравнению с женщинами страдающих острой формой бруцеллеза (5,9% в группе женщин с ОБ,  $\chi^2=5,306$ ;  $p=0,022$ ,  $OR=5,153$ ,  $95\%CI=1,128-23,541$ ).

Таблица 1

Состояние менструальной функции и характер бесплодия у  
больных женщин сравниваемых групп

Возрастная группа, лет	ОБ, n=34	ХБ, n=78	$\chi^2$	P	OR	95%CI
Нарушения менструального цикла	4(11,7)	42(53,8)	17,325	0,001	8,750	2,814-27,204
Гипоменструальный синдром	2(5,9)	19(24,3%)	5,306	0,022	5,153	1,128-23,541
Гиперменструальный синдром	2(5,9)	8(10,2%)	0,557	0,456	0,547	0,110-2,722
Вторичная аменорея	0	15 (19,2)	7,550	0,007	-	-
Бесплодие	2(5,9)	18 (23,0)	4,773	0,029	4,800	1,047-22,004
Первичное бесплодие	0	3 (3,8)	1,344	0,247	-	-
Вторичное бесплодие	2(5,9)	15 (19,2)	3,277	0,071	3,810	0,820-17,691

Гиперменструальный синдром встречался в два раза реже у 8 (10,2%) женщин с ХБ, при этом разница с группой женщин страдающих ОБ доверительных границ не имела ( $\chi^2=0,557$ ;  $p=0,456$ ,

OR=0,547, 95%CI=0,110-2,722). Вторичная аменорея встречалась в абсолютном большинстве только у больных женщин с хронической формой бруцеллеза у 15 (19,2%), при отсутствии данного клинического признака в группе женщин с ОБ ( $\chi^2=7,550$ ;  $p=0,007$ ).

Важно отметить, что 16 (20,5%) женщин болеющих хроническим бруцеллезом страдали бесплодием, так, шанс встретить данный клинически признак был в 4,8 раз выше у женщин с хронической формой бруцеллеза ( $\chi^2=4,773$ ;  $p=0,029$ , OR=4,800, 95%CI=1,047-22,004). При этом всего у 3 (3,8%) было диагностировано первичное бесплодие, у 15 (19,2%) - вторичное бесплодие ( $\chi^2=3,277$ ;  $p=0,071$ , OR=3,810, 95%CI=0,820-17,691).

У 24 (30,7%) женщин больных хроническим бруцеллезом отмечалось характерно прерывание беременности на 2-4 месяце, что статистически превышало показатели женщин с ОБ ( $\chi^2=6,233$ ;  $p=0,013$ , OR=4,593, 95%CI=1,278-16,500), при этом у 6 (7,7%) женщин отмечался 1 выкидыш в анамнезе. У 13 (16,7%) женщин с ХБ отмечались 2-3 выкидыша в анамнезе, что было достоверно больше по сравнению с женщинами страдающими ОБ ( $\chi^2=4,078$ ;  $p=0,044$ , OR=6,600, 95%CI=0,827-52,655), при этом у 5(6,4%) страдающих ХБ отмечалось 4 более выкидыша в анамнезе, тогда как у женщин с ОБ данного признака не наблюдалось. Привычное невынашивание беременности также наблюдалось у 4 (5,1%) женщин с хроническим бруцеллезом, при отсутствии данного признака у женщин с ОБ.

Выкидыши наблюдались на разных сроках беременности, при этом преобладали выкидыши на ранних сроках беременности (в I триместре) как у женщин с ОБ - 3 женщины (8,8%), так и женщин с ХБ - 17 женщин (20%) Выкидыши во II-триместре отмечались только у женщин с ХБ у 7 (8,9%). Тако признак как преждевременные роды статистически преобладал у женщин с ХБ 24,3%, при этом шанс наблюдать преждевременные роды у женщин, страдающих хронической формой бруцеллеза был в 5,1 раз больше чем у женщин, болеющих острой формой заболевания ( $\chi^2=5,306$ ;  $p=0,022$ , OR=5,153, 95%CI=1,128-23,541).

Данный факт связан с воздействием токсинов вырабатываемого бруцеллами на мускулатуру матки, с последующим ее сокращением. Также хронический бруцеллез сопровождается сокращение выработки прогестерона, снижением уровня в организме аскорбиновой кислоты, и, вероятно, именно патология метаболизма простогландинов приводит к прерыванию беременности при хроническом бруцеллезе.

Важно, что девушки и женщины страдали рядом заболеваний урогенитальной зоны в виде оофоритов, сальпингитов, эндометритов, метритов, при этом частота оофоритов (32,3% у женщин с ОБ и 47,3% у женщин с ХБ) и сальпингитов (29,4% у женщин с ОБ и 35,9% у женщин с ХБ) была значительной у женщин больных хроническим бруцеллезом, но статистических различий не имела.

Эндометриты (44,1% при ОБ против 6,4% при ХБ,  $\chi^2=22,952$ ;  $p=0,001$ ,  $OR=11,526$ ,  $95\%CI=3,720-35,718$ ) и метриты (38,2% при ОБ против 3,8% при ХБ,  $\chi^2=22,869$ ;  $p=0,001$ ,  $OR=15,476$ ,  $95\%CI=4,030-20,117$ ) часто служили причиной выкидыша при остром бруцеллезе, или осложняли послеродовой период у женщин с острой формой бруцеллеза

При сборе анамнеза выявлено, что у женщин с хронической формой бруцеллеза также встречались заболевания молочных желез, из них чаще у женщин отмечалась мастопатия - 5 (6,4%), а также киста молочной железы - у 2 (2,6%) женщин (табл. 2).

Таблица 2

**Состояние урогенитальной системы у женщин  
сравниваемых групп**

Возрастная группа, лет	ОБ, n=34	ХБ, n=78	$\chi^2$	P	OR	95%CI
Оофорит	11(32,3)	37(47,4)	2,200	0,139	0,530	0,228-1,234
Сальпингит	10(29,4)	28(35,9)	0,444	0,506	0,744	0,311-1,777
Эндометрит	15(44,1)	5(6,4)	22,952	0,001	11,526	3,720-35,718
Метрит	13(38,2)	3(3,8)	22,869	0,001	15,476	4,030-59,426
Мастопатия	1(2,9)	5(6,4)	0,562	0,454	2,260	0,254-20,117
Киста молочной железы	-	2(2,6)	0,888	0,347	-	-

При изучении состояния и динамики иммунологических показателей у женщин больных с острой и хронической формами бруцеллеза отмечена зависимость от формы заболевания.

Так нами определена тенденция к повышению относительного количества Т-лимфоцитов (СД3) у женщин с острой формой

бруцеллеза до  $1,48 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$ , что было достоверно выше по сравнению с контролем ( $1,31 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p < 0,03$ ). У женщин с хронической формой заболевания наблюдалось угнетение пролиферации относительного и абсолютного количества клеток, экспрессирующих CD3+. Так, абсолютные значения Т-лимфоцитов CD3+ при хроническом бруцеллезе ( $1,12 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$ ) были достоверно ниже как по сравнению с контролем ( $p < 0,04$ ), и группой женщин с ОБ группе ( $p < 0,001$ ).

Процентное соотношение содержания Т-лимфоцитов, который представляют собой зрелые формы, показало аналогичное повышение показателей у женщин с острой формой бруцеллеза ( $72,33 \pm 0,97\%$ ) с наиболее низкими показателями у женщин с хронической формой ( $54,21 \pm 0,72\%$ ;  $p < 0,001$ ).

Снижение относительного числа CD3+-лимфоцитов при хроническом бруцеллезе следует рассматривать как проявление вторичной иммунной недостаточности. Формирование последней могло быть обусловлено рядом факторов: повреждающим действием бруцелл и их токсинов, накапливающихся в организме в связи с активацией цитодеструктивных процессов и нарушением детоксикационной функции органов выделения, угнетением формирования антигенспецифичных клонов Т-лимфоцитов, а также их ускоренной апоптической гибелью и элиминацией из периферической крови. С другой стороны, снижение CD3+-лимфоцитов в крови может определяться перераспределением антиген-реактивных клеток и их сосредоточением в очаге инфекции (табл. 3).

Таблица 3

Средние значения лимфоцитов крови у женщин с острым и хроническим бруцеллезом

Возрастная группа, лет	ОБ, n=34	ХБ, n=78	Здоровые n=30	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
CD+3,%	72,33±0,97	54,21±0,72	67,62±1,46	0,001	0,001	0,001
CD+4,%	34,36±0,86	36,21±0,80	40,13±1,75		0,001	0,04
CD+8,%	35,62±0,72	29,65±1,00	23,26±1,31	0,001	0,001	0,001
CD+16,%	13,35±0,20	11,55±0,46	9,96±0,59	0,001	0,001	0,03
D+19,%	8,96±0,26	14,75±0,65	13,06±0,79	0,001	0,001	

*P<sub>1</sub> достоверность разницы между ОБ и ХБ, P<sub>2</sub> между ОБ и контролем, P<sub>3</sub> между ХБ и контролем*

Анализы абсолютного содержания Т-хелперов (CD4+) лимфоцитов, которые обеспечивают главные функции в работе клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа организма показали, что как при острой ( $0,80 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ ), так и хронической форме бруцеллеза ( $0,70 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$ ) у женщин фертильного возраста отмечается тенденция к снижению данных показателей. При самых низких значениях при хронической форме бруцеллеза, статистически отличавшихся от группы контроля ( $1,01 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p < 0,001$ ) и женщин с острой формой бруцеллеза ( $p < 0,01$ ).

Таблица 4

**Процентное соотношение лимфоцитов крови у женщин с острым и хроническим бруцеллезом**

Возрастная группа, лет	ОБ, n=34	ХБ, n=78	Здоровые n=30	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
CD+3, ( $\times 10^9$ )	$1,48 \pm 0,04$	$1,12 \pm 0,06$	$1,31 \pm 0,07$	0,001	0,03	0,04
CD+4, ( $\times 10^9$ )	$0,80 \pm 0,01$	$0,70 \pm 0,04$	$1,01 \pm 0,06$	0,01	0,001	0,001
CD+8, ( $\times 10^9$ )	$0,36 \pm 0,01$	$0,19 \pm 0,01$	$0,31 \pm 0,02$	0,01	0,02	0,001
CD+16, ( $\times 10^9$ )	$0,18 \pm 0,00$	$0,16 \pm 0,02$	$0,11 \pm 0,01$		0,001	0,02
CD+19, ( $\times 10^9$ )	$0,26 \pm 0,01$	$0,45 \pm 0,02$	$0,21 \pm 0,00$	0,001	0,001	0,001

*P<sub>1</sub> достоверность разницы между ОБ и ХБ, P<sub>2</sub> между ОБ и контролем, P<sub>3</sub> между ХБ и контролем*

Данные представленные в табл. № 4, характеризуют процентное содержание CD4+ лимфоцитов в периферической крови которые у больных контрольной группы составили наиболее высокие показатели ( $40,13 \pm 1,75\%$ ). У женщин больных бруцеллезом в периферической крови отмечалось одинаковое снижение процентного содержания CD4+ лимфоцитов, вне зависимости от продолжительности заболевания ( $34,36 \pm 0,86\%$  у женщин с ОБ и  $36,21 \pm 0,80\%$  у женщин с ХБ).

У больных бруцеллезом наблюдается дисбаланс в CD8+ цитотоксических лимфоцитов при остром бруцеллезе чаще выявляется активация CD8+ лимфоцитов в ответ на инфицирование ( $0,28 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ ), но их количество и функциональная активность могут быть изменчивы. Результаты последних лет свидетельствуют, что цитотоксические лимфоциты широко участвуют в лизисе поврежденных клеток организма, это предполагает и объясняет достаточно высокий относительных показателей CD8+ в крови женщин больных острой формой бруцеллеза, по в сравнении с здоровыми женщинами ( $0,31 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p < 0,02$ ) и женщинами

больными хроническим бруцеллезом ( $p < 0,001$ ). Данные факты наблюдались и в отношении процентного соотношения CD8+ лимфоцитов -  $35,62 \pm 0,72\%$  ( $p < 0,001$  по сравнению с контролем и  $p < 0,001$  с группой женщин с ХБ)

При хроническом бруцеллезе усугубляется дисбаланс, снижается функция фагоцитов и наблюдаются изменения в цитотоксической активности, что указывает на истощение иммунного ответа, а CD8+ лимфоциты, как часть клеточного иммунитета, играют ключевую роль в борьбе с внутриклеточной инфекцией, но их функция нарушена. У больных женщин с хроническим бруцеллезом наблюдалось истощение цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов ( $0,19 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ ), что не позволяет эффективно уничтожать инфицированные клетки, способствуя персистенции бактерии. Данные показатели были наиболее низкими по сравнению с острой формой ( $p < 0,001$ ) и группой контроля ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, у больных бруцеллезом CD8+ лимфоциты участвуют в иммунном ответе, но их функция страдает, особенно при переходе заболевания в хроническую форму, что усугубляет патологический процесс. Процентное соотношение у женщин с ХБ также было более низким по сравнению с женщинами с острой формой бруцеллеза ( $29,65 \pm 1,00\%$ ;  $p < 0,001$ ).

Известно, что натуральные киллеры становятся активными на ранних стадиях инфекции, так как они имеют способность лизировать клетки-мишени без предварительной сенсибилизации. У больных острым и хроническим бруцеллезом выявлено статистически значимое увеличение абсолютного содержания натуральных киллеров (CD16+) -  $0,18 \pm 0,00 \times 10^9/\text{л}$  и  $0,16 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$  по сравнению с показателями контроля ( $0,11 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ ). Данные свидетельствуют, что у пациентов с острой формой бруцеллезной инфекции прослеживается тенденция к увеличению относительного уровня клеток, экспрессирующих CD16+.

Статистически значимые изменения при определении относительного содержания натуральных киллеров также наблюдались в отношении показателей больных с острой формой ( $13,35 \pm 0,20\%$ ), что было статистически выше по сравнению группы контроля ( $9,96 \pm 0,59\%$ ;  $p < 0,001$ ) и показателями женщин с хронической формой бруцеллеза ( $11,55 \pm 0,46\%$ ;  $p < 0,001$ )

Статистически значимых изменений при определении относительного содержания В-лимфоцитов у обследованных с хронической формой ( $14,75 \pm 0,65\%$ ) заболевания по отношению к

контрольной группе не выявлено ( $13,06 \pm 0,79\%$ ). При этом при острой форме бруцеллеза ( $8,96 \pm 0,26\%$ ) уровень В-лимфоцитов был достоверно ниже контрольных величин по сравнению контролем ( $p < 0,001$ ).

Отмечено увеличение абсолютного уровня CD19+ при хронической форме заболевания  $0,45 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ . Как по сравнению с детьми с острым бруцеллезом ( $0,26 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p < 0,001$ ), так и по сравнению со здоровыми людьми ( $0,21 \pm 0,00 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p < 0,001$ ). Таким образом при хроническом бруцеллезе наблюдается повышение активности В-клеточного звена иммунитета, что является компенсаторной реакцией, особенно в условиях снижения Т-клеточного звена (хелперов).

Таким образом, при изучении иммунологического статуса у больных бруцеллезом людей выявлены изменения со стороны клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Для острого течения бруцеллеза характерно увеличение Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов крови, выраженное снижение поглотительной способности нейтрофилов. Показано, что формирование хронического процесса сопровождается развитием вторичного иммунодефицитного состояния. Выявленные изменения в большей степени носят иммуносупрессивный характер, что проявляется в снижении уровня Т-лимфоцитов и Т-хелперов в периферической крови.

### **Программа лечения и реабилитации женщин фертильного возраста больных бруцеллезом.**

Больным бруцеллезом необходимо проводить реабилитацию и восстановительное лечение [17]. Начинать реабилитационные мероприятия следует уже в периоде разгара заболевания, активно проводить – в периоде реконвалесценции. Реабилитация больных бруцеллезом делится на три группы: медицинская, социальная, профессиональная [18]. Медицинская реабилитация при остром, подостром и хроническом бруцеллезе представляет собой стационарное, амбулаторное и санаторно-курортное лечение [17,18].

Как было показано в предыдущих главах бруцеллез у женщин фертильного возраста характеризовался поражением различных органов и систем, включая нервную, опорно-двигательную, сердечно-сосудистую и репродуктивную.

У женщин фертильного возраста на первый план выходят проблемы со стороны репродуктивных органов, это нарушения

менструального цикла, хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, дисфункцией яичников, снижением фертильности, повышенным риском самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов и неблагоприятных перинатальных исходов. Даже после завершения этиотропной терапии у значительной части пациенток сохранялись астеновегетативные, болевые и нейроэндокринные расстройства, что указывало на необходимость комплексной медицинской реабилитации.

Все женщины больные острой и хронической формой бруцеллеза были разделены на две подгруппы, при этом первая подгруппа получала традиционное лечение и последующую реабилитацию, а вторая подгруппа получила модификационную терапию с внедрением новых методов реабилитационных мероприятий. Распределение на подгруппы можно увидеть в таблице № 5.

Таблица 5

Схема лечения и реабилитации женщин фертильного возраста с острым бруцеллезом

	1а группа n=15		1б группа n=17
	1-2 месяц		1-2 месяц
1 этап - стационарное лечение	1. Антибактериальная терапия доксициклин 200 мг + рифампицин 600 мг в сутки на протяжении 6 недель (1,5 месяца).		1. Антибактериальная терапия доксициклин 200 мг + рифампицин 600 мг в сутки на протяжении 6 недель (1,5 месяца).
	2. Нестероидные противовоспалительные средства		2. Нестероидные противовоспалительные средства
	3. Витамины группы В и С		3. Витамины группы В и С
	4. Дезинтоксикационные средства		4. Дезинтоксикационные средства
	5. Солевые растворы		5. Солевые растворы
	6. Белковые растворы		6. Белковые растворы
			3-4 месяц
2 этап амбулаторное лечение			1. меглумина акринодонацетат по 250 мг через день в/м курсом 10 инъекций
			2. Витамин Е 200 мг в сутки 1 месяц
			5-6 месяц
3 этап санаторно-курортное лечение			1. меглумина акринодонацетат по 250 мг через день в/м курсом 10 инъекций
			2. Родоновые ванны №10

**Схема лечения и реабилитации женщин фертильного возраста с хроническим бруцеллезом**

	2а группа n=32		2б группа n=36
	1-2 месяц		1-2 месяц
1 этап	1. Антибактериальная терапия доксициклин 200 мг + рифампицин 600 мг в сутки на протяжении 6 недель (1,5 месяца).		1. Антибактериальная терапия доксициклин 200 мг + рифампицин 600 мг в сутки на протяжении 6 недель (1,5 месяца).
	2. Нестероидные противовоспалительные средства		2. Нестероидные противовоспалительные средства
	3. Витамины группы В и С		3. Витамины группы В и С
	4. Белковые растворы		4. Белковые растворы
	5. меглумина акринодонацетат по 250 мг через день в/м курсом 10 инъекций		5. меглумина акринодонацетат по 250 мг через день в/м курсом 10 инъекций
	3-4 месяц		3-4 месяц
2 этап	1. меглумина акринодонацетат по 250 мг через день в/м курсом 10 инъекций		1. меглумина акринодонацетат по 250 мг через день в/м курсом 10 инъекций
			3. Родоновые ванны №10
			5-6 месяц
3 этап			1. меглумина акринодонацетат по 250 мг через день в/м курсом 10 инъекций
			2. Витамин Е 200 мг в сутки 1 месяц
			2. Родоновые ванны №10

Все женщины больные ОБ и ХБ получали стандартное лечение антибиотиками, противовоспалительную, инфузионную (дезинтоксикационную), десенсибилизирующую и симптоматическую терапию.

Всем больным в группе получившим модифицированный метод терапии и реабилитации была применена антибактериальная терапия, нестероидные препараты, дезинтоксикационная терапия и белковые препараты. На 3-4 месяц от начала терапии были применены меглумина акринодоацетат по 250 мг через день в/м курсом 10 инъекций, витамин Е, а также радоновые ванны.

Большой интерес в аспекте реабилитации воспалительной патологии представляет природные физические факторы ввиду широкого арсенала клинических эффектов, доступности, безопасности и малоинвазивности данных методик. Широкое применение в практике нашла методика бальнеотерапии минерально-газовыми радоновыми водами благодаря иммуномодулирующему, противовоспалительному, дренажно-дезинтоксикационному действию, коррекции психоэмоциональных и вегетососудистых нарушений [15,24]. Указанные лечебные эффекты радоновой бальнеотерапии обусловлены наличием растворенного в минеральной воде радона (Rn) - инертного газа, распад которого сопровождается  $\alpha$ -излучением. При бальнеопроцедуре через кожу в организм проникает не более 0,5 % радона и 1,5-2 % его дочерних продуктов, 60 % которых далее диффундируют в подлежащие ткани и кровеносное русло, что обуславливает высокую концентрацию продуктов ионизации в органах и тканях [15,27]. В связи с этим 2й группе больных были назначены радоновые ванны.

После проведенного лечения практически у всей исследуемой когорты пациентов улучшилось самочувствие: снизились количество жалоб на боль в покое и при движениях, болезненные ощущения при пальпации, утреннюю скованность и крепитацию в суставах. Уменьшение жалоб наблюдалось сразу после проведенного курса реабилитации в каждой группе сравнения.

У больных женщин с ХБ темп снижения боли в суставах непосредственно после проведенной терапии составил 25% в 1-й

группе, 30% во 2-й группе, а утренней скованности 70 и 65% соответственно. Выраженность положительной динамики через 6 и 12 мес стала уменьшаться по сравнению с данными, полученными сразу после лечения. Так, через 6 мес был отмечен темп роста утренней скованности на 30% в 1-й группе, а во 2-й группе - на 5%. Крепитация стала вновь беспокоить 15% больных 1-й группы и 5% - 3-й группы. К концу года положительный эффект от проведенного лечения сохранился в большей степени у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й группой ( $p < 0,05$ ).

Сравнительный анализ поражения репродуктивной системы после проведенного лечения у ЖФВ, больных хроническим бруцеллёзом, показал следующие результаты: восстановление менструальной функции у пациенток 1-й группы отмечено в 45% случаев, тогда как во 2-й группе данный показатель достигал 60%. Метроэндометрит у женщин 1-й группы регистрировался в 55% случаев, тогда как во 2-й группе его частота была достоверно ниже и составляла 35%.

Среди обследованных пациенток обеих групп имели место невынашивание беременности и вторичное бесплодие. В процессе наблюдения установлено, что у женщин 1-й группы беременность наступила в 40% случаев. Беременность наступала в первые 6-8 месяцев после окончания лечения, в дальнейшем частота наступления беременности снижалась к 10-11 месяцам наблюдения, однако в большинстве случаев заканчивались самопроизвольным прерыванием на ранних сроках (70%), что свидетельствовало о сохраняющихся функциональных и воспалительных нарушениях репродуктивной системы.

В то же время у пациенток 2-й группы, получавших комплексную терапию с включением радоновых ванн, отмечалось восстановление репродуктивной функции с преимущественно благоприятным исходом беременности: беременность наступила в 65% случаев и в большинстве наблюдений беременность завершалась срочными родами, что указывает на стойкий положительный эффект радонотерапии и её значимую роль в реабилитации женщин репродуктивного возраста, больных хроническим бруцеллёзом. В отличие от женщин 1 группы у

пациенток 2 группы беременность наступала в первые 4-6 месяцев после окончания лечения и в дальнейшем тенденции к снижению не наблюдалось.

Таким образом, комплексное лечение и реабилитация женщин с применением меглумина акринодонацетата, витамина Е, родоных ванн сопровождалось более выраженными положительными клиническими эффектами и обеспечивало преимущество по ряду показателей репродуктивной функции по сравнению со стандартной терапией и реабилитацией.

**ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА:**

1. Taipova A.A., Beishova I.S., Alikhanov K.D., Otarbayev B.K., Ulyanov V.A., Ginayatov N.S., Dushaeva L.Z. Monitoring of the epizootic situation on animal brucellosis in the Republic of Kazakhstan. (2023)
2. [www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/brucellosis](http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/brucellosis)
3. Абусуева А.С. Экологическая эпидемиология заболеваемости бруцеллезом в Республике Дагестан за 2010-2011 годы // Проблемы экологической медицины: материалы 1-ой научно-практической конференции. Махачкала, 2018. С. 162-169.
4. Анваров Ж.А., Джураева К.С., Ниязова Т.А., Ярмухамедова Н.А., Таджибаев И.Н., Зайлобидинов Б.З. Бруцеллезнинг сурункали шакллари билан оғриган беморларда ичак дисбиозини коррекциялаш. //Вестник Ташкентской
5. Ахмедова М.Д. Иммунная система у больных бруцеллезом. – Махачкала, 2007. – 169 с.,
6. Гаджиева Л.А. Функциональное состояние почек, иммунной и антиоксидантной систем у больных бруцеллезом женщин: Дис... канд. мед. наук.- Махачкала, 2019. -133с
7. Городин В.Н., Яковчук Е.Е., Чернявская О.В., Гребенник Н.П., Клименко Н.Н., Журавлев А.Ю., Ковтун Э.А. Опыт организации паразитологической диагностики на базе краевого специализированного учреждения инфекционного профиля // Биология ва тиббиёт муаммолари, 2014, №3 (79) 33
8. Джалалова Н.А. Клинико-иммунологическая характеристика хронических форм бруцеллеза и критерии эффективности эриксина в комплексной терапии: Дис. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 2008. – 109 с.]
9. Дубровина В.И., Коновалова Ж.А., Ястремская К.Ю., Баранникова Н.Л., Токарева Л.Е., Балахонов С.В. Механизмы клеточного иммунного ответа при бруцеллезе. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.- 2016.- Т.91, №6.- С.80-87.,
10. Дусчанов Б.А., Куранбаев Б., Косимов О.Ш., Саъдинов П.О. Современная эпидемическая ситуация по бруцеллёзу в Хорезмской области и пути совершенствования профилактических мероприятий // Вестник врача, Самарканд, 2014, №1, с.82-84
11. Ерениев С.И., Рудаков Н.В., Соколова Т.Ф., Тархов А.Е. Иммунологический статус больных профессиональным

бруцеллезом. // В кн. Санитарно-гигиенические и клинико-иммунологические аспекты профессионального бруцеллеза в современных условиях. Коллективная монография С.И. Ерениев, В.Г. Демченко, О.В. Плотникова, А.Д. Сафонов, Н.В. Рудаков, Л.Н. Гордиенко, О.Г. Пономарева, А.Е. Тархов.- СПб, ТЕССА, 2014.- С.62-85.

12. Ерениев С.И. и др. Показатели гуморального иммунитета у больных профессионально обусловленным бруцеллезом // Мед труда и пром. экология. – 2010. – №3. – С. 28-33

13. Касимов И.А., Фарманова М.А., Зайниддинова М.Б. Современное состояние проблемы бруцеллеза: эпидемиология, патогенез // Ж. Доктор ахборотномаси №1(98), 2021, с.134-142

14. Кулжанова Ш.А., Муковозова Л.А., Смаилов Е.М. Содержание интерферонов у больных бруцеллезом // Наука и здравоохранение. – 2008. – С. 73-74

15. Куреленок С.А., Гордон К.В. Санаторно-курортное лечение гинекологических больных с сочетанной патологией репродуктивной системы. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013;(1):109

16. Маджидов В.М. Бруцеллез: Руководство по зоонозам и паразитарным заболеваниям. – Ташкент: Медицина, 2000. –С. 3-55.

17. Меньшикова, Т. Б. Комбинированный метод лечения остеоартроза / Т. Б. Меньшикова, Е. А. Шляпак, Е. В. Жукова // Новая мед. тех: рег. уд № ФС- 2006/320-У.,

18. Меньшикова, Т.Б. Медицинская реабилитация на курорте лиц с заболеваниями и повреждениями периартикулярных мягких тканей плечевого пояса / Т. Б. Меньшикова, Е. В. Жукова, А. С. Кайсинова // Курортная медицина.- 2017.- № 3.- С. 90-93

19. Низамова С.А., Атаходжаева Д.Р., Мирзаева М.А., Тураев У. Современные особенности эпидемического процесса в Узбекистане // Журнал Тиббиётда янги кун, №2(30); 2020:470-472

20. Ниязова Т.А., Мирзажонина Д.Б. Клиническая эффективность применения экдистена при первично-хроническом бруцеллезе //Инфекция, иммунитет и фармакология.- Ташкент, 2014.-№3.- С.32-37.

21. Онищенко Г.Г. Бруцеллез. Современное состояние проблемы. (2019): 336-336.

22. Пономаренко Д.Г. Анализ ситуации по бруцеллезу в мире и Российской Федерации // Проблемы особо опасных инфекций 2 (2024): 36-50.

23. Пономаренко Д.Г., Хачатуров А.А., Ковалёв Д.А., Скударева О.Н., Лукашевич Д.Е., Жаринова И.В., Куличенко А.Н. Анализ заболеваемости бруцеллезом и молекулярно-генетическая характеристика популяции бруцелл на территории Российской Федерации // Проблемы особо опасных инфекций, (2023), (2), 61-74

24. Разумов А.Н., Пурига А.О., Юрова О.В. Современные возможности радонотерапии в медицинской реабилитации пациентов. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2015;92(4):54–60.,

25. Скляров О.Д. Эпидемические проявления бруцеллеза в различных эпизоотических очагах. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012; 4 (65): 18–22.

26. Сыздыков М.С., Кузнецов А.Н., Бердалиева Ф.А. и др. Этиотропная терапия острого бруцеллёза: Метод. рекомендации. – Алматы, 2015. – 19 с.]

27. Фесюн А.Д., Кульчицкая Д.Б., Котенко Н.В. и др. Разработка комплексных программ санаторно-курортного лечения женщин с диагнозом хронический эндометрит. Вопросы курортологии, физио-терапии и лечебной физической культуры. 2021;98(3–2):201–2

28. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. 4-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 656 с.

29. Ярмухамедова М.К., Ачилова М., Узакова Г. Клиническая характеристика бруцеллеза в Самаркандской области // Проблемы биологии и медицины, 2016, №3 (89), с.118-121

30. Ярмухаммедова Н.А., Рустамова Ш.А., Караматуллаева З.Э., Кандимов О.Ж. Анализ эпидемиологических аспектов по бруцеллёзу Нурабадского района Самаркандской области // Проблемы биологии и медицины, 2018, №1 (99), с.146-151

31. Ярмухамедова Н. А. и др. Современные аспекты и роль цитокинового статуса проблемы бруцеллеза Резюме //International Scientific and Practical conference «COVID-19 and other topical infections of Central Asia» June 23-24, 2022, Shymkent. – 2022. – С. 172.

