

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МАСКИ БРУЦЕЛЛЕЗА

В.А. Малов

ГОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" Минздравсоцразвития России, Москва

*В статье на основании обширных литературных данных представлено многообразие клинических вариантов течения различных форм бруцеллезной инфекции, дано патогенетическое обоснование полиморфизма клинических проявлений. Изложены основные принципы диагностики данной патологии. Поскольку клиническая картина заболевания, особенно в остром периоде, характеризуется выраженным полиморфизмом, в неясных случаях бруцеллез следует включать в круг дифференциальной диагностики, тем более если имеются соответствующие эпидемиологические предпосылки для подозрения.*

**Ключевые слова:** бруцеллез, терапевтические маски, методы диагностики

*Чтобы избежать ошибок, надо набираться опыта;  
чтобы набираться опыта, надо делать ошибки.  
Лоуренс Дж. Питер*

*Based on numerous literatures, article shows a variety of clinical options for course of different forms of brucellosis infection and presents the pathogenetic basis of polymorphism of clinical manifestations. The basic principles of diagnosis of this disease are considered. Because the clinical picture is characterized by marked polymorphism, especially in the acute stage, brucellosis should be included in the range of differential diagnosis in marginal cases, particularly given appropriate epidemiological prerequisites for suspicion.*

**Key words:** brucellosis, therapeutic masks, methods of diagnosis

*To avoid mistakes, it is necessary to gain experience;  
to gain experience, you must make mistakes.  
Laurence J. Peter*

**П**роблема "масок", или вариантов течения, инфекционных заболеваний всегда привлекала особое внимание клиницистов [1–3]. Как показывают многочисленные клинические наблюдения [4–10], бруцеллез демонстрирует удивительное многообразие своих клинических масок, что становится все более и более очевидным по мере разработки и клинического использования современных методов диагностики [11]. Именно такая многоликость клинического течения преимущественно острого бруцеллеза актуализирует данную проблему с учетом особенностей современной эпидемиологической ситуации и распространенности бруцеллеза в мире [12].

Бруцеллез считается одним из наиболее распространенных в мире зоонозных инфекционных заболеваний [13]. Ежегодно регистрируют около 500 тыс. новых его случаев, хотя истинная частота распространения бруцеллеза у людей не известна. Наиболее высокая заболеваемость отмечается в странах Средиземноморского бассейна, Персидского залива, Ближнего Востока, Индийского полуострова, а

также части Центральной и Южной Америки. В эндемичных регионах заболеваемость варьируется в очень широких пределах – от 0,01 и менее до 200 и более человек на 100 тыс. населения [14]. На протяжении последнего десятилетия в Российской Федерации ежегодно выявляют около полутысячи больных с впервые диагностированным бруцеллезом, из которых около половины приходится на Северо-Кавказский регион. В 2010 г. показатель заболеваемости бруцеллезом по РФ составил 0,3 на 100 тыс. населения.

Столь невысокий показатель, естественно, приводит к снижению настороженности врачей в отношении данного заболевания, что и явилось основной предпосылкой написания данной статьи. Второй не менее важной предпосылкой стал тот факт, что больные с острыми инфекционными заболеваниями могут первично ошибочно поступать в терапевтические стационары с таким, например, диагнозом, как лихорадка неясного генеза [15]. Целью статьи является краткий обзор современных литературных данных о про-

блеме бруцеллеза с описанием возможных вариантов его клинического течения.

Бруцеллез относится к числу эндемичных зоонозных инфекционных заболеваний, риску заражения которым подвергаются преимущественно профессиональные группы людей. В то же время, как уже неоднократно отмечалось, в современном обществе важным фактором распространения редких, эндемичных, "экзотических" инфекционных заболеваний является рост туризма и миграции населения [16, 17]. Лица, осуществляющие поездки в страны и регионы, эндемичные по бруцеллезу, подвергают себя риску инфицирования в случае, если они употребляют в пищу местные деликатесы – продукты из козьего, овечьего или верблюжьего молока и сыры домашнего приготовления. Все это требует от терапевтов и врачей общей практики не просто настороженности в отношении бруцеллеза, но и базовых представлений об этиологии, эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях, осложнениях и методах диагностики данного инфекционного заболевания.

Возбудители бруцеллеза относятся к бактериям рода *Brucella*, естественным природным резервуаром которых являются различные виды животных (см. таблицу).

Проблема бруцеллеза, как правило, ассоциируется с сельскохозяйственными животными, но наблюдения показывают, что естественным резервуаром бруцелл, в т. ч. патогенных для людей, могут быть и дикие животные [19], хотя их эпидемиологическое значение в поддержании заболеваемости среди людей несоизмеримо меньше. В литературе имеются указания на возможность инфицирования бруцеллами даже морских млекопитающих. Все эти данные свидетельствуют об очень сложных взаимосвязях в живой природе и о том, что антропогенные воздействия на окружающую природу могут существенно влиять на циркуляцию патогенных для человека микроорганизмов в естественных природных резервуарах.

У животных бруцеллез протекает в хронической форме и имеет легкое или асимптоматическое течение. Инфицирование людей может происходить путем прямого контакта с больным животным (через поврежденные кожные или слизистые покровы и аэрогенным путем) или непрямого – через употребление непастеризованного молока или молочных продуктов (сливок, сливочного масла, свежего сыра, мороженого), полученных от инфицированных животных [20]. Наиболее распространенным в мире возбудителем бруцеллеза пищевым путем инфицирования является *Brucella melitensis*; *B. abortus* и *B. suis* преимущественно ответственны за спорадические случаи заболевания, а *B. canis* считается самым редким возбудителем бруцеллеза у людей [9].

Эпидемиологический анамнез может служить важной подсказкой при подозрении на бруцеллез. Поскольку инкубационный период при бруцеллезе может составлять несколько недель, эпидданные следует собирать на глубину именно этого периода. При наличии в анамнезе указаний на поездки или посещение регионов, эндемичных по бруцеллезу, следует активно интересоваться, какие лакомства и деликатесы пациент там употреблял. В любом случае следует помнить, что эпидемиологические данные следует рассматривать исключительно как подсказку, но не как подтверждение диагноза.

По классическим представлениям [1], передача бруцелл от человека к человеку редка, но возможна. В специальной литературе имеются клинические наблюдения с описанием передачи возбудителя трансплацентарно, во время родов, при кормлении новорожденных грудью [21–23], при переливании крови [24], трансплантации костного мозга [25], половым путем [26] и нозокомиальное заражение медицинского персонала [27].

Бруцеллез является системным заболеванием, при котором возможно поражение любого органа или системы. Проблема полиморфизма клинической картины объясняется особенностями патогенеза заболевания. Инкубационный период при бруцеллезе варьируется от 1 до 5 недель. Заболевание может протекать по-разному и иметь как клинически манифестное (симптоматическое), так и бессимптомное или субклиническое течение.

Из-за бессимптомного дебюта заболевания на инкубационный период могут ошибочно отводить несколько месяцев – до периода, когда заболевание принимает симптоматическое

течение. Бессимптомные формы заболевания, несмотря на полное отсутствие клинических признаков болезни, могут быть диагностированы с помощью серологических тестов.

По длительности болезни выделяют острую, подострую и хроническую формы.

Рассматривается как типичная форма бруцеллеза, при которой длительность заболевания составляет до 8 недель, а клиническая картина характеризуется неспецифическими проявлениями. Наиболее частым признаком заболевания является повышение температуры тела, которая более чем у 85 % больных превышает 38,5 °С. В случае, если заболевание развивается естественным путем и больные не принимают никаких лекарственных препаратов, лихорадочная кривая может иметь волнообразный (ундулирующий) характер, что и стало одним из оригинальных названий бруцеллеза на заре его изучения [1]. Сопутствующими признаками являются слабость, недомогание, потливость, головная боль, анорексия, миалгии, артралгии, боль в спине. У больных могут отмечаться озноб, снижение массы тела. У 6–35 % пациентов выявляется гепато- и спленомегалия.

При острой форме заболевания в процесс может вовлекаться любой орган, но наиболее часто (практически в половине случаев) отмечается поражение суставов. В современной западной литературе вовлеченность отдельных органов в патологический процесс при острой форме бруцеллеза рассматривается как осложнение, тогда как при хронической форме это может быть единственным проявлением болезни [18, 28].

Многие исследователи, наблюдавшие больных в эндемичных странах, отмечают, что клинические проявле-

Таблица Краткая характеристика представителей рода *Brucella* (по [18] с дополнениями и изменениями)

Виды бруцелл	Биотипы	Основной естественный резервуар	Патогенность для человека
<i>B. abortus</i>	1–6, 9	Крупный рогатый скот, верблюды, буйволы, бизоны, яки, лошади	Средняя
<i>B. melitensis</i>	1–3	Козы, овцы, верблюды, крупный рогатый скот, антилопы	Высокая
<i>B. suis</i>	1, 3	Свиньи	Высокая
	2	Свиньи	Низкая
	4	Олени	Средняя
	5	Мелкие грызуны	Высокая
<i>B. canis</i>	Нет	Собаки	Низкая
<i>B. ovis</i>	Нет	Овцы	Нет
<i>B. neotomae</i>	Нет	Грызуны	Нет

ния острой формы бруцеллеза могут претерпевать существенные изменения ввиду самостоятельного и неконтролируемого приема пациентами антибактериальных и нестероидных противовоспалительных лекарственных средств [29].

Неспецифичность клинической картины острого бруцеллеза, выражающаяся в объективных и субъективных проявлениях синдрома интоксикации, является следствием ведущего звена патогенеза — развития бактериемии [30]. Тем не менее развивающийся при бруцеллезе интоксикационный синдром по механизму своего развития и длительности клинических проявлений отличается от синдрома интоксикации при заболеваниях, обусловленных бактериальными возбудителями, не способными к длительному внутриклеточному паразитированию [31, 32].

Бруцеллы являются факультативными внутриклеточными патогенами, высокоадаптированными 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 [32]. Большая часть бруцелл, поступающих в фагоциты, уничтожается после слияния и фаголизиса. Однако в некоторых клетках данный процесс ингибируется и формируются т. н. репликативные фагосомы или бруцеллосомы, в которых происходит размножение возбудителя, поддерживающее состояние бактери-

емии [34]. Таким образом, стратегия внутриклеточного выживания и размножения бруцелл с формированием длительной бактериемии обеспечивает инфицирование все новых и новых клеток, что проявляется клиническим прогрессирующим заболеванием 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 [35, 36].

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 таких клинических проявлений, как гломерулонефриты, гепатиты, артриты, кожные васкулиты [37, 38]. Данный аспект патогенеза очень важен для понимания механизмов развития возможных необычных проявлений бруцеллезной инфекции на разных стадиях процесса. Кроме этого внутриклеточное сохранение бруцелл способствует образованию гранулематозного воспаления, что в последующем может проявляться формированием абсцессов [7, 39].

Роль формирующихся иммунопатологических реакций в развитии необычной клинической манифестации при бруцеллезе может быть продемонстрирована следующими наблюдениями. Известно, что смешанные криоглобулинемии представляют собой синдром, ассоциированный с лимфо-пролиферативными, аутоиммунными или инфекционными заболеваниями [37]. В литературе имеется описание нескольких клинических наблюдений пациентов в возрасте от 17 лет до 71 года (соотношение женщины : мужчины — 1 : 4) с васкулитами и криоглобулинемией, развившимися на фоне бруцеллезной инфекции [37, 38, 40, 41]. Анализ этих наблюдений показывает, что наиболее частыми клиническими признаками у этих больных были пур-

пура и лихорадка, гепатомегалия выявлялась у всех без исключения пациентов в отличие от спленоmegалии и болей в животе. В сыворотке крови у всех больных выявлялись поликлональные криоглобулины (III тип); серологическое исследование на вирусные гепатиты В и С было отрицательным. В большинстве случаев бруцеллезная инфекция была верифицирована после выделения культуры *B. melitensis* из костного мозга. Во всех описанных случаях отмечен хороший терапевтический ответ на лечение тетрациклинами и кортикостероидами.

Приведенные наблюдения демонстрируют, что у пациентов с пурпурой и установленной смешанной криоглобулинемией, сопровождающимся длительным лихорадочным состоянием, среди прочих инфекционных заболеваний требуется исключить бруцеллез.

В литературе имеется описание редкого клинического случая развития рабдомиолиза и острой почечной недостаточности у больного острым бруцеллезом [42]. Ранее здоровый 25-летний мексиканец, работавший в фермерском хозяйстве в США, был госпитализирован с длительной лихорадкой. При поступлении у больного отсутствовали видимые причины лихорадки. При осмотре отмечены увеличение (до 2 см ниже края реберной дуги) печени и болезненность при ее пальпации, небольшая болезненность в мышцах. В общем анализе крови: лейкопения — до 3000 клеток/мм<sup>3</sup> с числом полиморфноядерных лейкоцитов 1700 в мм<sup>3</sup> и тромбоцитов — 9000 в мм<sup>3</sup>. Уровень фибриногена — 145 мг/дл, продукты деградации фибрина > 40. Уровень миоглобина в моче, определенный с помощью радиоиммунного анализа, был существенно повышен. В последующие несколько дней было отмечено ухудшение состояния, сопровождавшееся нарастанием уровня миоглобина в моче, увеличением уровней креатинфосфокиназы и креатинина в сыворотке крови. В связи с нарастанием почечной недостаточности больному был проведен гемодиализ. На четвертый день отмечены улучшение общего состояния и самочувствия больного, нормализация температу-

ры тела и периферической картины крови, однако у больного сохранялись жалобы на боли в мышцах. В последующем при повторных бактериологических исследованиях крови был получен рост *B. melitensis* и выявлены положительные серологические тесты крови на бруцеллез.

Хотя в специальной литературе имеются сообщения относительно вовлеченности почек в патологический процесс при бруцеллезе [43], данное наблюдение представляет интерес, прежде всего ввиду того, что у наблюдаемого пациента развитие острой почечной недостаточности произошло вследствие рабдомиолиза.

Изменения периферической картины крови при бруцеллезе, как правило, бывают умеренными и сводятся к развитию гипохромной анемии, выраженность которой зависит от тяжести заболевания, лейкопении, нейтропении с умеренным сдвигом, лимфоцитоза (возможна лимфопения). Количество тромбоцитов при бруцеллезной инфекции обычно несколько снижено, однако крайне редко достигает критических значений. Обычно эти изменения нестойки и быстро купируются на фоне проводимой антибактериальной терапии. В литературе имеются описания клинических случаев, при которых у больных бруцеллезной инфекцией развивалась выраженная тромбоцитопения, сопровождаемая геморрагическим синдромом. По литературным данным, тромбоцитопения развивается у 1–8 % больных бруцеллезом [44, 45] и неизменно возникает у всех пациентов при наличии у них геморрагического синдрома. Наиболее часто геморрагический синдром у больных бруцеллезом проявляется кровоизлияниями в кожу, а также в слизистые оболочки, отмечаются носовые кровотечения, кровоточивость десен и гематурия [8]. Механизм развития тромбоцитопении при бруцеллезе не ясен. Среди предлагаемых механизмов обсуждаются следующие: ДВС-синдром (диссеминированное внутрисосудистое свертывание), гиперспленизм, супрессия костного мозга, феномен гемофагоцитоза и иммунное разрушение тромбоцитов.

ДВС-синдром является частым признаком генерализованных форм бактериальных инфекций [31, 32], однако он считается нетипичным для бруцеллеза. Коагулопатия и пурпура особенно часто встречаются при менингококцемии [46]. Эндотоксин бруцелл, как показывают исследования [13], обладает менее выраженной токсичностью, чем липополисахариды других грамотрицательных бактерий. Согласно имеющимся наблюдениям, ДВС-синдром был установлен только у 2 из 43 больных бруцеллезом, осложненным тромбоцитопенической пурпурой [8].

Гиперспленизм как причина тромбоцитопении обсуждается в связи с тем, что имеются наблюдения [47], в которых было показано, что только удаление селезенки устраняло тромбоцитопению. Помимо секвестрации тромбоцитов при гиперспленизме селезенка может быть местом выработки цитотоксических антител. Данные, касающиеся роли костного мозга в развитии тромбоцитопении, неубедительны. Пункция костного мозга у таких больных демонстрирует обилие в нем мегакариоцитов, а кроме того, количество выявляемых в нем гранулем недостаточно для угнетения тромбоцитопоэза.

В последнее время активно обсуждается механизм реактивного гемофагоцитоза, однако данный феномен хотя и выявлялся у больных бруцеллезом с разной частотой, но не являлся доминирующей находкой. Достаточно вескими остаются аргументы в пользу иммунного разрушения тромбоцитов, о чем свидетельствуют обнаружение в сыворотке крови некоторых больных бруцеллезом с тромбоцитопенической пурпурой антитромбоцитарных антител, хороший терапевтический эффект кортикостероидной терапии и положительные результаты пробы Кумбса. Некоторые исследователи отмечают, что даже в случае получения отрицательного результата на антитромбоцитарные антитела данный механизм тромбоцитопении категорично исключать нельзя. Развитие у больных бруцеллезом тромбоцитопении и геморрагического синдрома имеет важное прогностическое значение, поскольку

показатель летальности у таких пациентов составляет около 10 %.

В клинических обзорах, посвященных проблеме бруцеллеза, мало внимания уделяется патологии дыхательной системы [1], поскольку считается, что поражение органов дыхания не типично для данной патологии. Тем не менее, согласно крупным исследованиям, поражение органов дыхания при бруцеллезе встречается в 1–5 % случаев [6]. Одной из важнейших предпосылок поражения дыхательной системы при бруцеллезе является возможность аэрогенного механизма заражения путем ингаляции инфекционных частиц аэрозоля. Такой взгляд упрощает наши представления о патогенетических механизмах бруцеллезной инфекции. Бруцеллез является системной инфекцией, в силу чего возможность поступления бруцелл в органы дыхания не обязательно должно зависеть от механизма инфицирования. По некоторым наблюдениям, такие клинические проявления, как одышка и кашель, могут выявляться у 15 % больных бруцеллезом. Уточнение возможного характера поражения органов дыхания при бруцеллезе показывает, что у больных может выявляться увеличение прикорневых и паратрахеальных лимфатических узлов, в легочной ткани могут формироваться гранулемы и единичные узелки, выпот в плевральной полости, интерстициальная пневмония, эмпиема и пневмоторакс. При этом бруцеллы очень редко выделяются из мокроты, но могут обнаруживаться в плевральной жидкости и биопсийных образцах [48]. В отдельных случаях может возникнуть необходимость дифференциальной диагностики с туберкулезом [49]. Подобно другим необычным клиническим проявлениям острого бруцеллеза признаки поражения органов дыхания очень быстро купируются при применении адекватной антибактериальной терапии.

Активное внедрение новейших технологий в клиническую медицину способствует выявлению и новых потенциальных проблем. Примером может служить широкое использование различных имплантируемых протезов и устройств (кардиостимуляторов,

кардиовертеров-дефибрилляторов). В случае инфицирования бруцеллами данные устройства и имплантаты могут становиться очагами бруцеллезной инфекции. Хотя для бруцелл характерна внутриклеточная локализация, они, тем не менее, легко связываются с белками внеклеточного матрикса — такими, как коллаген, ламинин, фибронектин и витронектин, которые покрывают искусственные имплантаты. В современной литературе аналогичных сообщений не так много, но их число постоянно возрастает [50]. Наглядно данный аспект отражен в наблюдении А. Dhand и J.J. Ross, в котором у 66-летнего мужчины, перенесшего имплантацию кардиовертера-дефибриллятора, после поездки в эндемичный по бруцеллезу регион развились признаки негнойного воспаления в области кармана имплантируемого устройства. При этом общее самочувствие пациента оставалось удовлетворительным, лихорадка отсутствовала, а печень и селезенка не были увеличены. Бактериологическое исследование зоны воспаления неожиданно дало рост *B. melitensis*. Повторное бактериологическое исследование мазков, сделанных с поверхности кардиовертера-дефибриллятора, подтвердило ранее полученный результат бактериологического исследования. В качестве лечебной тактики выбрали не только соответствующую антибактериальную терапию, но и извлечение имплантируемого устройства. Через неделю от начала антибактериальной терапии и купирования признаков воспаления новое устройство было имплантировано на противоположной стороне грудной клетки.

В подобных наблюдениях других авторов [51, 52] также отмечается, что, когда имплантируемые устройства становятся местом колонизации бруцелл, системные проявления заболевания нередко могут отсутствовать, а в тактике ведения пациентов непереносимым условием должно быть извлечение имплантируемого устройства с последующей имплантацией на новое место другого устройства. Данная необычная локализация бруцеллезной инфекции пока остается редкостью, но в связи с прогрессом медицины и существен-

ным возрастанием числа операций по имплантации различных протезов, материалов и устройств, а также ростом туризма в страны, в т. ч. неблагополучные по бруцеллезу, в будущем можно ожидать увеличения подобных вариантов бруцеллезной инфекции.

Несмотря на всю сложность диагностики редких и необычных вариантов острых и подострых форм бруцеллеза, ключевыми методами верификации диагноза остаются бактериологические и серологические методы исследования. В связи с этим исключительный интерес представляет исследование I. Potasman и соавт. [7], в котором они приводят уникальное наблюдение за 16-летней пациенткой, иммунологически не компрометированной, у которой бруцеллез проявился не только нетипичной клинической картиной, но и был серонегативным. Диагноз в последующем был верифицирован на основании выделения из крови культуры *B. melitensis*, хотя результаты серологических исследований оставались отрицательными. Авторы, проведя анализ литературных данных, приводят наблюдения P.J. Kelly и соавт., которые еще в 1960 г. отмечали, что сыворотка крови больных с бруцеллезным поражением скелета может не содержать агглютининов, на обнаружении которых базируется классическая серологическая диагностика бруцеллеза.

Хронические формы бруцеллеза на сегодняшний день составляют особую группу патологии человека. Как это ни парадоксально, но единых, общепринятых и понятных критериев их диагностики не существует [18, 54, 55]. По формальному признаку хроническая форма бруцеллеза устанавливается в случае длительности заболевания свыше 12 месяцев. В то же время многие авторы отмечают неоднородность данной группы больных, что требует проведения специальных исследований.

При хронической форме бруцеллеза помимо типичных и характерных поражений органов и систем [1, 13, 18] возможны также редкие варианты течения заболевания, однако усугубляющим фактором их диагностики является редкость выделения бруцелл из

крови. У пожилых пациентов хроническая форма бруцеллеза может имитировать клиническую картину синдрома хронической усталости. Лихорадка у таких больных встречается редко, выявляются психоневротические проявления, повышенная утомляемость, потливость, снижение массы тела. В дифференциальной диагностике следует учитывать и тот факт, что у пожилых людей достаточно часто при хронической форме могут выявляться признаки поражения органа зрения (эписклерит, увеит и др.).

К числу возможных локализованных вариантов бруцеллеза могут относиться миокардиты, перикардиты, эндокардиты. Хотя последний вариант хронического бруцеллеза встречается не так часто [53], однако именно он в подавляющем большинстве случаев приводит к летальному исходу. Анализ литературных данных и наблюдения многих авторов показывают, что больные бруцеллезным эндокардитом нуждаются в абсолютно обязательном хирургическом вмешательстве.

На сегодняшний день диагностика бруцеллеза требует комплексного использования как классических (бактериологических и серологических), так и современных методов диагностики [1, 11, 13, 18]. Несмотря на достижения в повышении чувствительности новейших полуавтоматических культиваторов, у 20–30 % диагноз “бруцеллез” бактериологически не подтверждается. Число таких пациентов существенно повышается за счет больных, до начала обследования получавших антибактериальную терапию. Пункция и посев костного мозга, как показывают исследования, являются более чувствительными методами бактериологического исследования, при котором результативность метода достигает 92 % (против 70 % при исследовании культуры крови). Данный метод целесообразно использовать у пациентов с лихорадками неясного генеза, имеющих отрицательные результаты серологических методов исследования, при подозрении на хроническую форму бруцеллеза.

На сегодняшний день в мире предложено много вариантов серологических методов диагностики бруцел-

леза, что косвенно свидетельствует об отсутствии идеального метода. Чувствительность серологических методов варьируется в диапазоне от 65 до 95 %, но специфичность, особенно в эндемичных регионах, из-за частого обнаружения антител невысока. Более того, следует помнить, что серологические методы диагностики могут давать перекрестные реакции с другими воз-

будителями (наиболее часто с *Yersinia enterocolitica*).

Таким образом, бруцеллез является эндемичным заболеванием, поражающим преимущественно профессиональные группы больных. Однако рост туризма, расширение международной торговли создают предпосылки к возникновению заболевания в неэндемичных странах и регионах, что тре-

бует настороженности врачей в отношении данной патологии. Поскольку клиническая картина заболевания, особенно в остром периоде, характеризуется выраженным полиморфизмом, в неясных случаях бруцеллез следует включать в круг дифференциальной диагностики, особенно если имеются соответствующие эпидемиологические предпосылки для подозрения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Руднев Г.П. Бруцеллез. Зоонозы. М., 1959. С. 7–91.
2. Лобзин Ю.В., Финогеев Ю.П., Винакмен Ю.А. и др. Маски инфекционных болезней. М., 2002. С. 208.
3. Чистякова Н.В., Коновалова М.А., Малов В.А. и др. Трудности диагностики бруцеллеза в клинике внутренних болезней // Клиническая медицина 2004. № 6. С. 67–8.
4. Berger TG, Guill MA, Goette DK. Cutaneous lesions in brucellosis. Arch Dermatol 1981;117:40–2.
5. Wasserheit JN, Dugdale DC, Agosti JM. Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure: A New Presentation of Acute Brucellosis. J Infect Dis 1984;150:782–83.
6. Lubani MM, Lulu AR, Araj GF, et al. Pulmonary brucellosis. Q J Med 1989;71:319–24.
7. Potasman I, Even L, Danai M, et al. Brucellosis: An Unusual Diagnosis for a Seronegative Patient with Abscesses, Osteomyelitis, and Ulcerative Colitis. Rev Infect Dis 1991;13:1039–42.
8. Young EJ, Tarry A, Genta RM, Ayden N, Gotuzzo E. Thrombocytopenic Purpura Associated with Brucellosis: Report of 2 Cases and Literature Review. Clin Infect Dis 2000;31:904–09.
9. Wallach JC, Giambartolomei GH, Baldi PC, et al. Human Infection with M- Strain of *Brucella canis*. Emer Infect Dis 2004;10:146–48.
10. Lazcano H, Mendez SL, Santos SJ. Mixed cryoglobulinemia with renal failure, cutaneous vasculitis and peritonitis due to *Brucella melitensis*. J Infect 2005;51:257–59.
11. Queipo-Ortuno MI, Colmenero JD, Baeza G, et al. Comparison between LightCycler Real-Time Polymerase Chain Reaction (PCR) Assay with Serum and PCR–Enzyme-Linked Immunosorbent Assay with Whole Blood Samples for the Diagnosis of Human Brucellosis. Clin Infect Dis 2005;40:260–64.
12. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, et al. The new global map of human brucellosis. Lancet Infect Dis 2006;6:91–9.
13. Corbel MJ. Brucellosis: an Overview. Emer Infect Dis 1997;3:213–21.
14. Lopez MA, Young EJ, Corbel MH. Brucellosis in Latin America. Brucellosis; clinical and laboratory aspects. Boca Raton: CRC Press Inc., 1989;151–61.
15. Хандрик В., Менцель Г. Лихорадка неясного генеза. Определение, рекомендации, диагностические подходы / Под ред. Л.И. Дворецкого. М., 2008. С. 144.
16. Chomel BB, DeBess EE, Mangiamele DM, et al. Changing trends in the epidemiology of human brucellosis in California from 1973 to 1992: a shift toward foodborne transmission. J Infect Dis 1994;170:1216–23.
17. Arnow PM, Smaron M, Ormiste V. Brucellosis in a group of travelers to Spain. JAMA 1984;251:505–07.
18. Young EJ. An Overview of Human Brucellosis. Clin Infect Dis 1995;21:283–90.
19. Robson JM, Harrison MW, Wood RN, et al. Brucellosis: re-emergence and changing epidemiology in Queensland. Med J Aust 1993;159:153–58.
20. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, et al. Brucellosis. N Engl J Med 2005;352:2325–36.
21. Vierucci A, Varone D. Brucellar infection in an infant from maternal contagion. Riv Clin Pediatr 1963;71:235–41.
22. Lubani M, Sharda D, Helin I. Probable transmission of brucellosis from breast milk to a newborn. Trop Geogr Med 1988;40:151–52.
23. Varon E, Cohen R, Bouhanna CA, et al. Brucellosis in a 3 month-old infant. Arch Fr Pediatr 1990;47:587–90.
24. Akcakus M, Esel D, Cetin N, et al. *Brucella melitensis* in blood cultures of two newborns due to exchange transfusion. Turk J Pediatr 2005;47:272–74.
25. Ertem M, Kurecki AE, Aysev D, et al. Brucellosis transmitted by bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2000;26:225–26.
26. Meltzer E, Sidi Y, Smolen G, et al. Sexually Transmitted Brucellosis in Humans. Clin Infect Dis 2010;51:12–5.
27. Mesner O, Riesenberk K, Biliar N, et al. The Many Faces of Human-to-Human Transmission of Brucellosis: Congenital Infection and Outbreak of Nosocomial Disease Related to an Unrecognized Clinical Case. Clin Infect Dis 2007;45:135–40.
28. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, et al. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases. Medicine 1996;75:195–211.
29. Aygen B, Doganay M, Stimerkan B, et al. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: an evaluation of 480 patients. Med Mal Infect 2002;32:485–93.
30. Memish Z., Mah M.W., Al Mahmoud S., Al Shaalan M., Khan M.Y. Brucella Bacteraemia: Clinical and Laboratory Observations in 160 Patients // J. Infect. 2000. V. 40. P. 59–63.
31. Малов В.А., Пак С.Г. Эволюция взгляда на роль бактериальных липополисахаридов в патологии человека // Вестник РАМН 1997. № 8. С. 33–8.
32. Пак С.Г., Грачев С.В., Белая О.Ф. и др. Патогенетические аспекты синдрома интоксикации в клинике инфекционных болезней // Вестник РАМН 2008. № 11. С. 33–41.
33. Gorvel JP, Moreno E. Brucella intracellular life: from invasion to intracellular replication. Vet Microbiol 2002;90:281–97.
34. Pizarro-Cerda J, Moreno E, Gorvel JP. Invasion and intracellular trafficking of *Brucella abortus* in nonphagocytic cells. Microb Infect 2000; 2:829–35.
35. Fernandez-Prada CM, Zelazowska EB, Nikolich M, et al. Interactions between *Brucella melitensis* and human phagocytes: bacterial surface Opolysaccharide inhibits phagocytosis, bacterial killing, and subsequent host cell apoptosis. Infect Immun 2003;71:2110–19.
36. Gross A, Terraza A, Ouahrani-Bettache S, et al. In vitro *Brucella suis* infection prevents the programmed cell death of human monocytic cells. Infect Immun 2000;68:342–51.
37. Dammacco F, Sansonno D, Piccolli C, et al. The cryoglobulins: an overview. Eur J Clin Invest 2001;31:628–38.

38. Hermida Lazcano I, Saez Mendez L, Solera Santos J. Mixed cryoglobulinemia with renal failure, cutaneous vasculitis and peritonitis due to *Brucella melitensis*. *J Infect* 2005;51:257–59.
39. Vallejo JG, Stevens AM, Dutton RV, et al. Hepatosplenic Abscesses Due to *Brucella melitensis*: Report of a Case Involving a Child and Review of the Literature. *Clin Infect Dis* 1996;22:485–89.
40. Delgado S, Bravo F, Gotuzzo E. Mixed Cryoglobulinemia due to *Brucellosis*. *Clin Infect Dis* 2008;47:435–36.
41. Ticsse R, Varela L, Berrocal A, et al. Mixed cryoglobulinemia syndrome due to *brucellosis*. *Rev Med Hered* 2007;18:34–5.
42. Wasserheit JN, Dugdale DC, Agosti JM. Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure: A New Presentation of Acute *Brucellosis*. *J Infect Dis* 1984;150:782–83.
43. Dunea G, Kark RM, Lanningan R, et al. *Brucella nephritis*. *Ann Intern Med* 1969;70:783–90.
44. Ayasha HM, Shayib MA. Pancytopenia and other hematological findings in *brucellosis*. *Scand J Haematol* 1986;36:335–38.
45. Al-Eissa YA, Assuhaimi SA, Al-Fawaz IM, et al. Pancytopenia in children with *brucellosis*: clinical manifestations and bone marrow findings. *Acta Haematol* 1993;89:132–36.
46. Малов В.А., Грачев С.В., Горобченко А.Н., Городнова Е.А. Менингококкемия: клинико-патогенетические аспекты проблемы // *Врач* 2004. № 2. С. 12–5.
47. Ulloa V, Rojas J, Gotuzzo E. Purpura trombocitopenica asociada a *brucellosis*. *Rev Med Hered* 1992;3:87–93.
48. Jubber AS, Gunawardana DR, Lulu AR. Acute pulmonary edema in *Brucella myocarditis* and interstitial pneumonitis. *Chest* 1990; 97:1008–09.
49. Takahashi H, Tanaka S, Yoshida K, et al. An unusual case of *brucellosis* in Japan: difficulties in the differential diagnosis from pulmonary tuberculosis. *Intern Med* 1996;35:310–14.
50. Dhand A, Ross JJ. Implantable Cardioverter-Defibrillator Infection Due to *Brucella melitensis*: Case Report and Review of *Brucellosis* of Cardiac Devices. *Clin Infect Dis* 2007;44:37–9.
51. Ulkar UG, Demiray T, Aydogan H, et al. Pacemaker infection due to *Brucella melitensis*: a case report. *Arch Intern Med* 2001;161:1910–11.
52. Miragliotta G, Mosca A, Tantimonaco G, et al. Relapsing *brucellosis* related to pacemaker infection. *Ital Heart J* 2005;6:612–13.
53. Jacobs F, Abramowicz D, Vereerstraeten P, et al. *Brucella* Endocarditis: The Role of Combined Medical and Surgical Treatment. *Rev Infect Dis* 1990;12:740–44.
54. Ахмедов Д.Р., Венгерова Ю.Я. Бруцеллез. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгеровой. М., 2009. С. 396–406.
55. Goldbaum FA, Rubbi CP, Wallach J, et al. Differentiation between active and inactive human *brucellosis* by measuring antiprotein humoral immune responses. *J Clin Microbiol* 1992;30:604–07.

Информация об авторе:

Малов Валерий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней МПФ ГОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России.  
E-mail: vmalov@hotmail.com