

## О ХРОНИЧЕСКОМ БРУЦЕЛЛЕЗЕ И ЕГО ЛЕЧЕНИИ<sup>1</sup>

*Проф. Р. М. АХРЕМ-АХРЕМОВИЧ*

Из кафедры факультетской терапии (зав. — проф. Р. М. Ахрем-Ахремович)  
Омского государственного медицинского института им. М. И. Калинина

Достижения в области современного учения о бруцеллезе в значительной степени являются результатом трудов отечественных исследователей (П. Ф. Здродовский и его ученики — Н. Н. Степанов, Г. П. Руднев, А. Л. Мясников, Г. Н. Удинцев, Н. И. Рагоза, И. Л. Богданов, Н. Д. Беклемишев и др.).

Ценный вклад в изучение проблемы бруцеллеза внесли научные и практические работники Западной Сибири (Б. П. Первушин, Г. А. Пандиков, И. С. Новицкий, Г. Ф. Барбанчик, О. Д. Соколова-Пономарева, А. М. Целищев и др.). Однако, несмотря на значительные успехи в этом отношении, многие стороны данной проблемы не могут считаться разрешенными, в частности, это касается лечения бруцеллеза.

Бруцеллез у человека выделяется среди других специфических инфекций большим разнообразием как клинических, так и патоморфологических проявлений.

Особенностью клиники бруцеллеза является волнообразное течение с периодами обострения и периодами более или менее длительного затихания. Бруцеллез, как правило, имеет продолжительное течение и нередко, особенно при позднем и нерациональном лечении, может привести к продолжительной нетрудоспособности, а в некоторых случаях — к инвалидности. Иногда эта инфекция протекает abortивно.

Разнообразие клинических проявлений бруцеллеза зависит от многих факторов (характер возбудителя, вирулентность его, реактивность макроорганизма, фаза заболевания и пр.).

Ряд исследователей (И. С. Новицкий, Т. Х. Наджимиддинов, Н. И. Рагоза, О. Д. Соколова-Пономарева и др.) относит бруцеллез к категории инфекций с циклическим течением, зависящим от фазы болезни и реактивности организма больного. Г. П. Руднев и другие считают, что бруцеллезу, как и любому процессу септического характера, не свойственна цикличность, а, напротив, для него типично ациклическое течение. Г. П. Руднев вместе с тем признает, что отсутствие цикличности отнюдь не свидетельствует об отсутствии патогенетических закономерностей в развитии бруцеллеза. Эта „оговорка“ Г. П. Руднева до известной степени сближает разные на первый взгляд точки зрения.

<sup>1</sup> Доложено на научной конференции, посвященной 40-летию Великой Октябрьской социалистической революции, 29 октября 1957 г.

Бесспорным является тот факт, что бруцеллез человека протекает с развитием отдельных форм и фаз болезни, которые отличаются друг от друга своими клиническими патогенетическими и иммунобиологическими особенностями.

Различные клинические проявления бруцеллезной инфекции, как свидетельствуют наблюдения ряда авторов (П. Ф. Здродовский, Г. А. Пандиков, Е. И. Турбанова, Н. И. Рагоза, В. А. Граменицкий, А. Л. Каценович, Н. Т. Грецова и др.), зависят от типа возбудителя.

Хорошо известно, что заболевание, вызываемое мальтийским микрококком, в большинстве случаев развивается остро как общая генерализованная инфекция, с дальнейшим переходом в хроническую форму (вторично-хронический бруцеллез). В случаях бруцеллеза, связанного с инфицированием бычьим типом, болезнь чаще возникает постепенно и принимает хроническое затяжное течение (первично-хронический бруцеллез). Но и при мальтийском варианте развитие заболевания не всегда сопровождается острым периодом, в то время как и при спорадическом бруцеллезе в некоторых случаях может наблюдаться острое течение.

В условиях Западной Сибири бруцеллез в этиологическом отношении представляет собою мальтийский вариант, между тем, как свидетельствуют наши данные (К. К. Юшкевич), примерно в 15% всех случаев бруцеллеза клинически не удавалось установить острого периода, и развитие заболевания с самого начала носило характер первично-хронического бруцеллеза.

Наблюдения Г. А. Пандикова и нашей клиники (Г. Ф. Барбанчик, А. А. Мокринская, В. П. Путалова и др.) показывают, что в Омской области, где заболевание бруцеллезом вызывается главным образом мальтийским микрококком, болезнь протекает более тяжело, нежели в тех случаях, когда бруцеллез вызывается *B. abortus bovis*; в частности, при мальтийском варианте более закономерно выступают поражения сердечно-сосудистой системы (миокарда и эндокарда), нежели при инфицировании бруцеллой Банга (М. Е. Курмаева, И. С. Новицкий).

Отмечая патогенные особенности возбудителя, следует подчеркнуть, что при бруцеллезе, как и при других инфекциях, в развитии болезни, в ее течении, а также в исходе ведущее место принадлежит макроорганизму, значение которого в недавнем прошлом некоторыми исследователями недооценивалось.

Говоря о ведущей роли макроорганизма, нельзя, как вытекает из вышеизложенного, приуменьшать значение патогенных особенностей возбудителя как специфического инфекционного фактора. И вместе с тем, не следует сводить всю проблему бруцеллеза только к присутствию в организме возбудителя.

Присутствие возбудителя в организме не всегда проявляется теми или иными клиническими симптомами, свидетельствующими о болезни. С другой стороны, исчезновение возбудителя, поскольку об этом можно судить по отрицательным результатам высеваемости бруцелл из крови больного, еще не дает основания утверждать об излечении от бруцеллеза.

Вопрос о длительности пребывания возбудителя в организме связывается некоторыми авторами с продолжительностью бруцеллезного заболевания у животных и человека. Эта проблема за последнее время привлекает к себе особое внимание многих исследователей. Наблюдения П. Ф. Здродовского, В. А. Штритера, В. А. Николаева, Р. А. Цион, С. М. Овчинникова, Х. С. Котляровой и др. показали, что у животных как в эксперименте, так и в условиях естественного

заражения через различные сроки первичного инфицирования (от 6 до 24 месяцев) наступает не только клиническое, но и бактериологическое выздоровление.

Литературные данные, касающиеся длительности заболевания бруцеллезом у человека, противоречивы. Бассет-Смит (Basset-Smith) считает, что средняя продолжительность эпидемического бруцеллеза составляет 4 месяца; по данным Харди (A. V. Hardy), Джордан (C. F. Jordan), она равнялась 3 месяцам. Наблюдения Г. А. Пандикова над 150 больными бруцеллезом показали, что у них в период от 2 до 10 лет не было ни обострения, ни рецидивов. Г. И. Гринберг полагает, что рецидивные генерализации бруцеллезного процесса мыслимы лишь на протяжении до полутора-двух лет с момента заболевания и что после этого возможен только парааллергический (неспецифический) вид заболевания. Н. Д. Беклемишев подчеркивает, что ему приходилось видеть обострения бруцеллеза через 8—10—12 и больше лет после начала заболевания.

Наши наблюдения над бруцеллезными больными (около 1 000 больных) показывают, что те или иные клинические проявления болезни могут наблюдаться спустя 5—10 и больше лет после первичного инфицирования. Речь идет не об остаточных необратимых изменениях, имеющих стабильный характер и возникающих в результате склерофиброзных процессов, а о симптомах обратимых (температурная реакция, ускоренная РОЭ, изменения со стороны опорно-двигательного аппарата — полиартрит, спондилез и др.).

С другой стороны, следует иметь в виду, что в ряде случаев при тех или иных проявлениях бруцеллеза речь идет о реинфекции, а не о рецидиве.

Вопросам реинфекции у человека посвящены исследования Г. И. Гринберга, Н. Д. Беклемишева. Наблюдения Н. Д. Беклемишева показали, что реинфекция бруцеллеза у людей может возникнуть при сохранении иммунологических реакций, вследствие прорыва иммунитета большими дозами или после угасания всех реакций при заражении обычными дозами бруцелл.

Проводя тщательные клинические и лабораторные исследования, мы в ряде случаев имели известные основания думать о реинфекции бруцеллеза. В пользу реинфекции, а не рецидива, по нашим наблюдениям, могут говорить следующие данные:

1. Те или иные симптомы заболевания, возникшие через 5—10 и больше лет после заражения бруцеллезом, характерные для острого или подострого периодов болезни. Клиническое течение болезни в этих случаях представляется более легким, чем при первичном инфицировании.

2. Выраженность реакции агглютинации (Райта и Хеддльсона), что не свойственно бруцеллезу в поздние периоды развития болезни.

3. Положительная гемокультура.

Наблюдения нашей клиники подтверждают имеющиеся обстоятельные данные Б. П. Первушина и др. о том, что через 3 года после заражения ни в одном случае не удается получить гемокультуры у бруцеллезных больных, если речь не идет о реинфекции. Но говорить о клиническом выздоровлении в этих случаях еще нельзя. Несомненно, что чем давность заболевания больше, тем меньше вероятность обострения. Так, по данным Н. Д. Беклемишева, при длительности заболевания до 3 лет, вероятность обострения составляет 60%, в то время как при длительности от 10 до 17 лет она равнялась 15,6%.

Имеющиеся некоторые литературные данные свидетельствуют о том, что клиническое выздоровление отстает от бактериологического. Для практических целей, как об этом справедливо говорит Н. Д. Беклемишев, важны сроки не бактериологического выздоровления, а окончательного исчезновения клинических проявлений болезни.

Для правильного понимания этого вопроса применительно к человеку необходимо учитывать в развитии бруцеллеза сложное влияние на организм трех факторов: инфекционного (возбудителя), токсического и аллергического. Бесспорно, что в начале заболевания особая роль принадлежит микробному и токсическому факторам, а в более поздние периоды — аллергическому, значение которого при переходе заболевания в хроническую форму может возрастать (Г. П. Руднев). При этом в более поздний период последний фактор нередко является основным.

В раннем периоде заболевания бруцеллы и их токсические продукты, циркулируя в крови (бактериемия и токсемия), обуславливают общую инфекцию (первичная генерализация). На этом этапе в результате воздействия защитных факторов макроорганизма и своевременного применения антибиотиков и вакцинотерапии, может наступить гибель бруцелл и выздоровление. Однако, в большинстве случаев возбудитель инфекции и по миновании острого периода остается в организме, являясь причиной эндогенных, нередко многократно повторяющихся генерализаций, что обуславливает инфекционно-аллергическую перестройку организма (хронический бруцеллез).

При хроническом бруцеллезе, как уже указывалось, в поздние периоды заболевания наличие бруцелл в организме может не выявляться, но о самоизлечении в этих случаях говорить еще нельзя. После так называемого „самоизлечения“ еще длительно наблюдаются те или иные клинические проявления болезни. При этом следует иметь в виду, что в период обострения иногда удавалось получать гемокультуру и в поздние от начала заболевания сроки. Так, И. А. Сутин и А. Н. Сосунова наблюдали больного с периодическим, в течение 23 лет обострением процесса. Во время последнего обострения из крови больного были высеяны бруцеллы.

При хроническом течении процесса обычно наблюдается гиперсенсibilизация, определяющая течение заболевания. При этом гиперреактивное состояние не столь редко при компенсированных и даже латентных формах бруцеллеза. На фоне гиперергического состояния организма любой неспецифический агент (отрицательные психические эмоции, вторичная инфекция, охлаждение и пр.) может вызвать вспышку болезни. Нередко различные воздействия и раздражения, при предрасположении к патологическим реакциям со стороны всего организма и наиболее пораженных органов (то есть при устойчивых следовых реакциях), могут приводить к рецидивам и обострениям бруцеллеза.

Нам кажется, Г. П. Руднев прав в том, что патогенез бруцеллеза у человека нельзя рассматривать преимущественно с точки зрения „судьбы“ бруцелл в организме. Парааллергические (неспецифические), так называемые постбруцеллезные поражения, — это в ряде случаев активные проявления хронического бруцеллеза. Поэтому мы считаем, что спустя 5—10 и более лет можно при клинических симптомах диагностировать бруцеллез.

От этих параллергических (парабруцеллез) проявлений надо отличать резидуальный бруцеллез, для которого характерны необратимые стойкие последствия данного заболевания (циррозы, рубцы). По нашим наблюдениям, а также по литературным данным (Г. И. Грин-

берг, Н. Д. Беклемишев), гиперсенсibilизированные лица особенно склонны к вторичному заражению бруцеллезом.

Не касаясь подробностей, мы весьма кратко остановимся на лечении бруцеллеза, главным образом хронического.

Опыты отечественных исследователей (Г. А. Пандиков, Н. И. Рагоза, Г. П. Руднев, А. Л. Мясников, Г. Н. Удинцев, И. Л. Богданов, А. Ф. Билибин, О. Д. Соколова-Пономарева и др.) свидетельствуют, что комплексное лечение наиболее эффективно при бруцеллезе.

Значение комплексных мероприятий при бруцеллезе определяется в первую очередь сложностью патогенеза этого заболевания, а также хроническим течением болезни и полиморфизмом как функциональных, так и органических нарушений.

При проведении комплексного лечения бруцеллеза применяются многие методы, а именно:

- 1) иммунобиологические (вакциноterapia, серотерапия);
- 2) химиотерапевтические — сульфонамиды (сульфазол, сульфадiazин и др.), мышьяковистые препараты (новарсенол, миарсенол и др.);
- 3) антибиотики (синтомицин, левомицитин, хлормицетин), биомицин (ауэромицин), тетрациклин, стрептомицин, тетрациклин и др.);
- 4) методы, повышающие сопротивляемость и реактивность макроорганизма (аутогемотерапия, рентгенотерапия, тканевая терапия по Филатову и др.);
- 5) физиотерапевтические;
- 6) общеукрепляющие и симптоматические.

При лечении бруцеллеза, по аналогии с лечением других заболеваний, необходимо иметь в виду ведущее значение и последовательность каждого мероприятия при той или иной форме заболевания.

При лечении бруцеллеза, особенно в остром и подостром периодах, а также при обострении хронического бруцеллеза необходимо поставить на первое место антибиотики: биомицин, левомицитин, синтомицин и стрептомицин. Назначение указанных антибиотиков, как правило, приводит к падению температуры до нормы, уменьшению токсемии, улучшению общего состояния, уменьшению печени и селезенки и т. д. При этом лучшие результаты получаются при цикловом лечении бруцеллеза.

Наши наблюдения дают основание считать, что полиантибиотическая терапия бруцеллеза, то есть параллельное назначение двух антибиотиков, например, стрептомицин + синтомицин, синтомицин (левомицитин) + биомицин, а изредка при упорно не поддающихся случаях — трех антибиотиков: синтомицин или левомицетин + стрептомицин + биомицин, — дает лучшие результаты, чем моноантибиотическая терапия.

В литературе есть указания о токсическом действии некоторых антибиотиков на печень. При изучении путем аспирационной биопсии морфологических изменений в печени у бруцеллезных больных до, во время и после лечения их биомицином, тетрациклином и левомицетином были обнаружены жировая инфильтрация и вакуолизация печеночных клеток; эти явления уменьшились спустя 5 дней после прекращения лечения. Наряду с этим, отмечались и клинические признаки авитаминоза. Исходя из отрицательного в некоторых случаях влияния антибиотиков, мы при длительном их применении одновременно назначаем внутрь печеночный экстракт или камполон, а подкожно — витамин В<sub>12</sub>.

Как показывает опыт нашей клиники, указанные антибиотики не предотвращают рецидивов, наступающих в 50—70% случаев.

Так как введение во врачебную практику антибиотиков не раз-

решило проблемы лечения бруцеллеза, следует, наряду с применением антибиотиков, проводить и вакцинотерапию.

Вакцинотерапия весьма широко распространена, хотя некоторые стороны этого метода еще не ясны. До сих пор нет общепринятой методики введения вакцины и ее дозировки. Спорным является и механизм действия вакцинотерапии.

Вакцину вводят различными путями: 1) подкожно, 2) внутривожно, 3) внутримышечно, 4) внутривенно, 5) комбинированно. Какому же методу отдать предпочтение?

Известно, что при любом методе введения вакцины наступают рецидивы. Сравнительные данные, основанные на материале нашей клиники, показывают, что пути введения вакцины при учете отдаленных результатов особого значения в смысле эффективности не имеют. При этом метод внутривожной терапии по сравнению с другими, по нашим материалам, имеет преимущества в смысле мягкости воздействия на организм бруцеллезного больного.

В случаях хронического течения бруцеллеза вакцина может применяться в период субкомпенсации и декомпенсации. Мы разделяем точку зрения И. Л. Богданова, согласно которой назначение вакцины при компенсированных хронических формах бруцеллеза, поскольку это может вести к обострению инфекции, нецелесообразно. Лечение вакциной противопоказано при выраженных изменениях со стороны сердечно-сосудистой системы (эндокардит), при активном туберкулезе легких. С осторожностью следует проводить вакцинотерапию при глубоких изменениях со стороны почек и печени; в таких случаях целесообразно сочетать вакцинотерапию с назначением глюкозы, витаминов групп В и С (Е. Л. Беляева).

При лечении хронических форм бруцеллеза круг лечебных мероприятий более широк. Антибиотики следует назначать лишь при обострении процесса, особенно при лихорадочном состоянии. После проведения антибиотической терапии рекомендуется один из видов вакцинотерапии.

При лечении ареактивных форм хронического бруцеллеза полезно назначать средства, стимулирующие иммуногенную активность организма и повышающие его общую реактивность, а именно: переливание крови (5—7 переливаний на курс); 2) переливание эритроцитарной массы; 3) тканевую терапию по Филатову; 4) аутогемотерапию; 5) физиотерапию.

В случаях хронического бруцеллеза сопровождающегося болевым симптомокомплексом, особенно при поражении опорно-двигательного аппарата и нервной системы (радикулитах, невритах), хорошие результаты дает новокаиновая блокада по Вишневскому (введение в околопочечную клетчатку 50—100 см<sup>3</sup> 0,25% раствора новокаина). При радикулитах, ишиалгиях, люмбалгиях и др. нередко благоприятный эффект получается при введении 0,25—0,5% раствора новокаина (общее количество 20—40 см<sup>3</sup>) в точки наиболее выраженной болезненности. В некоторых случаях при разлитых болях с успехом применялось в нашей клинике ежедневное внутривенное введение (на протяжении 7—10 дней) 5—10 см<sup>3</sup> 0,5% раствора новокаина.

Поступила 15 февраля 1958 г.