

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

На правах рукописи

УДК: 616.981.42.071[076.5].053.5

Бахриева Зебунисо Джалолидиновна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ БРУЦЕЛЕЗА У ДЕТЕЙ НА
СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

СПЕЦИАЛЬНОСТЬ - 5А720203

Детские инфекционные болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ на соискание академической
степени магистра**

**Научный руководитель:
Доктор медицинских наук,
профессор Вафакулов С. Х.**

Самарканд - 2013

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|----|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 4 |
| ВВЕДЕНИЕ | 5 |
| Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | |
| 1.1. Современное состояние бруцеллеза у детей..... | 11 |
| 1.2. Современные подходы к диагностике и лечению бруцеллеза у детей..... | 14 |
| Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | |
| 2.1. Общая характеристика обследуемых больных..... | 25 |
| 2.3. Методика статистического анализа..... | 31 |
| Глава III. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ | |
| 3.1. Клиническая характеристика острой формы бруцеллеза у детей | 32 |
| 3.2. Клиническая характеристика хронической формы бруцеллеза у детей..... | 37 |
| Глава IV. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ПОЛИОКСИДОНИЙ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРУЦЕЛЛЕЗОМ У ДЕТЕЙ..... | |
| 43 | |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 52 |

| | |
|--------------------------------|----|
| ВЫВОДЫ..... | 65 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 66 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 67 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БР – бруцеллез

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ИФА – иммуноферментный анализ

МФА - метод флюоресцирующих антител

РСК - реакции связывания комплемента

РИГА - реакция непрямой гемагглютинации

РНИФ - реакция непрямой иммунофлуоресценции

ЭКГ – электоркардиография

Ig M – иммуноглобулины класса M

Р-графия – рентгенография

ВВЕДЕНИЕ

Бруцеллез занимает значительное место в инфекционной патологии человека и для животных является сложной медицинской и социально-экономической проблемой для многих стран, в том числе и для Узбекистана. В современных условиях, когда значения о бруцеллезе обогатились новейшими данными науки, и накоплен большой отечественный опыт борьбы с этой инфекцией, перед органами здравоохранения поставлена задача по тщательному изучению бруцеллезной инфекции, клиническое течение которого изменилось как у взрослых, так и у детей (Ниязметов Б.И. 2008). Согласно данным исследователей, клинические проявления бруцеллеза у детей стали во многом иными, исследователи объясняют это изменениями макроорганизма и улучшением диагностики (Бисярина В.П. 1998). Сложность и значимость проблемы определяется клиническими особенностями и течения бруцеллеза, а именно выраженная склонность к хронизации.

Хронический бруцеллез продолжает занимать ведущее место среди зоонозов, особенно часто встречается в районах с животноводческой ориентацией хозяйства. В связи с повсеместностью распространения, его частой хронизацией патологического процесса, длительностью течения, высоким уровнем инвалидизации лиц молодого трудоспособного возраста на сегодняшний день остается актуальной разработка и применение новых методов лечения локомоторной формы хронического бруцеллеза как наиболее распространенной. Клиническая картина локомоторной формы хронического бруцеллеза характеризуется поражением опорно-двигательного аппарата, проявляющегося полиартритами, периартритами и параартритами. Впоследствии могут образовываться анкилозы, контрактуры; также наблюдаются бруцеллезный остеохондроз, спондилез. В основе патологических изменений опорно-двигательного аппарата при

локомоторной форме хронического бруцеллеза лежат воспалительные и деструктивные изменения соединительной ткани с последующей деградацией хрящевой ткани. Без адекватного лечения артралгического синдрома бруцеллеза нарастают явления функциональной недостаточности, что ведет к снижению качества жизни, в последствии к инвалидности больных.

Полное излечение хронического бруцеллеза регистрируется в крайне редких случаях, так как возбудитель бруцеллеза, являясь внутриклеточным паразитом, обладает высокой антилизоцимной активностью. Чаще у больных остаются необратимые органические изменения и системные нарушения. Учитывая эти факты, лечение больных целесообразно направить на достижение длительной ремиссии, блокирование дальнейшего прогрессирования патологического процесса.

На современном этапе лечения больных хроническим бруцеллезом выделяют три направления: специфическое лечение, патогенетическая и симптоматическая терапия. В настоящее время наибольшее внимание привлекают вопросы восстановительного лечения, что является наиболее перспективным направлением в лечении больных локомоторной формой хронического бруцеллеза. Наиболее эффективным всегда считалось сочетание анитибиотико- и вакцинотерапии. В последние годы для повышения эффективности лечения больных бруцеллезом применяются иммунокорректоры различных групп, в т.ч. препараты группы интерферонов. Одним из новых подходов в лечении больных хроническим бруцеллезом является циклоферонотерапия. Данные лекарственные средства с успехом по отдельности применяются для лечения заболеваний различной, в том числе и бактериальной, этиологии. Между тем, препарат полиоксидоний в терапии детей хроническим бруцеллезом до настоящего времени не использовался.

В связи с этим изучение эффективности действия иммунокоректоров, в частности, полиоксиодония, влияние их на общее состояние больных и непосредственно на опорно-двигательный аппарат представляется актуальным как для медицинской науки, так и для практического здравоохранения.

Цель работы: Изучить клинико-лабораторные особенности течения бруцеллеза у детей различных форм на современном этапе.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности клинического течения и исходов бруцеллеза у детей.
2. Изучить состояние некоторых клинико - лабораторных и серологических показателей бруцеллеза у детей.
3. Проанализировать терапевтическую эффективность препарата иммунонаправленного действия – полиоксидоний у детей хроническим бруцеллезом.

Материалы и методы исследования:

1. Клинический осмотр и обследование больных детей бруцеллезом
2. Общеклинические методы исследования крови, мочи и кала.
3. Серологические и бактериологические исследования на бруцеллезную инфекцию.
4. Статистическая обработка полученных результатов на «Excel».

Научная новизна:

1. Впервые проведен анализ течения бруцеллеза у детей в условиях сезонного подъема заболеваемости в промышленно развитом регионе Самаркандской области.
2. Впервые на основании данных клинического и лабораторного

исследования детей различного возраста с бруцеллезом, будут определены прогностические критерии их течения и исходов. Установлено, что наиболее информативными клиническими критериями дифференциальной диагностики острого и хронического бруцеллеза являются: повышенная потливость, слабость, неврологическая симптоматика, нарушение функций сердечно-сосудистой системы, поражение мелких суставов, рентгенологические изменения в суставах.

3. Впервые осуществлена клинико-лабораторная оценка результатов использования «Полиоксидония» в комплексном лечении больных бруцеллезом у детей и доказана его высокая терапевтическая эффективность.

Практическая ценность работы: Установлены наиболее характерные, значимые для диагностики, клинико-лабораторные особенности течения бруцеллеза, у детей различных возрастных групп. Разработаны рекомендации для практических врачей.

Ожидаемые результаты: данная работа проведет полное клинико – лабораторное описание бруцеллеза у детей на современном этапе с указанием особенностей течения в нашем регионе, что в конечном итоге поможет практическим врачам (педиатрам, инфекционистам).

Практическая значимость результатов исследования: Выявленные клинические, серологические и иммунологические особенности течения заболевания позволили разработать подходы к дифференцированному ведению больных бруцеллезом в зависимости от возраста, стадии заболевания и тяжести иммунологических нарушений. Результаты исследований позволили разработать эффективные методы восстановительного лечения больных хроническим бруцеллезом с преимущественным поражением опорно-двигательного аппарата в стадии

субкомпенсации с использованием препарат полиоксидония. Разработаны и рекомендованы в практику показания для применения полиоксидония у больных хроническим бруцеллезом в условиях стационара и поликлиники.

Внедрение результатов исследования в практику: Описанные клиничко - лабораторные критерии диагностики бруцеллеза у детей внедрены в практику Самаркандской городской инфекционной больницы № 1, а также включены в учебный процесс кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Самаркандского государственного медицинского института.

Положения, выносимые на защиту: Развитие патологического процесса при хроническом бруцеллезе характеризуется выраженными аутоиммунными процессами с увеличением уровня противоорганных аутоантител тканевой специфичности, а также значительным дисбалансом интерферонов. Степень выраженности нарушений свидетельствует об общности патогенетических механизмов формирования органных поражений при бруцеллезе и коррелирует с активностью заболевания. Комплексное лечение больных активным хроническим бруцеллёзом с применением полиоксидония позволяет существенно повысить качество лечебного процесса, ускорить процесс наступления ремиссии, уменьшить частоту обострений заболевания. Корректирующее действие полиоксидония на показатели интерферонового статуса и противоорганных антител тканевой специфичности при хроническом бруцеллезе у детей свидетельствует о патогенетической направленности лечебных эффектов препарата.

Апробация работы: Основные положения диссертации и полученные результаты были обсуждены на: кафедральном собрании кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии.

Структура и объем диссертации: Диссертация изложена на 79 страницах, состоит из введения, обзора литературы, четырех глав

собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы включающего 135 источников, из них 53 отечественных, 82 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 12 таблицами, 3 рисунками и 2 историями болезни наблюдаемых больных.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ БРУЦЕЛЛЕЗА У ДЕТЕЙ

1.1. Исторические аспекты бруцеллеза в свете существующих представлений о клинико-лабораторных закономерностях и факторах, определяющих течение данной патологии.

Бруцеллез - особо опасная и социально значимая инфекция, приносящая значительный экономический ущерб и обуславливающая высокий уровень инвалидизации больных [2,18]. Естественным резервуаром бруцелл в природе являются животные. Соответственно, эпидемиология бруцеллеза целиком определяется его эпизоотологией, а инфекция является типичным зоонозом.

Эпидемиологическая обстановка по бруцеллезу в Узбекистане остается неблагополучной и определяется наличием бруцеллеза среди сельскохозяйственных животных [1,12]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире регистрируется полмиллиона новых случаев бруцеллеза у людей [6,46].

Здесь нельзя не отметить тот факт, что бруцеллез представляет собой мировую проблему как для медицинского, так и для ветеринарного здравоохранения [5, 14, 126]. По данным Объединенного комитета экспертов ВОЗ по бруцеллезу (1986), эта болезнь среди животных регистрируется в 155 странах мира. Наиболее широко бруцеллез распространен в странах Средиземноморья, Малой Азии, Юга и Юго-Восточной Азии, Африки, Центральной и Южной Америки [52,112,133].

В течение последнего десятилетия почти в 3 раза увеличился удельный вес детей в возрасте до 14 лет в общей заболеваемости впервые диагностированного бруцеллеза, что является показателем напряженности эпидемиологической ситуации по этой инфекции [3,17]. Периодически

регистрируются групповые заболевания людей с числом заболевших 10 и более. Бруцеллез занимает лидирующее место и среди профессиональных заболеваний инфекционной природы [4,18,123].

Однако в нашей республике информации о заболеваемости бруцеллеза у детей мало, что связано возможно со снижением обращаемости сельских жителей за медицинской помощью, уменьшением объемов или отсутствием плановых диспансерных обследований детей, родители которых работают в животноводстве, в том числе являются владельцами скота, но и с несовершенством лабораторной диагностики бруцеллеза, особенно его хронических форм [17,52,61,115]. Вместе с тем, быстро и правильно поставленный диагноз, а также своевременно начатое лечение, значительно сокращают частоту хронизации инфекционного процесса и инвалидизации больных детей.

В настоящее время в связи с социально-экономическими изменениями, возникшими в 90-е годы XX века в сельском хозяйстве, эпизоотический процесс из общественного сектора животноводства перешел в частный сектор. Потенциальную угрозу обострения эпидемиологической обстановки по бруцеллезу имеет приграничное соседство с Республикой Казахстан, которая является неблагополучной по бруцеллезу мелкого рогатого скота [8,27,36].

В связи с вышеизложенным возникла необходимость оценить эпидемиологические проявления бруцеллеза в современный период, изучить роль различных факторов передачи инфекции, клинические проявления заболевания и возможность прогнозирования заболеваемости на основе выявленных эпизоотических процессов у детей.

Несомненно, что естественное течение бруцеллеза у детей отличается от такового у взрослых. У детей бруцеллезная инфекция прогрессирует

быстрее и протекает более тяжело, чем у взрослых [24, 72, 111]. Скорость прогрессирования зависит от разных факторов, включая путь и время инфицирования [28, 56, 116], количество и вид бруцелл, Сопутствующие инфекции, также могут ускорять прогрессирование болезни 48, 72].

У бруцеллезных детей чаще, чем у взрослых, встречаются гиперплазия лимфатических узлов, характерны задержка темпов физического развития (ФР). Развитие инфекционного процесса характеризуется склонностью к диссеминации и генерализации, что представляет высокий риск хронизации. Известно, что возрастные особенности функционирования и формирования иммунной системы, определяют клиническую картину, течение и исходы заболевания.

В современной медицине крайне важно предвидеть возникновение и характер дальнейшего течения и исхода заболевания, поскольку прогноз течения заболевания и его исхода – это главное, что интересует и врача, и больного [118].

Таким образом, клинический прогноз, под которым понимают предвидение возникновения, характера дальнейшего течения и исхода заболевания, основанное на знании закономерностей развития патологического процесса, оценке результатов диагностики и возможностей лечения [118], является чрезвычайно важным.

Разработка же на основании клинического прогноза, прогноза перспективы в отношении здоровья определенных групп населения, научно-обоснованных, наиболее оптимальных новых форм и методов работы медицинских учреждений, путей улучшения качества оказываемой медицинской помощи, обоснованных решений проблем в здравоохранении, имеет стратегическую ценность.

В настоящее время наиболее значимыми формами клинического прогноза являются прогноз в отношении жизни (*prognosis quoad vitam*], длительности течения заболевания (*prognosis decursus morbi*], выздоровления

(prognosisquoadvalitudinem), продолжительности жизни (prognosisquoadlongitudinem], восстановления функций (prognosisquoadfunctionem], эффективности лечения (prognosis quoad therapia), восстановления трудоспособности (prognosis quoad laborem).

Учитывая специфику заболевания, у больных детей бруцеллезом наиболее актуальными являются прогноз в отношении сразу в нескольких направлениях, это прогноз в отношении длительности течения заболевания, восстановления функций и эффективности лечения. В данном контексте необходимо изучение особенностей организма или внешних воздействий, приводящих к увеличению риска возникновения заболевания или иному неблагоприятному исходу, так называемых факторов риска [55], поскольку их идентификация, нивелирование или устранение, являющиеся основой современной стандартной профилактики болезней [31], будут способствовать максимальному продлению жизни и повышению их качества у больных детей бруцеллезом. Причем, данные мероприятия будут являться элементами профилактики, призванной предотвратить прогрессирование заболевания.

1.2. Особенности бруцеллеза у детей в свете существующих представлений о клинико-лабораторных закономерностях и факторах, определяющих течение данной патологии

Результаты многолетних наблюдений изучение особенностей клиники бруцеллеза у детей позволяют характеризовать бруцеллез как острое инфекционное заболевание, протекающее динамично с последовательной сменой таких фаз, как продром, разгар клиники и стихание признаков заболевания.

По существу продромальный период является начальным этапом разгара клиники и проявляется симптомами общей интоксикации организма. Ведущими из них являются общее недомогание, чувство слабости,

подавленность настроения, нарушение сна, понижение аппетита легкая головная боль, беспокоящая большей частью во второй половине дня, а также физическая и умственная утомляемость. В отдельных случаях могут быть катаральные явления верхних дыхательных путей [10, 27, 65].

Указанные субъективные ощущения большинством больных нередко объясняются переутомлением или нервным перенапряжением в школе или других учебных заведениях: причину такого «необъяснимого состояния» в ряде случаев больные связывают с простудными и другими факторами.

Продромальный период у большинства больных длится 1-2 недели. У небольшой группы (приблизительно 12) по истечении короткого времени отмеченные субъективные явления сменяются хорошим самочувствием, т.е. разгара клиники не наступает. У большинства же больных (88%) симптомы продромального периода нарастают и ухудшается общее самочувствие. Общее недомогание и слабость усиливаются не только после физической или умственной работы, но и после сна в утренние часы и даже во время покоя. В дальнейшем к указанным субъективным ощущениям присоединяется быстро проходящий легкий озноб, чувство жара, умеренное потоотделение, повышается температура тела [19, 37, 97].

К концу продромального периода нарастают признаки интоксикации организма, с удлинением его процесс усугубляется и наступает переход в разгар острой фазы бруцеллеза. Результаты многолетних наблюдений ученых [6, 51, 63, 78] и наши данные позволяют считать что проявление клиники острой формы как в продроме, так и в разгаре болезни патогенетически связано с фазой первичной гематогенной генерализации бруцелл.

Для периода разгара острой формы бруцеллеза доминирующими является сочетание таких кардинальных симптомов, как озноб, повышение температуры, потоотделение. Указанная триада одновременно сопровождается рядом нервно-сосудистых расстройств, а также картиной

функциональной недостаточности печени, костного мозга, желез внутренней секреции. Для большей наглядности особенностей клинической картины острой формы бруцеллеза рассмотрим клиническую характеристику по отдельным, наиболее ярким комплексам симптомов.

Озноб в разгар острой формы бруцеллеза может быть одно-, двух- и многократным в течение дня, по степени выраженности от легкого познабливания до потрясающего. Ознобы могут наблюдаться у большей части больных на протяжении всего лихорадочного периода. Отмечено, что в начале озноба температура тела остается в пределах нормы или даже несколько ниже ($35,8—35,9^{\circ}$). Затем появляется чувство жара, сухость во рту и постепенно повышается температура. Высота температуры и длительность ее находятся в соответствии с выраженностью и длительностью озноба: чем сильнее и продолжительнее озноб, тем выше температура тела[57].

Температура тела является одним из ведущих симптомов бруцеллеза.

У подавляющего большинства больных, особенно в период продромы и начала разгара клиники, температура повышается во второй половине дня, чаще в вечерние часы. К утру она снижается, но в течение дня могут быть кратковременные повторные подъемы температуры. Поэтому необходимо измерять температуру через каждые 3 часа. Характерно отсутствие соответствия между лихорадкой и самочувствием больных. В начальном периоде разгара клиники большинство больных переносят лихорадочную реакцию сравнительно легко и даже сохраняют трудоспособность. Следует заметить, что продолжительность лихорадки может колебаться от нескольких дней до нескольких месяцев[58].

Ознобы и повышение температуры сопровождаются обильной потливостью, профузным потоотделением. Образно выражаясь - «больные купаются в собственном поту», становятся мокрыми не только белье, но и постельные принадлежности.

Повторные ознобы и повышения температуры также сопровождаются потливостью. Наряду с этим наблюдается почти постоянная влажность кожных покровов. Аналогично различной длительности и выраженности температуры и ознобов- потливость также может быть умеренной или слабо выраженной.

Описанные кардинальные симптомы: озноб, температура, потоотделение, в начальном периоде разгара клиники не соответствуют выраженности симптомов общей интоксикации. По мере удлинения сроков заболевания признаки общей интоксикации нарастают и становятся постоянными.

Кожные покровы бледные, влажные. У отдельных больных могут быть положительными симптомы повышенной ломкости капилляров кожи, что отражает глубину поражения сосудистой сети.

Лимфатические узлы, особенно шейные, подмышечные, а в отдельных случаях мезентериальные и паховые, бывают увеличены, как правило, безболезненны и не спаяны с окружающей тканью. В редких случаях лимфатические узлы увеличиваются до размера грецкого ореха. Редко такое увеличение может быть множественным, сопровождаться небольшой болезненной реакцией. Подобные случаи ошибочно могут быть диагностированы как лимфогранулематоз или острый лейкоз. Наблюдения показали, что степень гипертрофии лимфатических узлов зависит от тяжести течения заболевания. При легких и средней тяжести случаях увеличение лимфатических узлов наблюдается редко.

У подавляющего большинства больных (70%) пульс соответствует температуре, у меньшей части (13-17%) наблюдается тахикардия или брадикардия. У отдельных больных может быть дикротия пульса и аритмия типа экстрасистолии. Сосудистая система в целом вовлекается в процесс на ранних этапах заболевания.

Г. П. Руднев (1949-1955], подчеркивая преимущественное поражение сосудистой системы при бруцеллезе, обращает внимание на возможность поражения сердца. У большинства больных при объективном исследовании могут быть обнаружены умеренное расширение границ сердца, приглушение тонов, нестойкий систолический шум на верхушке. В случаях тяжелого течения описаны глубокие поражения сердца в форме миокардитов, эндокардитов, перикардитов [4, 18, 25, 43, 89, 126].

Течение острой формы бруцеллеза у подавляющего большинства больных с первых же дней сопровождается понижением артериального и венозного давления.

Со стороны органов дыхания в продромальном периоде и в первые дни разгара острой формы у некоторых больных могут иметь место катары верхних дыхательных путей, а по мере развития токсико-септического состояния - бронхиты. В последующем могут развиваться бронхопневмонии, бронхоадениты, плевриты бруцеллезной природы. В этих случаях бруцеллы могут быть выделены из мокроты и плевральной жидкости больных (Г. П. Руднев, 1955; Ш. Х.Ходжаев, 1957-1959].

Бронхоадениты бруцеллезной природы протекают вяло, с симптомами слабости, быстрой утомляемости, потливости, с кашлем и субфебрильной температурой, потерей веса. Описанная симптоматология близка к клинике бронхоаденита туберкулезной этиологии, что нередко служит причиной диагностических ошибок. Пневмонии отличаются вялостью течения и скудным выделением мокроты, бедностью физикальных данных. Плевриты могут носить экссудативный характер и, также как пневмонии, протекают вяло. Природа пневмоний, плевритов, бронхоаденитов устанавливается на основании клинических, эпидемиологических и лабораторных данных.

В период острой формы бруцеллеза отмечаются нарушения пищеварительной системы: понижение аппетита, запоры, в редких случаях жалобы на боли в животе.

Согласно данным литературы, более чем у 70% больных язык бывает обложен, иногда сухой, но чаще влажный.

Надо особо подчеркнуть, что наиболее ранним и вместе с тем частым симптомом клиники острой формы бруцеллеза является вовлечение в процесс печени и селезенки. Наличие гепатолиенального синдрома при бруцеллезной инфекции отмечали многие клиницисты [103, 132].

Многочисленные авторы отмечают, что течение острой формы бруцеллеза характеризуется отсутствием каких-либо очаговых изменений со стороны костно-мышечного аппарата.

Как показали результаты изучения бруцеллеза, при острой форме заболевания боли в суставах были, у 13,81% больных, в основном у тяжелобольных. Ввиду того что боли в суставах отличались кратковременностью, не сопровождались отеком, краснотой, нарушением движений, мы склонны рассматривать их как ответную реакцию со стороны опорно-двигательной системы на интоксикацию. Подтверждением этого предположения служит то, что боли, имевшие место в разгар клиники бруцеллеза, по мере уменьшения признаков интоксикации прекращались.

Вовлеченность нервной системы в разгар клиники острой формы проявляется у подавляющего большинства больных головными болями, раздражительностью, эмоциональной неустойчивостью, быстрой утомляемостью, апатией, нарушением сна.

В поздно диагностированных случаях течение острой формы сопровождается явлениями менингизма и менингита. При пункции давление спинномозговой жидкости умеренно повышено, жидкость прозрачная, реакция Панди положительная, цитоз повышенный с преобладанием лимфоцитов. Из спинномозговой жидкости возможен высеv бруцелл.

Эндокринная система реагирует сообразно течению заболевания. Ряд ученых [25, 45] наблюдали тиреотоксикоз. Э. Х. Юнусов и С. И. Исламбекова у больных бруцеллезом обнаружили нарушение функции

щитовидной железы и коры надпочечников. Согласно их данным, в разгар заболевания наряду с отсутствием функциональных отклонений примерно у равного числа больных наблюдалась гипо- и гиперфункция щитовидной железы и надпочечников.

Мочевая система в разгар клиники острой формы бруцеллеза также вовлекается в процесс. Чаще при среднетяжелом и тяжелом течении в моче обнаруживают следы белка, измененные эритроциты, цилиндры; повышается удельный вес мочи. Изменения в моче носят кратковременный характер и связаны с интоксикацией. Описанная симптоматология характеризует клинику типичной формы острого бруцеллеза. Степень выраженности и длительность симптомов, их сочетание между собой зависят от индивидуальных особенностей организма, преморбидного фона, вида возбудителя, способа заражения, срока госпитализации, правильности и своевременности лечения.

Следует подчеркнуть, что несвоевременная диагностика, поздно начатое и неправильно проведенное лечение, ослабленная реактивность, а также замедленный характер формирования иммунитета при бруцеллезе могут привести к затяжному течению. Затягиваясь, процесс развивается на аллергически измененном фоне и ответная реакция со стороны отдельных систем и органов будет сопровождаться токсико-септическим состоянием в сочетании с реактивно-аллергическими проявлениями. Клинически такие формы определяются как подострые по классификации Г. П. Руднева или септико-метастатические по классификации Н. Г. Рагозы.

На основе углубленных клинико-иммунологических, эпидемиологических и экспериментальных исследований, проведенных в последнее десятилетие, доказано, что в клиническом проявлении и течении острой формы бруцеллеза имеются существенные различия. Так, описанная выше клиника острой формы бруцеллеза, приближаясь к классической, встречается и в настоящее время. На этом фоне четко

выделяется особенностями течения острая форма у лиц в случаях повторного заболевания (реинфекция), а также у привитых и имеющих бытовую иммунизацию. У этого контингента в силу предварительной специфической сенсibilизации органов и тканей, связанной с переболеванием в прошлом и вакцинацией, развитие инфекционного процесса и соответственно проявления острой формы будут отличаться рядом особенностей. Ведущим в клинике у таких больных является сочетание токсико-септического синдрома с очаговыми изменениями со стороны отдельных органов и систем. Не случайно поэтому в подобных случаях устанавливается ошибочно подострая или рецидивирующая форма хронического бруцеллеза. Между тем указанная клиника во времени укладывается в сроки, свойственные острой форме бруцеллеза.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА БРУЦЕЛЛЕЗА

Разнообразие клинических проявлений бруцеллеза нередко затрудняет правильную постановку диагноза и требует применения лабораторных методов исследования.

Для лабораторной диагностики бруцеллеза применяют следующие методы: бактериологический, биологический, серологический, определение опсонофагоцитарной активности лейкоцитов и аллергический, ИФА и ПЦР.

Бактериологический метод исследования: выделение культуры возбудителя бруцеллеза от больного ставит диагностику заболевания вне всяких сомнений. Возбудителя можно выделить из крови, костного мозга, желчи, мочи, лимфатических узлов, грудного молока, мокроты (при различных легочных осложнениях), спинномозговой жидкости, гноя (из абсцессов), суставной жидкости (при артритах), влагалищного выделения, пунктата селезенки, кала и т. д.

Метод иммунофлюоресценции: метод флюоресцирующих антител, используют для изучения вопросов микробиологии и иммунологии. При

изучении люминесцентно-серологического метода при бруцеллезе показана его высокая специфичность и чувствительность для индикации бруцелл в патологическом материале, в пробах молока и других жидкостях, а также и при идентификации культур в первичных посевах. Для этих целей использовался прямой люминесцентно-серологический метод [26,28]. Методика флюоресцирующих антител позволяет идентифицировать бруцеллы в материалах, содержащих большое количество сопутствующих микробов, что не возможно при использовании других методов [21, 53].

Процесс размножения и диссеминация возбудителя в организме больного бруцеллезом сопровождаются определенными иммунологическими сдвигами. В сыворотке больных людей появляются специфические антитела (агглютинины, гемагглютинины, комплементсвязывающие и др.), которые можно обнаружить, используя различные серологические реакции: агглютинации (РА), связывания комплемента (РСК) пассивной гемагглютинации (РПГА), иммунофлюоресценции (РИ); Кумбса и др.

Реакция агглютинации (Райта). Реакция агглютинации остается одним из основных диагностических методов при бруцеллезе у людей. Ценность этой реакции состоит в том, что агглютинины, как правило, появляются в крови в ранние сроки после заражения. У людей реакция агглютинации часто бывает положительной уже с первого дня лихорадочного состояния. В то же время агглютинины могут сохраняться в сыворотке крови в течение 3-7 и даже 10 лет, что связано, возможно, с повторным инфицированием или рецидивами заболевания. Следует подчеркнуть, что отрицательные результаты реакции агглютинации не позволяют исключить бруцеллезную инфекцию [31, 59]. В таких случаях рекомендуется повторное исследование сыворотки через две недели.

Диагностическая ценность реакции связывания комплемента (РСК) при бруцеллезной инфекции установлена многочисленными исследованиями, проведенными как научными, так и практическими лабораториями. Большую

работу по изучению специфичности и чувствительности РСК в диагностике бруцеллеза у людей провели ряд ученых [130, 131]. .

При исследовании сывороток людей в РСК используют различные антигены: корпускулярный (единый диагностикум), липидно-белково-полисахаридный комплекс по Буавену и др. Отсутствие стандартного антигена и техники постановки РСК, несомненно, отражается на результатах исследования и является главным недостатком этой реакции.

Реакция пассивной гемагглютинации (РПГА).

Диагностическая ценность РПГА показана при многих инфекционных заболеваниях [41, 56, 111]. По наблюдению ряда авторов, с помощью РПГА можно обнаружить антитела в сыворотках людей и животных, зараженных бруцеллезом [47, 54]. Указанные исследования были посвящены в основном разработке методики постановки реакции.

Полученные данные с использованием различных антигенов, методов постановки не позволяли дать заключение о диагностической ценности этой реакции при бруцеллезе у животных и особенно у людей. Большая работа по разработке методики постановки реакции пассивной гемагглютинации и оценке ее эффективности по сравнению с другими лабораторными методами диагностики бруцеллеза была выполнена в лаборатории бруцеллеза Института эпидемиологии и микробиологии имени Гамалеи АМН СССР.

Определение неполных антител (реакция Кумбса).

Многочисленными исследованиями показано большое диагностическое значение неполных (блокирующих) антител при инфекционных и неинфекционных заболеваниях. Coombs, Mourant и Rase разработали и предложили метод выявления неполных антител с применением антиглобулиновой сыворотки. В отличие от полных антител неполные антитела в обычных условиях не дают видимой реакции со специфическими бактериальными антигенами. Это обусловлено их физико-химическими и структурными особенностями.

Иммуноглобулины при бруцеллезе. Известно, что антитела принадлежат к определенному классу сывороточных белков - иммуноглобулинам (Ig). Согласно современной номенклатуре, рекомендованной ВОЗ у людей различают три основных класса иммуноглобулинов: IgG, IgA, IgM. Для выделения иммуноглобулинов отдельных классов применяют метод ИФА.

Широкое распространение получил метод ИФА, известный также как метод энзиммеченных антител (ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay), преимуществом которого является высокая чувствительность, специфичность, экономичность и возможность объективного инструментального учета результатов. ИФА в настоящее время применяется в экспериментальной работе и меньше используется для диагностики бруцеллезной инфекции [112].

Данный метод используется в различных вариантах для идентификации возбудителя, его антигенов и определения специфических антител. Результаты регистрируются на основе оценки инструментальных или визуальных методов. Преимуществом ИФА в определении антител является возможность использования в качестве антигена как растворимый, так и корпускулярный фракций возбудителей инфекций [108]. С применением данного метода появилась возможность определять не только специфические антитела, но и анализировать состав иммуноглобулиновых фракций [7].

Кроме того, в настоящее время для диагностики бруцеллезной инфекции могут быть использован метод ПЦР [126].

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных больных

Под нашим наблюдением находилось 154 больных детей с бруцеллезом, которым было проведено клиническое и лабораторное обследование. Исследование проводилось в период с 2009 - 2011 годы, в городской клинической инфекционной больнице № 1 города Самарканда. Больные были обследованы по существующей инструкции используемой при диагностике бруцеллёза, включая бактериологический и серологический анализ на бруцеллезную инфекцию.

В результате проведенных исследований нами были установлены следующие диагнозы: острая у – 100(64,9%), больных, хроническая у – 54 (35,0%). Рис. 2.1.

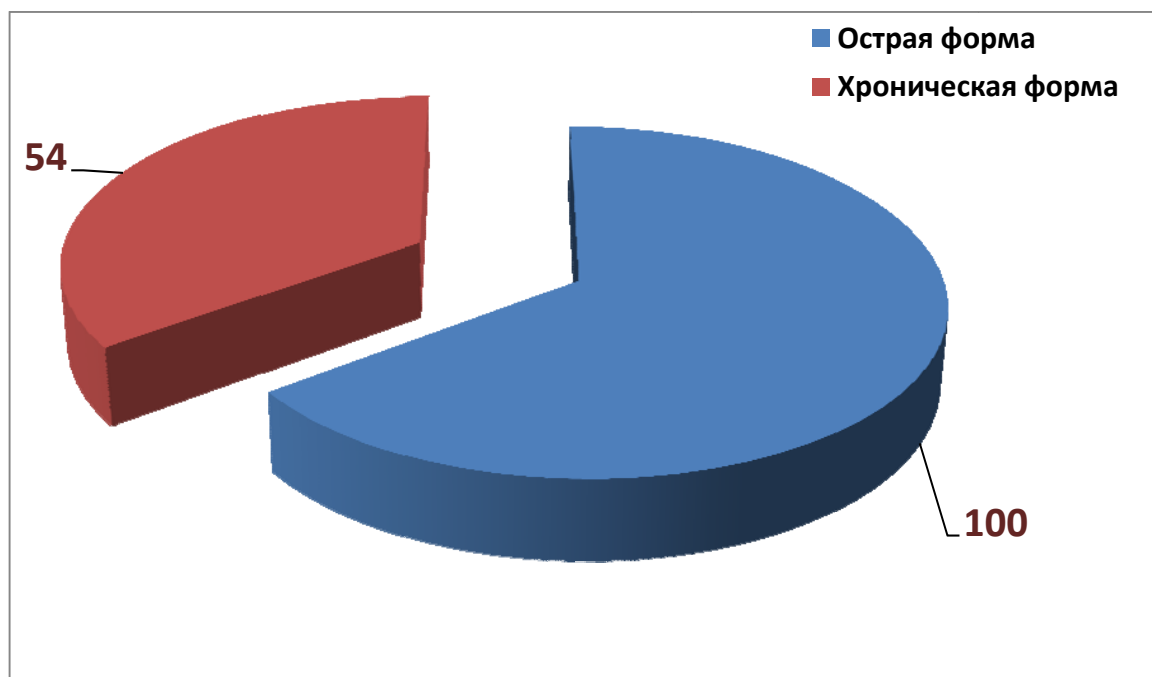


Рис.2.1: Распределение больных по клиническим формам

Нами был проведен анализ в разрезе обращаемости больных из районов в Самаркандский ГИБ № 1.

В таблице №2. 1.показано распределение больных, обратившихся в ГИБ № 1 города Самарканда в зависимости от места жительства (табл.№ 2.1).

Таблица № 2. 1

**Обращаемость больных с бруцеллезом в Самаркандскую
городскую инфекционную больницу (по месту проживания).**

| Годы исследования | Пастдаргомский район | Иштиханский район | Ургутский район | Джамбайский район | Тайлакский район | Булунгурский район | Джизакская область | Город Самарканд | Навои | Самарканд Сельский | Каттакургон | Акдарьинский район | Нурабадский район | Кашкадарьинск облас | Нарпайский район | Пайарик | Кушробот | |
|-------------------|----------------------|-------------------|-----------------|-------------------|------------------|--------------------|--------------------|-----------------|-------|--------------------|-------------|--------------------|-------------------|---------------------|------------------|---------|----------|--|
| 2009 год | 4 | 5 | 2 | 1 | | 9 | 1 | 2 | | 2 | | 4 | 2 | 1 | 2 | 7 | 3 | |
| 2010 год | 4 | 2 | 3 | 1 | 3 | 5 | 1 | 1 | | 3 | 2 | | 12 | 2 | | 7 | 5 | |
| 2011 год | 3 | 6 | 4 | 1 | 2 | 5 | 3 | 1 | 2 | 2 | 8 | 3 | 9 | 2 | 1 | 4 | 8 | |

Из таблицы №2. 1 видно, что больные, находившиеся на стационарном лечении в ГИБ №1 города Самарканда были из близлежащих районов, и в целом среди обратившихся в стационары, сельские жители составили(95,4%)

Необходимо отметить, что все больные поступали с диагнозами острая респираторная инфекция, лихорадка неясного генеза, в либо тифо – паратифозная инфекция либо бруцеллез. Все больные до госпитализации в инфекционные стационары в амбулаторных условиях принимали антипиретики (парацетамол, анальгин, аспирин), антибиотикотерапию, которые помимо кратковременного снижения температуры, не оказывали какого - либо существенного влияния на общее самочувствие. Как правило, отсутствие улучшения самочувствия, а также сохраняющаяся высокая температура на фоне проводимой амбулаторной или стационарной терапии являлись причиной направления этих больных в инфекционный стационар.

У всех обследованных нами больных был тщательно изучен эпидемиологический анамнез, с указанием и описанием места проживания больного. Особо обратили внимание на тесный контакт с домашними животными, в частности с мелким рогатым скотом (козами и овцами), крупным рогатым скотом и в случае положительного ответа, уточняли регион (местность) жительства и сроки от момента обращения за медицинской помощью до госпитализации (рис. 2.2).

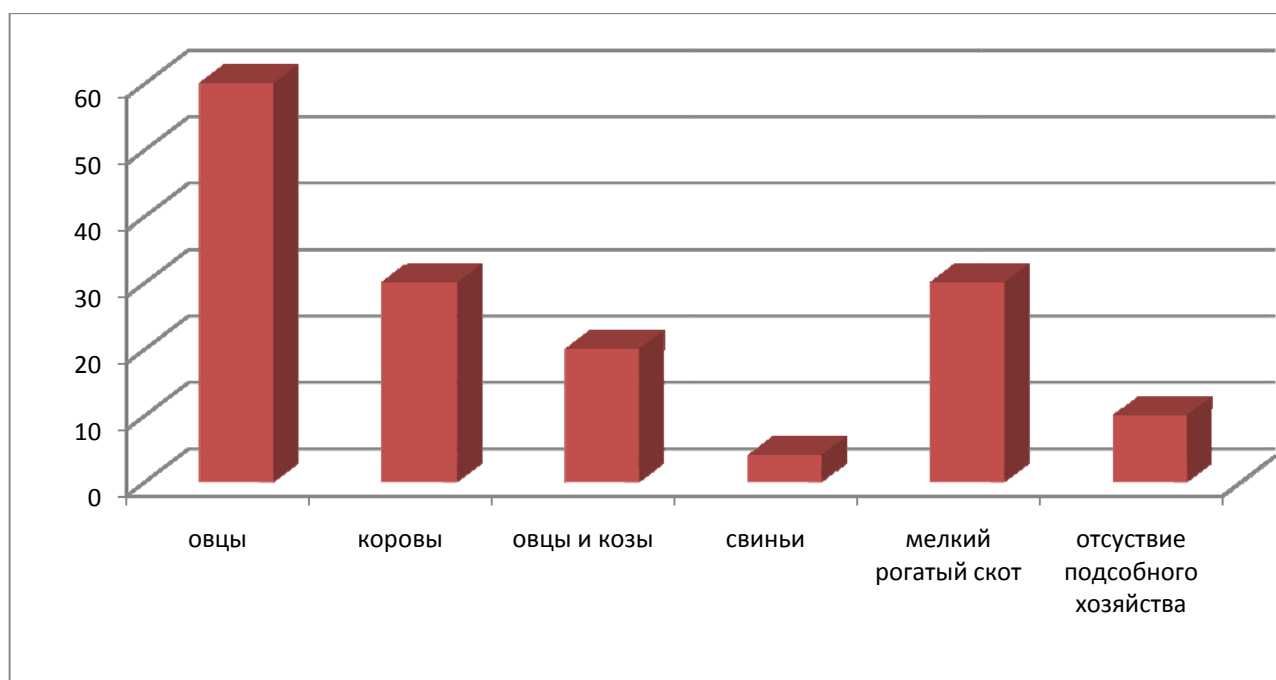


Рис.2.2. Эпидемиологический анамнез, с указанием контакта с домашними животными.

Так при сборе анамнеза нами было выявлено, что у 60(39%) больных дома имеет овцы у 30(19,45%) больных дома имеется мелкий рогатый скот у 30(19,45%) и коровы, у 20(13%) овечье и козьего, 4(2,6%) свиньи. При этом 10(6,5%) больных указали на отсутствие в доме подсобного хозяйства. Наибольшее количество больных имеется дома мелкий рогатый скот, коровы, овечье и козьего, свиньи.

Собран анамнез и о поездках больных (по работе либо на отдых) в последние 6 месяцев, с указанием также контакта с животными или употреблением не пастеризованного молока. Только трое больных выезжали за пределы Республики (были в России, Казахстане и Сурхандарьинской области) в течение года.

При распределении больных по полу отмечено преобладание мужского пола 114 (74,1%) тогда как число девочек составило 40(25,9%). Преобладание лиц мужского пола, вероятно, связанное с тем фактом, что они большее

время, чем женщины, проводят в возможных очагах заражения. (Таблица №2.2)

Таблица № 2.2.

**Распределение больных по полу,
возрасту и клиническим формам бруцеллеза у детей**

| Возраст и пол | | Клиническая форма | | | | Итого | |
|---------------|-----|-------------------|------|-------------------|------|-------|-------|
| | | Острая форма | | Хроническая форма | | | |
| Возраст | Пол | Абс. | % | абс. | % | Абс. | % |
| 0 - 3 | М | 5 | 3,2 | 2 | 1,2 | 7 | 4,5 |
| | Д | 3 | 1,9 | 2 | 1,2 | 5 | 3,2 |
| 4-7 | М | 12 | 7,7 | 5 | 3,2 | 17 | 11,0 |
| | Д | 7 | 4,5 | 3 | 1,9 | 10 | 6,4 |
| 8-15 | М | 54 | 35,0 | 29 | 18,8 | 83 | 53,8 |
| | Д | 19 | 12,3 | 13 | 8,4 | 32 | 20,7 |
| Итого | | 100 | 64,9 | 54 | 35,0 | 154 | 100,0 |

При анализе возрастной структуры, оказалось, что распределение больных обратившихся в инфекционные стационары были следующими: в возрасте от 0 до 3 лет число детей составляет 12(7,7%), от 4 до 7 лет 27(17,5%), от 8 до 15 лет – 115 (74,6 %). Данные показатели подтверждают предположение о том, что в группу «риска» по заражению бруцеллезом входят лица большее время проводящие в вероятных очагах заражения, в силу самого активного физического возраста.

Основываясь на классификацию, мы разделили больных на две группы: 1 группу составил больные с острой формой – это 100 (64.9%) детей, и 2 группу составили больные с хронической формой – 54 (35.0%) детей.



Рис 2. 3. Распределение больных по клиническим формам

В соответствии с целью и поставленными задачами нами проведено детальное исследование объективного статуса больных бруцеллезом, включающего анализ состояния кожных покровов (бледность, сухость кожи, наличие сыпи, потливость), регионарных лимфаденитов, в костно - суставной системе (тонус мышц, болезненность, наличие деформаций суставов), органов дыхания (катаральные явления, хрипы, кашель), органов кровообращения (частота сердечных сокращений, АД, тоны сердца), органы пищеварения (обложенность языка, характер стула), гепатобилиарная система, органы мочевого выделения (диурез) и нервная система (головная боль, головокружение, заторможенность, повышенная утомляемость, менингеальные симптомы).

Бактериологическому исследованию подвергались кровь, полученная от больных в острый период заболевания, на фоне высокой лихорадки. Забор материала производился трехкратно. Для бактериологического исследования

крови использовалась бифазная среда для выделения возбудителя бруцеллеза.

Серологические методы исследования включали исследования сывороток крови на наличие антител к возбудителю бруцеллеза в реакции Райта и Хедельсона и Роза Бенгаля.

2.2. Статистическая обработка материала

Результаты исследований обрабатывали методом вариационной статистики [15] с вычислением средней арифметической (M), среднего квадратического отклонения (σ), и средней ошибки средней арифметической (m). Оценку достоверности различий сравниваемых средних проводили с помощью критерия Стьюдента (t). Статистическую обработку материала проводили с помощью статистических пакетов Statistica.

ГЛАВА III. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Характеристика острой формы бруцеллеза у детей.

Острая форма заболевания была диагностирована у 100 больных, что составило 64,9 % от общего числа больных. Из них мальчики составили – 71(46,1%)и девочки 29(30,5%) Распределение больных по возрасту и полу представлено в таблице № 3.1.

Таблица № 3.1

Распределение больных бруцеллезной инфекцией по полу и возрасту

| Возраст | Пол | | | | Итого | |
|---------|-----------|------|---------|------|-------|------|
| | Мальчиков | | Девочек | | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 0-3 | 5 | 3,2 | 3 | 1,9 | 8 | 5,1 |
| 4-7 | 12 | 7,7 | 7 | 6,4 | 19 | 12,3 |
| 8-15 | 54 | 35,0 | 19 | 20,7 | 73 | 47,4 |
| итого | 71 | 46,1 | 29 | 30,5 | 100 | 64,9 |

Как видно из таблицы, преимущественно болели дети мужского пола и в возрасте от 8 до 15 лет.

При анализе клинической картины острой формы бруцеллеза нами были выявлены следующие особенности. Клиническая характеристика основных клинических симптомов заболевания представлена в таблице № 3.2.

Так, во всех случаях в 100(100,0%) начало заболевания было острым.

Основными симптомами в начале заболевания явилась повышение температуры тела до 39 – 40 С. Характер температурной реакции у всех больных был различен. Так у 20 (12,9%) больных отмечалась гектическая лихорадка, с повышением температуры тела до высоких цифр и сопровождающийся ознобом («потрясающий озноб»).

Таблица №3.2.

**Клиническая характеристика основных
клинических симптомов заболевания у больных детей
с острой формой заболевания**

| Симптомы | Острая форма | |
|--------------------------------|--------------|-------|
| | N | % |
| слабость | 55 | 98,2% |
| Головная боль | 48 | 85,7% |
| Бессоница | 15 | 26,7% |
| Миалгия | 36 | 64,2% |
| Атралгия | 28 | 18,1 |
| Бледность кожных покровов | 28 | 50,0% |
| Лихорадка | 36 | 23,3 |
| Потливость | 53 | 94,6% |
| Орхит | 2 | 1,5% |
| Гемапотомегалия | 43 | 76,7% |
| Спленомегалия | 39 | 69,6% |
| Увеличение лимфатических узлов | 49 | 31,8 |

Однако у большего числа больных – у 36 (23,3%) отмечалась умеренное повышение температуры длительностью до 7-10 дней. Как правило, лихорадка сопровождалась ранним признаком бруцеллезной инфекции – резко выраженной потливостью у всех 53(94,6%) больных, сохранявшейся на всем протяжении заболевания.

Окраска кожных покровов туловища и конечностей несколько бледнее обычной отмечалась у 28 (50,0%) больных, но при этом у этих больных лицо и шея на высоте температуры часто была гиперемизированной. У остальных больных особых изменений кожных покровов не отмечалось. Сосуды склер

несколько расширялись. Выше перечисленные изменения, характерные для поражения вегетативных отделов (потливость, бледность кожных покровов) сохранялись весь лихорадочный период.

Ранний клинический признак бруцеллеза – это увеличение лимфатических узлов, которое отмечалось у 49 (31,8%) больных. При этом лимфоузлы имели мягкоэластичную консистенцию и величину до размеров горошины.

Со стороны органов дыхания патологию, связанную с основным заболеванием нами выявлено не было, лишь у 10 (6,4%) больных были выявлены изменения характерные для острого бронхита (жесткое дыхание, сухие хрипы). Что возможно связано с тем, что вовлечение в патологический процесс легких, обусловлено аспирационным заражением.

Исследования сердечно-сосудистой системы показали, что тоны сердца были приглушены в 55(35,7%) случаях. При этом отмечалась относительная брадикардия на высоте температуры и умеренная тахикардия при снижении. При длительной лихорадочной реакции отмечалось расширение границ сердца у 13(8,4%) больных.

Со стороны органов пищеварения преобладали изменения функционального порядка – снижение аппетита, сухость во рту и жажда, умеренная обложенность языка, склонность к запорам. Гепатомегалия обнаруживалась у 43(76,6%) больных, однако функциональные пробы оставались в пределах нормы или были незначительно увеличены. Спленомегалия отмечалась у 39 (69,6%) больных.

Со стороны нервной системы на высоте лихорадки у ряда больных отмечалось некоторое возбуждение 5 (3,2%) и бессонница 15 (26,7%). При этом самочувствие больных в безлихорадочном периоде было хуже, чем при температуре. Здесь необходимо отметить тот факт, что лихорадку больные легче переносят температуру.

У 1,5% мальчиков при острой форме нами были выявлены явления орхита. При этом такие симптомы как отечность мошонки, умеренная болезненность яичек в среднем сохранялись 2-3 недели аппарата

Со стороны опорно-двигательного аппарата при острой форме отмечались диффузные разлитые боли в мышцах (миалгии) у 36(64,2%), костях (артралгия) у 28 (18,1%) больных. Эти изменения не сопровождались симптоматикой очагового характера.

На фоне проводимой терапии состояние больных улучшилось и наступила стойкая нормализация температура.

Клинический пример:

Больная Рузикулова Н., 10 лет (история болезни № 6374), учащаяся, поступила в больницу 22.08.2010 г. на 10-й день болезни с жалобами на головную боль, боли во всем теле, повышение температуры тела, слабость и вялость. Заболела остро 07.08.2010 г., когда появилась диффузная головная боль, повысилась температура. Температура повышалась от 37,0°С до 40,0°С в течение 10-х дней. Самостоятельно лечилась дома, на фоне проводимой терапии состояние больного не улучшилось и больной был доставлен в ГИКБ №1 города Самарканда.

Общее состояние при поступлении относительно тяжелое. Сознание ясное. Гиперемия кожи лица и конъюнктив. Отмечается повышенная потливость. Сыпи на теле нет. Периферические лимфоузлы увеличены (подмышечные, и паховые). В легких дыхание жесткое. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Пульс 100 ударов в мин. Язык влажный, обложен белым налетом. Зев чист, без признаков воспаления. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень увеличена из под края реберной дуги только по l. axillaris anterior + 2,0 см, край печени закруглен, поверхность гладкая, безболезненная. Размеры селезенки не увеличены. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул не регулярен. В стационаре лихорадочная реакция длилась 8 дней, длительность лихорадочного периода составила 18 дней.

Анализ крови при поступлении: Эр – $2,94 \times 10^9$ /л, Нв - 87 г/л, цп - 0,8; Л – $7,6 \times 10^9$ /л, э - 4, n - 3%, с - 55%, л - 38%; СОЭ - 20 мм/час. Анализ мочи -

без патологии. Реакция Райта –1:400., Реакция Хедельсона – полож., Реакция Видаля – отриц.. Бактериологические исследования крови, мочи, кала – отриц.

ЭКГ: без особых изменений.

Р-графия грудной клетки: без особых изменений

Больной выписан на 28-й день болезни в удовлетворительном состоянии под наблюдение инфекциониста по месту жительства.

Диагноз при выписке:Осн. Бруцеллез. Острая форма.Соп. Анемия полидефицитная I степени

Глава 3.2. Характеристика хронической формы бруцеллеза у детей.

Хроническая форма заболевания была диагностирована у 54 больных, что составило 35,0% от общего числа больных. Из них мальчики составили 36– (66,6%) и девочки 18– (33,3%). Распределение больных по возрасту представлено в таблице № 3.3.

По возрастному составу больные распределились следующим образом: от 0 до 3 лет – у 5 больных, что составило 3,2 процента в группе больных с острой формой. 4 – 7 лет – 2 (6,2%), 8 – 14 – 9 (28,1%), 15-20 лет – 8 (25,0 %); 21-30 лет – 7 (21,9%); 31-40 лет – 4 (12,5 %); 41-50 лет – нет; 51-60 лет – 2 (6,3%). Оказалось, что наиболее чаще были подвержены заболеванию КСТ лица в возрасте от 15-40 лет (59,4%).

Таблица №3.3.

Распределение больных детей хронической формой бруцеллеза по возрасту

| Возраст и пол | | Клиническая форма | | | | Итого | |
|---------------|-----|-------------------|------|-------------------|------|-------|-------|
| | | Острая форма | | Хроническая форма | | | |
| Возраст | Пол | Абс. | % | абс. | % | Абс. | % |
| 0 - 3 | М | 5 | 3,2 | 2 | 1,2 | 7 | 4,5 |
| | Д | 3 | 1,9 | 2 | 1,2 | 5 | 3,2 |
| 4-7 | М | 12 | 7,7 | 5 | 3,2 | 17 | 11,0 |
| | Д | 7 | 4,5 | 3 | 1,9 | 10 | 6,4 |
| 8-15 | М | 54 | 35,0 | 29 | 18,8 | 83 | 53,8 |
| | Д | 19 | 12,3 | 13 | 8,4 | 32 | 20,7 |
| Итого | | 100 | 64,9 | 54 | 35,0 | 154 | 100,0 |

Клиническая характеристика основных клинических симптомов заболевания представлена в таблице № 3.4

Таблица №3.4.

**Клиническая характеристика основных
клинических симптомов заболевания у больных
детей с хронической формой заболевания**

| Симптомы | Хроническая форма | |
|-----------------------------|-------------------|------|
| | N | % |
| Лихорадка (субфебрильная) | 41 | 75,9 |
| Потливость | 33 | 61,1 |
| Паховые лимфоузлы увеличены | 9 | 16,6 |
| Подмышечные | 4 | 7,4 |
| Увеличение печени | 34 | 62,9 |
| Орхит | 2 | 3,7 |
| Бурситы локтевых суставов | 38 | 70,3 |
| Коленных суставов | 5 | 9,2 |
| Голеностопных суставов | 5 | 9,2 |
| Полражения позвоночника | 6 | 11,1 |
| Миалгия | 32 | 59,2 |
| Невриты | 4 | 7,4 |

В клинической картине хронического бруцеллеза у детей доминировали очаговые поражения. Лихорадка почти отсутствовала. Так у 41 (75,9%) больных отмечалась субфебрильная температура. Однако при этом интоксикация отступала на задний план.

Здесь необходимо отметить тот факт, что в период ремиссии состояние больных относительно удовлетворительное, температура нормальная. При

появлении очаговых поражений состояние больных ухудшалось, и они вынуждены были лечь в постель.

В стационар как правило больные поступали в период обострения, с жалобами на познабливание с потрясающим ознобом. Потливость наблюдалась у 33(61,1%) больных.

Регионарный лимфаденит зафиксирован нами в 21 (80,7%) случае. Поражение лимфатических узлов проявлялось в виде увеличения всех групп лимфатических узлов. Так паховые лимфоузлы были увеличены у 9 - 16,6 % больных, подмышечные – у 4 (7,4 %), подчелюстные – у 11(20,3 %). Лимфоузлы по консистенции эластичны, не спаяны между собой и близлежащими тканями, размер их до 2 см в диаметре. У единичных больных в данной группе нами выявлен генерализованный лимфаденит в 3(11,5%) случаях. Продолжительность выявления лимфаденита в этой группе составила в среднем $4,8 \pm 0,5$ дней.

Со стороны органов дыхания отмечены умеренно выраженные катаральные явления в виде ринита, конъюнктивита в 5 (19,3%) случаях. У 3(11,53%) больных были жалобы на кашель. При аускультации легких в 12 (46,1%) случаях отмечалось жесткое дыхание. Указанные нами изменения в легких держались в среднем $5,5 \pm 0,2$ дня.

Со стороны сердечно-сосудистой системы у 25 пациентов (96,1%) на высоте температурной реакции отмечена тахикардия. Артериальное давление преимущественно было в пределах нормы, лишь у 11(42,3%) больных отмечалась гипотония. Тоны сердца в 25 случаях (96,1%) были приглушены, границы сердца расширены по всем линиям. Анализ длительности сохранения приглушения тонов сердца, показал что в среднем оно сохранялось $9,5 \pm 0,7$ дней, более дольше сохранялась тахикардия $18,0 \pm 1,8$ дней и сравнительно не долго держалась гипотония $1,7 \pm 0,2$ дней.

Со стороны органов пищеварения при объективном осмотре у всех больных в остром периоде болезни отмечали обложенность языка беловато-серым налетом, который исчезал через 6-10 дней после начала лечения, средняя длительность данного симптома составила $9,5 \pm 0,7$ дней. В разгаре, у всех пациентов отмечено снижение аппетита. Диспептические явления в виде тошноты и рвоты имели место в 6 случаях (23,0%), которые сохранялись в течении $6,5 \pm 0,6$ дней. Гепатомегалия нами выявлена в 16 случаях (61,5%), которая сохранялась в среднем $6,8 \pm 0,7$ дней. Отклонения в биохимических исследованиях крови, сопровождавшие гепатомегалию, проявлялись в виде повышения уровня АлТ в 2 случаях, и тимоловой пробы в 1 случае. Изменения характера стула в виде запора наблюдались в 9 случаях, а у одного больного отмечались явления энтерита неустановленной этиологии.

Поражение половой системы патогномичное для хронической формы бруцеллеза нами были выявлены лишь в единичных случаях. Так орхит был выявлен у 2 (3,7%) мальчиков.

Поражение опорно-двигательного аппарата весьма характерно для хронического бруцеллеза. При этом в патологический процесс вовлекались различные суставы, но преимущественно поражались крупные суставы. При этом функция суставов ограничивалась из-за болезненности, они были отечны, увеличены в объеме, деформированы. Так нами были выявлены бурситы локтевых суставов – у 38 (70,3%) больных, у 5 (9,2%) коленных суставов и у 5 (9,2%) голеностопных суставов. У 6 (11,1%) больных отмечались поражения различных отделов позвоночника (особенно пояснично-крестцового отдела).

Рентгенологически подтверждались признаками деструкции костной ткани и хрящевых покровов суставов.

Поражение мышц протекали в основном по типу миалгии у 32 (59,2%), локализующиеся в различных группах мышц туловища и конечностей. В области пораженных мышц видимые изменения отсутствуют.

Изменения со стороны центральной нервной системы иногда сопровождались появлением головной боли с первых дней болезни. Диффузная головная боль наблюдалась у 5 (9,2%) больных и сохранялась в среднем $9,1 \pm 0,8$ дней. На фоне головной боли у единичных больных отмечалась головокружение у 5(9,2%) больных, сохранявшаяся в течении $6,5 \pm 0,6$ дней. 7(12,9%) больных жаловались на повышенную утомляемость.

Поражение периферической нервной системы отмечались невриты – у 4(7,4%) больных, плекситы - у 5(9,2 %) больных и радикулиты – у 7(12,9%) больных, причем чаще поражались поясничные корешки.

Клинический пример:

Пример: Больной Лазизов Н., 10 лет (история болезни № 27), учащийся, поступил в больницу 02.01.2010 г. на 7-й день болезни с жалобами на головную боль, боли во всем теле, боли в суставах, слабость и вялость. Заболевание началось постепенно с 27.12.2010 г., когда появилась диффузная головная боль, боли в суставах, пояснице. Температура повышалась от $37,0^{\circ}\text{C}$ в течение 7-и дней. Самостоятельно лечился, на фоне проводимой терапии состояние больного не улучшилось и больной был доставлен в ГИКБ №1 города Самарканда. Общее состояние при поступлении средней тяжести. Сознание ясное. Периферические лимфоузлы увеличены. Отмечается ограничение движения в суставах, бурсит коленного сустава справа и локтевого сустава. В легких дыхание жесткое, единичные сухие хрипы. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Пульс 78 ударов в мин. АД - 110/70 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Зев чист, без признаков воспаления. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень увеличена из под края реберной дуги по l.axilaris anterior + 1,5 см, l.

media claviculari+ 1,5 см, *l. parasternalis*+ 1,5 см. Край печени закруглен, поверхность гладкая, безболезненная. Размеры селезенки не увеличены. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул не регулярен (в течении 4 дней стула нет). Анализ крови при поступлении: Эр – $3,24 \times 10^{12}/л$, Нв - 93 г/л, цп - 0,8; Л – $5,8 \times 10^9/л$, э - 2, п - 1%, с - 68%, л - 30%, м - 15%; СОЭ - 5 мм/час. Анализ мочи - без патологии. Реакция Райта – 1:50, Реакция Хедельсона – полож., Реакция Видаля – отриц.. Бактериологические исследования крови, мочи, кала – отриц.

Клинический диагноз: Хронический бруцеллез.

Соп. Инфекционно-токсическая анемия I степени.

Больной выписан в удовлетворительном состоянии на 19-й день пребывания в стационаре. Рекомендовано дальнейшее наблюдение у терапевта и врача инфекциониста по месту жительства.

Глава IV. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ПОЛИОКСИДОНИЯ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРУЦЕЛЛЕЗОМ У ДЕТЕЙ.

На сегодняшний день остается актуальная проблема в области терапии бруцеллезной инфекций у детей. В то же время в последние годы препарат «Полиоксидоний», обладающий иммуномодулирующим действием, увеличивает резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций. Основой механизма иммуномодулирующего действия Полиоксидония является прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимуляция антителообразования. Восстанавливает иммунные реакции при вторичных иммунодефицитных состояниях, вызванных различными инфекциями, травмами, ожогами, злокачественными новообразованиями, осложнениями после хирургических операций, применением химиотерапевтических средств, в том числе цитостатиков, стероидных гормонов. Наряду с иммуномодулирующим действием, Полиоксидоний обладает выраженной детоксикационной активностью, повышает устойчивость мембран клеток к цитотоксическому действию лекарственных препаратов и химических веществ, снижает их токсичность. Указанные свойства определяются структурой и высокомолекулярной природой Полиоксидония. Включение Полиоксидония в комплексную терапию больных уменьшит интоксикацию на фоне терапии, позволяет проводить лечение без изменения схемы стандартной терапии в связи с развитием побочных эффектов. Это положение послужило основанием для изучения возможности использования у детей данного препарата в комплексном лечении бруцеллеза у детей.

Сравнительный анализ эффективности препарата «Полиоксидоний» в лечении больных хроническим бруцеллезом проводился у детей в возрасте 2-14 лет в следующих группах:

I группа - 30 человек с хроническим бруцеллезом, получавшие в

комплексной терапии препарат «Полиоксидоний».

II группа - 24 человек с бруцеллезом, получавшие стандартную базисную терапию без иммуномодуляторов.

Больные, поступающие в стационар в период обострения заболеваемости распределялись в группы методом случайного отбора. Больные, госпитализированные по четным числам, были отнесены к первой группе (с включением в комплексную терапию препарата «Полиоксидоний»), по нечетным дням - во вторую группу (группа, получавшую стандартную базисную терапию). В первой группе больным с момента поступления в стационар назначалась терапия препаратом «Полиоксидоний» в возрастных дозировках по следующей схеме: через день на 2-4-6-8-10 день нахождения в стационаре раза в день, в общей сложности от 5 до 10 инъекций (до выписки из стационара) Таблица № 4.1.

Таблица № 4.1.

Продолжительность проведения терапии больных с хроническим бруцеллезом с различной терапией

| № | Терапия | Средняя продолжительность терапии (М ± ш) (дни) | |
|---|---------------------|--|--|
| | | 1-я группа («Полиоксидоний» n=30) | 2-я группа (базисная терапия) n=24 |
| | Антибиотико терапия | | |
| | Инфузионная терапия | 2,45±0,21 | 2,35±0,25 |
| | Кетонал (диклоберл) | 2,29±0,38 | 2,64±0,32 |
| | Кальций глюконат | 0,21±0,08 | 0,25±0,09 |
| | Витаминотерапия | 0,06±0,04 | 0,07±0,05 |
| | Тиотразолин | 18,71±0,68 | 20,18±0,37 |

Лечение было комплексным, и все пациенты получали стандартную терапию, которая включала антибиотики в возрастных дозировках, патогенетическую и симптоматическую терапию с целью дезинтоксикации, противовоспалительную терапию, улучшения метаболического процесса, витаминотерапию. Обследуемые больные получали стандартную патогенетическую и симптоматическую терапию бруцеллеза по продолжительности достоверно неотличающуюся друг от друга. Кроме препарата «Полиоксидоний», другие иммунокорректоры пациентам в исследуемых группах не назначались (таблица № 4.2).

Группы были сопоставимы по общим данным (полу, возрасту), а также по клиническому состоянию на момент госпитализации. Больные обеих групп были в возрасте от 2 до 14 лет, большинство заболевших были школьниками в возрасте 7-14 лет - в 20 (66,7%) и 18 (64,3%). Мальчики составляли 21 (70%) случай и 22 (78,5%), соответственно. На момент поступления в стационар, в стадии обострения все дети находились в среднетяжелом состоянии. Больные первой группы поступали в стационар в среднем на $1,64 \pm 0,15$ день заболевания, во второй группе - на $1,67 \pm 0,15$ ($p > 0,05$)

Таблица № 4.2.

**Клиническая характеристика больных с бруцеллезом
при поступлении в стационар в группах
с различной терапией**

| Общая характеристика больных | 1-я группа («Полиоксидоний») n=30 | | 2-я группа (базисная терапия) n=24 | |
|-----------------------------------|---|------|---------------------------------------|------|
| | абс | % | Абс | % |
| среднетяжелое состояние | 30 | 100 | 24 | 100 |
| постепенное начало | 28 | 93,3 | 22 | 91,4 |
| субфебрильная T° | 14 | 47,7 | 6 | 25,0 |
| явления астении | 30 | 100 | 24 | 100 |
| головная боль | 25 | 83,3 | 19 | 79,1 |
| потливость | 12 | 40 | 9 | 37,5 |
| Увеличение лимфатических узлов | 6 | 20,0 | 7 | 29,1 |
| Увеличение печени | 2 | 6,7 | 2 | 8,3 |
| миалгия | 10 | 33,3 | 5 | 20,8 |
| артралгия | 18 | 60,0 | 14 | 58,3 |
| Бурситы | 29 | 96,7 | 21 | 87,5 |
| Плекситы | 21 | 70,0 | 15 | 62,5 |
| радикулиты | 5 | 16,7 | 5 | 20,8 |
| Всего | 30 | 100 | 24 | 100 |

Существенных различий по тяжести состояния при поступлении в стационар и основным клиническим симптомам между двумя изучаемыми группами не было выявлено ($p>0,05$). При поступлении в стационар у всех детей при клиническом исследовании отмечались:

- симптомы поражения ретикулоэндотелиальной системы (увеличение лимфатических узлов, гепатомегалия).
- Симптомы поражения опорно-двигательного аппарата (бурситы, артралгии, миалгии).
- Симптомы поражения центральной и периферической нервной системы (невриты, плекситы, головная боль)
- Клиника палучавшими 1-я группе (Полиоксидоний) выявлены среднетяжелое состояние было диагностировано у 30 больных что составило у 100% а 2-я группе (базисная терапия). выявлены 24(100%) больных. 1-я группе постепенное начало заболевания выявлены у 28(93,3%), 2-я группе 22(91,4%). Давольно частым симптомом продромы являлись головная боль, озноба, боли суставах и мышцах. По нашим данным повышение температуры тела до субфебрильных было выявлены 14(47,6%) больных. А 2-я группе 6(25,0%) больных, явления астении сопровождалось 30(100%), 2-я группе 24(100,0%) больных. Потливость выявили у 12(40,0%), 2-я группе 9(37,5%) больных.. У 10(33,3%) пациентов анамнезе отличены явления миалгии и артралгии 18(60,0%). 2-я группе выявили миалгии 5(20,8%), артралгии 14(58,3%) больных. Увеличении лимфатических узлов выявлен у 6(20,0%) а 2-я группе 2(8,3%) больных. При пальпации лимфатические узлы были эластичной консистенции, подвижные не спаянные с окружающей тканью. У нами наблюдаемых больных выявлены проявления бурситы 29(96,7%), плекситы 21(70,0%) и радикулиты 5(16,7%) больных. 2-я группе выявлены бурситы 21 (87,5%), плекситы 15(62,5%), радикулиты 5(20,8%) больных. Гепатомегалия выявлено в 2(6,7%) случаях, 2-я группе гепатомегалия выявлено 2(8,3%) больных. Всем обследуемым детям для оценки выраженности воспалительных изменений в организме, проводились лабораторные исследования крови (таблица № 4.3).

Таблица №4.3.

**Лабораторные показатели интоксикации у больных
с хроническим бруцеллезом при поступлении в стационар
и в группах с различной терапией ($M \pm m$)**

| Показатель | Контроль | 1 -я группа • («Полиоксидоний») n=30 | 2-я группа (базисная терапия) n=24 |
|--|----------------|--|--|
| количество лейкоцитов ($\cdot 10^9/\text{л}$) | *6,9 \pm 0,2 | *8,94 \pm 0,62 | *9,53 \pm 0,50 |
| СОЭ мм/час | *8,4 \pm 3,1 | *9,24 \pm 1,26 | *9,36 \pm 1,35 |

Примечание: n - число наблюдений, *справа - достоверность различий между группами, *слева — достоверность различия с контролем.

Больные из обследуемых групп достоверно не отличались друг от друга и по лабораторным критериям, свидетельствующим о степени интоксикации при поступлении в стационар и по выраженности воспалительного процесса.

При оценке эффективности терапии препаратом «Полиоксидоний» на течение бруцеллеза у пациентов ежедневно проводили оценку клинических симптомов заболевания. По продолжительности симптомов интоксикации, длительности симптоматики, срокам нормализации лабораторных показателей судили об эффективности действия «Полиоксидония».

При проведении сравнительного анализа продолжительности у больных симптомов поражения ретикулоэндотелиальной системы были выявлены достоверные различия по нижеперечисленным параметрам. Длительность увеличения лимфатических узлов составила 1,13 \pm 0,20 дня у детей первой группы и 2,36 \pm 0,54 дня у больных второй группы ($p < 0,05$). Врачи оценивали спленомегалию в течении 2,00 \pm 0,17 дней у больных первой группы и 2,46 \pm 0,13 дня у больных с базовой терапией ($p < 0,05$).

Таблица № 4.4.

**Продолжительность клинических симптомов поражения
ретикулоэндотелиальной системы (в днях) у больных с хроническим
бруцеллезом, в группах с различной терапией ($M \pm m$)**

| Симптомы | 1-я группа («Полиоксидоний») п=30 | 2-я группа (базисная терапия) п=24 |
|--------------------------------|---|--|
| Увеличение лимфатических узлов | 1,13±0,20* | 2,36±0,54* |
| гепатомегалия ^о | 0,93±0,22 | 0,79±0,14 |
| Спленомегалия | 2,00±0,17* | 2,46±0,13* |
| | | |

Примечание: п - число наблюдений, * достоверность различий между группами.

Продолжительность поражения опорно-двигательного аппарата у больных хроническим бруцеллезом представлена ниже в таблице № 4.5.

Таблица № 4.5.

**Продолжительность поражения опорно-двигательного
аппарата (в днях) у больных с хроническим бруцеллезом
группах с различной терапией ($M \pm m$)**

| Клинические симптомы | 1-я группа («Полиоксидоний») п=30 | 2-я группа (базисная терапия) п=24 |
|-------------------------------|---|---------------------------------------|
| Бурсит локтевых суставов | 1,23±0,15* | 1,82±0,26* |
| Бурсит коленных суставов | 0,43±0,10 | 0,39±0,09 |
| Бурсит голеностопных суставов | 3,56±0,37* | 4,78±0,48* |

Таким образом, эффективность применения иммуномодулятора препарата «Полиоксидоний» при лечении хронического бруцеллеза у детей была доказана на основании таких важных клинических критериев, как: продолжительность поражения ретикулоэндотелиальной системы, опорно-двигательного аппарата. Видимый эффект от включения в комплексную терапию препарата «Пролиоксидоний» был зарегистрирован и лабораторными методами исследования (повторное лабораторное исследование проводили на 10-й день от начала терапии), у больных 1-й и 2-й групп все показатели достоверно снижались по сравнению с исходными данными (при поступлении в стационар). Сравнительная характеристика лабораторных показателей у больных хроническим бруцеллезом в группах с различной терапией приведен в таблице 4.6.

Таблица № 4.6.

**Сравнительная характеристика лабораторных
показателей у больных хроническим бруцеллезом
в группах с различной терапией ($M \pm m$)**

| Лабораторные показатели | Контроль | 1-я группа («Полиоксидоний») n=30 | | 2-я группа (базисная терапия) n=24 | |
|---|----------|---|------------|--|------------|
| | | сроки обследования | | сроки обследования | |
| | | При поступлении | 10-й день | при поступлении | 10-й день |
| кол-во лейкоцитов (*10 ⁹ /л) | 6,9±0,2 | *8,94±0,62 | 7,03±0,26* | 9,53±0,50 | 6,26±0,26* |
| СОЭ мм/ч | *8,4±3,1 | *9,24±1,26 | 6,0±0,71 | *9,36±1,35 | 6,33 ±1,21 |

Примечание: n - число наблюдений, * - достоверность отличий: слева - при сравнении с контролем, справа - при сравнении между группами в одни сроки обследования.

Включение препарата «Полиоксидоний» в программу комплексной терапии больных с хроническим бруцеллезом у детей позволило уменьшить

как клинические, так и лабораторные показатели . У 1-й группы детей с хроническим бруцеллезом на фоне лечения препаратом «Полиоксидония» уровень показателей нормализовались быстрее , в отличие от больных 2-й группы ($p<0,05$). Симптомы поражения ретикул-эндотелиальной системы и опорно-двигательного аппарата восстанавливались быстрее.

Резюме: Впервые установлено, что препарат «Полиоксидоний» при использовании в составе комплексной терапии хронического бруцеллеза у детей оказывает выраженный клинический эффект в виде снижения продолжительности симптомов интоксикации, поражения ретикуло-эндотелиальной системы и опорно-двигательного аппарата. При этом необходимо отметить, что клинически значимым результатом использования данного препарата при терапии выразившаяся в сокращении сроков сохранения симптомов, а следовательно, и сроков пребывания больного в стационаре. Данные лабораторных методов исследования, а именно снижение лейкоцитоза, СОЭ на фоне лечения препаратом «Полиоксидоний», также свидетельствует в пользу данного предположения. Было отмечено, что препарат «Полиоксидоний» у всех больных с ХБ переносился хорошо, побочных явлений не наблюдалось. Однако при анализе клинической эффективности препарата «Полиоксидоний» необходимо учитывать, что максимальный фармацевтический эффект достигается при курсе лечения в течении 10 дней и более.

Полученный эффект от применения препарата, вероятно, связано с его непосредственным детоксикационным, иммуномодулирующим действием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бруцеллез относится к тем зоонозным заболеваниям, которые до настоящего времени причиняют значительный экономический и социальный ущерб. На территории Республики Узбекистан (РУз) эпидемиологическая обстановка по этой инфекции остается неблагоприятной. Последние 5-6 лет в республике ежегодно выявляется от 500 до 600 больных с впервые диагностированным бруцеллезом, и среди них определенный процент составляют дети. Изменение клинического течения бруцеллеза у детей, как и любого другого инфекционного заболевания, связанное с изменчивостью микро-и макроорганизмов, параметров окружающей среды, требует своевременной регистрации для анализа появляющихся особенностей и проведения эффективной клинической диагностики как самой болезни, так и ее форм, что является необходимым условием адекватной терапии.

Несмотря на длительную историю изучения бруцеллеза многие вопросы, касающиеся клиник, клинической диагностики и терапии, остаются нерешенными. До настоящего времени далеки от своего разрешения вопросы объективизации критериев активности хронического бруцеллеза (ХБ) и, соответственно, определения формы заболевания.

Высокий процент инвалидизации среди детей обуславливает актуальность совершенствования терапевтических подходов при бруцеллезе у детей. Многочисленные исследования свидетельствуют о необходимости при лечении больных наряду с этиотропными средствами использовать иммунокорригирующие препараты, однако общепринятых стандартов по лечению нет, поэтому закономерен интерес к возможностям его использования в терапии ХБ с оценкой важнейших клинических, лабораторных и функциональных показателей в динамике.

Таким образом, актуальным представляется комплексное исследование клинико-лабораторных особенностей современного бруцеллеза с выявлением существующих взаимосвязей между многочисленными проявлениями заболевания и лежащими в их основе индивидуальными физиологическими и патологическими реакциями организма на данную инфекцию, которые бы позволили не только объективизировать критерии активности инфекционного процесса, но и оптимизировать лечение.

С целью изучения клинико-лабораторных особенностей течения бруцеллеза у детей различных форм на современном этапе и оптимизировать эффективность лечения были поставлены следующие задачи исследования:

1. Выявить особенности клинического течения и исходов бруцеллеза у детей.
2. Изучить состояние некоторых клинико - лабораторных и серологических показателей бруцеллеза у детей.
3. Проанализировать терапевтическую эффективность препарата иммунонаправленного действия – полиоксидоний у детей хроническим бруцеллезом.

Проводили клинико-лабораторное наблюдение за 154 больными детьми с бруцеллезом, которым было проведено клиническое и лабораторное обследование. Исследование проводилось в период с 2009 - 2011 годы, в городской клинической инфекционной больнице № 1 города Самарканда Больные были обследованы по существующей инструкции используемой при диагностике бруцеллёза, включая бактериологический и серологический анализ на бруцеллезную инфекцию.

В результате проведенных исследований нами были установлены следующие диагнозы: **острая форма у – 100(64,9%), больных, хроническая форма у – 54 (35,0.%).**

Так больные, находившиеся на стационарном лечении в ГИБ №1 города Самарканда были из близлежащих районов, и в целом среди обратившихся в стационары, сельские жители составили(95,4%).

Необходимо отметить, что все больные поступали с диагнозами острая респираторная инфекция, лихорадка неясного генеза, в либо тифо – паратифозная инфекция либо бруцеллез. Все больные до госпитализации в инфекционные стационары в амбулаторных условиях принимали антипиретики (парацетамол, анальгин, аспирин), антибиотикотерапию, которые помимо кратковременного снижения температуры, не оказывали какого - либо существенного влияния на общее самочувствие. Как правило, отсутствие улучшения самочувствия, а также сохраняющаяся высокая температура на фоне проводимой амбулаторной или стационарной терапии являлись причиной направления этих больных в инфекционный стационар.

У всех обследованных нами больных был тщательно изучен эпидемиологический анамнез, с указанием и описанием места проживания больного. Особо обратили внимание на тесный контакт с домашними животными, в частности с мелким рогатым скотом (козами и овцами), крупным рогатым скотом и в случае положительного ответа, уточняли регион (местность) жительства и сроки от момента обращения за медицинской помощью до госпитализации. Так при сборе анамнеза нами было выявлено, что у 60(39%) больных дома имеет овцы у30(19,45%) больных дома имеется мелкий рогатый скот у 30(19,45%) и коровы, у 20(13%) овечьё и козьёго, 4(2,6%) свиньи. При этом 10(6,5%) больных указали на отсутствие в доме подсобного хозяйства. Наибольшее количество больных имеется дома мелкий рогатый скот, коровы, овечьё и козьёго, свиньи.

Собран анамнез и о поездках больных (по работе либо на отдых) в последние 6 месяцев, с указанием также контакта с животными или употреблением не пастеризованного молока. Только трое больных выезжали

за пределы Республики (были в России, Казахстане и Сурхандарьинской области) в течение года.

При распределении больных по полу отмечено преобладание мужского пола 114 (74,1%) тогда как число девочек составило 40 (25,9%). Преобладание лиц мужского пола (мальчики), вероятно, связанное с тем фактом, что они большее время, чем девочки, проводят в возможных очагах заражения.

При анализе возрастной структуры, оказалось, что распределение больных обратившихся в инфекционные стационары были следующими: в возрасте от 0 до 3 лет число детей составляет 12 (7,7%), от 4 до 7 лет 27 (17,5%), от 8 до 15 лет – 115 (74,6 %). Данные показатели подтверждают предположение о том, что в группу «риска» по заражению бруцеллезом входят лица большее время проводящие в вероятных очагах заражения, в силу самого активного физического возраста.

Основываясь на классификацию, мы разделили больных на две группы: 1 группу составили больные с острой формой – это 100 (64,9%) детей, и 2 группу составили больные с хронической формой – 54 (35,0%) детей.

Так острая форма заболевания была диагностирована у 100 больных, что составило 64,9 % от общего числа больных. Из них мальчики составили – 71 (46,1%) и девочки 29 (30,5%), при этом преимущественно болели дети мужского пола и в возрасте от 8 до 15 лет.

При анализе клинической картины острой формы бруцеллеза нами были выявлены следующие особенности. Так, во всех случаях в 100 (100,0%) начало заболевания было острым. Основными симптомами в начале заболевания явилась повышение температуры тела до 39 – 40 °C. Характер температурной реакции у всех больных был различен. Так у 20 (%) больных отмечалась гектическая лихорадка, с повышением температуры тела до высоких цифр и сопровождающийся ознобом («потрясающий озноб»).

Однако у большего числа больных – у 36 (23,3%) отмечалась умеренное повышение температуры длительностью до 7-10 дней. Как правило, лихорадка сопровождалась ранним признаком бруцеллезной инфекции – резко выраженной потливостью у всех 53(94,6%) больных, сохранявшейся на всем протяжении заболевания.

Окраска кожных покровов туловища и конечностей несколько бледнее обычной отмечалась у 28 (50,0%) больных, но при этом у этих больных лицо и шея на высоте температуры часто была гиперемизированной. У остальных больных особых изменений кожных покровов не отмечалось. Сосуды склер несколько расширялись. Выше перечисленные изменения, характерные для поражения вегетативных отделов (потливость, бледность кожных покровов) сохранялись весь лихорадочный период.

Ранний клинический признак бруцеллеза – это увеличение лимфатических узлов, которое отмечалось у 49 (31,8%) больных. При этом лимфоузлы имели мягкоэластичную консистенцию и величину до размеров горошины.

Со стороны органов дыхания патологию, связанную с основным заболеванием нами выявлено не было, лишь у 10 (6,4%) больных были выявлены изменения характерные для острого бронхита (жесткое дыхание, сухие хрипы). Что возможно связано с тем, что вовлечение в патологический процесс легких, обусловлено аспирационным заражением.

Исследования сердечно-сосудистой системы показали, что тоны сердца были приглушены в 55(35,7%) случаях. При этом отмечалась относительная брадикардия на высоте температуры и умеренная тахикардия при снижении. При длительной лихорадочной реакции отмечалось расширение границ сердца у 13(8,4%) больных.

Со стороны органов пищеварения преобладали изменения функционального порядка – снижение аппетита, сухость во рту и жажда,

умеренная обложенность языка, склонность к запорам. Гепатомегалия обнаруживалась у 43(76,6%) больных, однако функциональные пробы оставались в пределах нормы или были незначительно увеличены. Спленомегалия отмечалась у 39 (69,6%) больных.

Со стороны нервной системы на высоте лихорадки у ряда больных отмечалось некоторое возбуждение 5 (3,2%) и бессонница 15 (26,7%). При этом самочувствие больных в безлихорадочном периоде было хуже, чем при температуре. Здесь необходимо отметить тот факт, что лихорадку больные легче переносят температуру.

У 1,5% мальчиков при острой форме нами были выявлены явления орхита. При этом такие симптомы как отечность мошонки, умеренная болезненность яичек в среднем сохранялись 2-3 недели аппарата

Со стороны опорно-двигательного аппарата при острой форме отмечались диффузные разлитые боли в мышцах (миалгии) у 36(64,2%), костях (артралгия) у 28 (18,1%) больных. Эти изменения не сопровождались симптоматикой очагового характера.

На фоне проводимой терапии состояние больных улучшилось и наступила стойкая нормализация температура.

Хроническая форма заболевания была диагностирована у 54 больных, что составило 35,0% от общего числа больных. Из них мальчики составили 36– (66,6%) и девочки 18– (33,3%).

В клинической картине хронического бруцеллеза у детей доминировали очаговые поражения. Лихорадка почти отсутствовала. Так у 41(75,9%) больных отмечалась субфебрильная температура. Однако при этом интоксикация отступала на задний план.

Здесь необходимо отметить тот факт, что в период ремиссии состояние больных относительно удовлетворительное, температура нормальная. При

появлении очаговых поражений состояние больных ухудшалось, и они вынуждены были лечь в постель.

В стационар как правило больные поступали в период обострения, с жалобами на познабливание с потрясающим ознобом. Потливость наблюдалась у 33(61,1%) больных.

Регионарный лимфаденит зафиксирован нами в 21 (80,7%) случае. Поражение лимфатических узлов проявлялось в виде увеличения всех групп лимфатических узлов. Так паховые лимфоузлы были увеличены у 9 -16,6 % больных, подмышечные – у 4 (7,4 %), подчелюстные – у 11(20,3 %). Лимфоузлы по консистенции эластичны, не спаяны между собой и близлежащими тканями, размер их до 2 см в диаметре. У единичных больных в данной группе нами выявлен генерализованный лимфаденит в 3(11,5%) случаях. Продолжительность выявления лимфаденита в этой группе составила в среднем $4,8 \pm 0,5$ дней.

Со стороны органов дыхания отмечены умеренно выраженные катаральные явления в виде ринита, конъюнктивита в 5 (19,3%) случаях. У 3(11,53%) больных были жалобы на кашель. При аускультации легких в 12 (46,1%) случаях отмечалось жесткое дыхание. Указанные нами изменения в легких держались в среднем $5,5 \pm 0,2$ дня.

Со стороны сердечно-сосудистой системы у 25 пациентов (96,1%) на высоте температурной реакции отмечена тахикардия. Артериальное давление преимущественно было в пределах нормы, лишь у 11(42,3%) больных отмечалась гипотония. Тоны сердца в 25 случаях (96,1%) были приглушены, границы сердца расширены по всем линиям. Анализ длительности сохранения приглушения тонов сердца, показал что в среднем оно сохранялось $9,5 \pm 0,7$ дней, более дольше сохранялась тахикардия $18,0 \pm 1,8$ дней и сравнительно не долго держалась гипотония $1,7 \pm 0,2$ дней.

Со стороны органов пищеварения при объективном осмотре у всех больных в остром периоде болезни отмечали обложенность языка беловато-серым налетом, который исчезал через 6-10 дней после начала лечения, средняя длительность данного симптома составила $9,5 \pm 0,7$ дней. В разгаре, у всех пациентов отмечено снижение аппетита. Диспептические явления в виде тошноты и рвоты имели место в 6 случаях (23,0%), которые сохранялись в течении $6,5 \pm 0,6$ дней. Гепатомегалия нами выявлена в 16 случаях (61,5%), которая сохранялась в среднем $6,8 \pm 0,7$ дней. Отклонения в биохимических исследованиях крови, сопровождавшие гепатомегалию, проявлялись в виде повышения уровня АлТ в 2 случаях, и тимоловой пробы в 1 случае. Изменения характера стула в виде запора наблюдались в 9 случаях, а у одного больного отмечались явления энтерита неустановленной этиологии.

Поражение половой системы патогномичное для хронической формы бруцеллеза нами были выявлены лишь в единичных случаях. Так орхит был выявлен у 2 (3,7%) мальчиков.

Поражение опорно-двигательного аппарата весьма характерно для хронического бруцеллеза. При этом в патологический процесс вовлекались различные суставы, но преимущественно поражались крупные суставы. При этом функция суставов ограничивалась из-за болезненности, они были отечны, увеличены в объеме, деформированы. Так нами были выявлены бурситы локтевых суставов – у 38 (70,3%) больных, у 5 (9,2%) коленных суставов и у 5 (9,2%) голеностопных суставов. У 6 (11,1%) больных отмечались поражения различных отделов позвоночника (особенно пояснично-крестцового отдела).

Рентгенологически подтверждались признаками деструкции костной ткани и хрящевых покровов суставов.

Поражение мышц протекали в основном по типу миалгии у 32 (59,2%), локализующиеся в различных группах мышц туловища и конечностей. В области пораженных мышц видимые изменения отсутствуют.

Изменения со стороны центральной нервной системы иногда сопровождались появлением головной боли с первых дней болезни. Диффузная головная боль наблюдалась у 5 (9,2%) больных и сохранялась в среднем $9,1 \pm 0,8$ дней. На фоне головной боли у единичных больных отмечалась головокружение у 5(9,2%) больных, сохранявшаяся в течении $6,5 \pm 0,6$ дней. 7(12,9%) больных жаловались на повышенную утомляемость.

Поражение периферической нервной системы отмечались невриты – у 4(7,4%) больных, плекситы - у 5(9,2 %) больных и радикулиты – у 7(12,9%) больных, причем чаще поражались поясничные корешки.

Таким образом

На сегодняшний день остается актуальная проблема в области терапии бруцеллезной инфекций у детей. В то же время в последние годы препарат «Полиоксидоний», обладающий иммуномодулирующим действием, увеличивает резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций. Основой механизма иммуномодулирующего действия Полиоксидония является прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимуляция антителообразования. Восстанавливает иммунные реакции при вторичных иммунодефицитных состояниях, вызванных различными инфекциями, травмами, ожогами, злокачественными новообразованиями, осложнениями после хирургических операций, применением химиотерапевтических средств, в том числе цитостатиков, стероидных гормонов. Наряду с иммуномодулирующим действием, Полиоксидоний обладает выраженной детоксикационной активностью, повышает устойчивость мембран клеток к цитотоксическому действию лекарственных препаратов и химических веществ, снижает их

токсичность. Указанные свойства определяются структурой и высокомолекулярной природой Полиоксидония. Включение Полиоксидония в комплексную терапию больных уменьшит интоксикацию на фоне терапии, позволяет проводить лечение без изменения схемы стандартной терапии в связи с развитием побочных эффектов. Это положение послужило основанием для изучения возможности использования у детей данного препарата в комплексном лечении бруцеллеза у детей.

Сравнительный анализ эффективности препарата «Полиоксидоний» в лечении больных хроническим бруцеллезом проводился у детей в возрасте 2-14 лет в следующих группах:

III группа - 30 человек с хроническим бруцеллезом, получавшие в комплексной терапии препарат «Полиоксидоний».

IV группа - 24 человек с бруцеллезом, получавшие стандартную базисную терапию без иммуномодуляторов.

Больные, поступающие в стационар в период обострения заболеваемости распределялись в группы методом случайного отбора. Больные, госпитализированные по четным числам, были отнесены к первой группе (с включением в комплексную терапию препарата «Полиоксидоний»), по нечетным дням - во вторую группу (группа, получавшую стандартную базисную терапию). В первой группе больным с момента поступления в стационар назначалась терапия препаратом «Полиоксидоний» в возрастных дозировках по следующей схеме: через день на 2-4-6-8-10 день нахождения в стационаре раза в день, в общей сложности от 5 до 10 инъекций (до выписки из стационара).

Лечение было комплексным, и все пациенты получали стандартную терапию, которая включала антибиотики в возрастных дозировках, патогенетическую и симптоматическую терапию с целью дезинтоксикации, противовоспалительную терапию, улучшения метаболического процесса, витаминотерапию. Обследуемые больные получали стандартную

патогенетическую и симптоматическую терапию бруцеллеза по продолжительности достоверно неотличающуюся друг от друга.

Группы были сопоставимы по общим данным (полу, возрасту), а также по клиническому состоянию на момент госпитализации (табл.). Больные обеих групп были в возрасте от 2 до 14 лет, большинство заболевших были школьниками в возрасте 7-14 лет - в 20 (66,7%) и 18 (64,3%). Мальчики составляли 21 (70%) случай и 22 (78,5%), соответственно. На момент поступления в стационар, в стадии обострения все дети находились в среднетяжелом состоянии. Больные первой группы поступали в стационар в среднем на $1,64 \pm 0,15$ день заболевания, во второй группе - на $1,67 \pm 0,15$ ($p > 0,05$)

Существенных различий по тяжести состояния при поступлении в стационар и основным клиническим симптомам между двумя изучаемыми группами не было выявлено ($p > 0,05$). При поступлении в стационар у всех детей при клиническом исследовании отмечались:

- симптомы поражения ретикулоэндотелиальной системы (увеличение лимфатических узлов, гепатомегалия).
- Симптомы поражения опорно-двигательного аппарата (бурситы, артралгии, миалгии).
- Симптомы поражения центральной и периферической нервной системы (невриты, плекситы, головная боль).

Всем обследуемым детям для оценки выраженности воспалительных изменений в организме, проводились лабораторные исследования крови.

Больные из обследуемых групп достоверно не отличались друг от друга и по лабораторным критериям, свидетельствующим о степени интоксикации при поступлении в стационар и по выраженности воспалительного процесса.

При оценке эффективности терапии препаратом «Полиоксидоний» на течение бруцеллеза у пациентов ежедневно проводили оценку клинических

симптомов заболевания. По продолжительности симптомов интоксикации, длительности симптоматики, срокам нормализации лабораторных показателей судили об эффективности действия «Полиоксидония».

При проведении сравнительного анализа продолжительности у больных симптомов поражения ретикулоэндотелиальной системы были выявлены достоверные различия по нижеперечисленным параметрам. Длительность увеличения лимфатических узлов составила $1,13 \pm 0,20$ дня у детей первой группы и $2,36 \pm 0,54$ дня у больных второй группы ($p < 0,05$). Врачи оценивали спленомегалию в течении $2,00 \pm 0,17$ дней у больных первой группы и $2,46 \pm 0,13$ дня у больных с базовой терапией ($p < 0,05$).

Таким образом, эффективность применения иммуномодулятора препарата «Полиоксидоний» при лечении хронического бруцеллеза у детей была доказана на основании таких важных клинических критериев, как: продолжительность поражения ретикулоэндотелиальной системы, опорно-двигательного аппарата. Видимый эффект от включения в комплексную терапию препарата «Полиоксидоний» был зарегистрирован и лабораторными методами исследования (повторное лабораторное исследование проводили на 10-й день от начала терапии), у больных 1-й и 2-й групп все показатели достоверно снижались по сравнению с исходными данными (при поступлении в стационар).

Включение препарата «Полиоксидоний» в программу комплексной терапии больных с хроническим бруцеллезом у детей позволило уменьшить как клинические, так и лабораторные показатели. У 1-й группы детей с хроническим бруцеллезом на фоне лечения препаратом «Полиоксидония» уровень показателей нормализовались быстрее, в отличие от больных 2-й группы ($p < 0,05$). Симптомы поражения ретикул-эндотелиальной системы и опорно-двигательного аппарата восстанавливались быстрее.

Резюме: Впервые установлено, что препарат «Полиоксидоний» при использовании в составе комплексной терапии хронического бруцеллеза у

детей оказывает выраженный клинический эффект в виде снижения продолжительности симптомов интоксикации, поражения ретикуло-эндотелиальной системы и опорно-двигательного аппарата. При этом необходимо отметить, что клинически значимым результатом использования данного препарата при терапии выражавшаяся в сокращении сроков сохранения симптомов, а следовательно, и сроков пребывания больного в стационаре. Данные лабораторных методов исследования, а именно снижение лейкоцитоза, СОЭ на фоне лечения препаратом «Полиоксидоний», также свидетельствует в пользу данного предположения. Было отмечено, что препарат «Полиоксидоний» у всех больных с ХБ переносился хорошо, побочных явлений не наблюдалось. Однако при анализе клинической эффективности препарата «Полиоксидоний» необходимо учитывать, что максимальный фармацевтический эффект достигается при курсе лечения в течении 10 дней и более.

Полученный эффект от применения препарата, вероятно, связано с его непосредственным детоксикационным, иммуномодулирующим действием.

ВЫВОДЫ

1. Применение препарата полиоксидоний оказывает выраженный терапевтический эффект, который сохраняется и в отдаленные сроки наблюдения, у больных хроническим бруцеллезом в стадии субкомпенсации инфекционного процесса.
2. Курсовое применение полиоксидония приводит к изменениям биохимических маркеров воспаления: снижение показателей С-реактивного белка, а также стабилизируют Т-клеточный и гуморальный иммунитет больных хроническим бруцеллезом, что связано с перераспределением Т-хелперов и Т-супрессоров, изменением содержания показателей лимфоцитов, Т-лимфоцитов.
3. Комплексное лечение больных активным хроническим бруцеллёзом с применением полиоксидония позволяет практически в 2 раза уменьшить частоту обострений, существенно ускорить наступление ремиссии, редуцировать число сопутствующих острых и хронических инфекционных заболеваний и, тем самым, повысить качество лечебного процесса.
4. Показатели интерферонового статуса, а также органоспецифических аутоантител у больных активным хроническим бруцеллезом на фоне лечения с использованием инъекций полиоксидония характеризуются ускоренными в сравнении с традиционными методами терапии темпами нормализации, что свидетельствует о модулирующем характере действия препарата и его противовоспалительных эффектах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения терапевтического действия патогенетической терапии, которое проявляется регрессом и купированием симптомов, а также увеличением объема движений в пораженных суставах эффективнее применение иммунокорректора полиоксидония в комплексно терапии.
2. В комплексе терапевтических мероприятий у больных активными формами хронического бруцеллеза целесообразно использовать курс из 10 внутримышечных инъекций полиоксидония один раз в сутки по базовой схеме (1, 2, 4, 6, 8, 10 сутки), что позволяет ускорить процесс наступления ремиссии, снизить частоту обострений заболевания, и, таким образом, существенно повысить качество лечебного процесса. Клиническая эффективность препарата подтверждается его корректирующим влиянием на показатели интерферонового статуса и противоорганных антител тканевой специфичности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абусуева А. Г. Клинико-патогенетическая оценка различных методов лечения больных бруцеллезом. \ \ Даг. гос. мед. акад, автореф. канд. мед. наук: Нальчик. 2000. С. 22.
2. Ахмедов Д.Р. // Клинико-патогенетическое значение нарушения антиоксидантной системы, иммунного статуса и их коррекции у больных брюшным тифом и хронических брюшнотифозных бактерионосителей. Дис. докт. мед. наук. -М., 2004,-285 с.
3. Ахмедов Д.Р. Зоонозы: Актуальные вопросы в клинике. В.//Сб. научных трудов VI Республиканской научно-практической конференции "Зоонозы: Актуальные проблемы в клинике и эксперименте". Махачкала. - 2000. -С.3-17.
4. Ахмедов Д.Р., Шамов К.А. и др. Лечение больных бруцеллезом. Метод, рекомендации. М., 2000, СМ-25.
5. Бакиров А.Б., Шагалина А.У., Фукалова Л.А. // Цитокины и воспаление. 2002. № 2. С. 92.
6. Белозеров Е.С., Змушко Е.И. Органопатология при бруцеллезе. В.// Сб. научных трудов VI Республиканской научно-практической конференция "Зоонозы: Актуальные проблемы в клинике и эксперименте" Махачкала.-2000,- С.131-137.
7. Васильева И.А., Жахов А.В., Трофимов А.В. // Цитокины и воспаление. 2003. №2. С. 51-57.
8. Воробьев А.А. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии / . М.: МИА, 2003. С. 195.
9. Воронина Т.Н. Герпетическая инфекция: клинико-патогенетическое обоснование использования КВЧ-терапии // Автореф. канд. мед.наук: Саратов, 2003 -23 с.
10. Гладилина Е.Г., Молоткина О. Н., Шульдяков А.А. и др.// Синдром эндотоксикоза у больных различными формами хронического бруцеллеза " Успехи современного естествознания".-2006.- №1.- С. 54-55.
11. Гладилина Е.Г., Шульдяков А.А., Ляпина Е.П. и др. // Показатели цитокинового профиля у больных различными формами хронического бруцеллеза "Успехи современного естествознания".-2006.- № 1.-С. 54.

12. Гладилина Е.Г., Шульдяков А.А., Мололкина О. Н. и др. // Процессы свободнорадикального окисления при хроническом бруцеллезе // "Успехи современного естествознания".-2006.- №1 .-С. 53-54.
13. Горячева Л.Г., В.В. Ботвиньева, М.Г. Романцов / Применение циклоферона в педиатрии. Пособие для врачей // М.; СПб., 2003. 112 с.
14. Деонтовская С.В. Бруцеллез в Саратовской области: клинико-эпидемиологические аспекты, совершенствования лабораторной диагностики . Дис. . канд.мед.наук Саратов, 2000, 24 с.
15. Ершов Ф.И., Романцов, М.Г. Коваленко А.Л., Исаков В.А., Аспель Ю.В. Циклоферон: итоги и перспективы клинического применения: аннотированный сборник // С.-Пб. 2000.
16. Исаева И.В. / Циклоферон в клинической практике: Методические рекомендации для врачей. СПб. - 2002 - 48 с.
17. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии. // Справочник. Ст-Пет. «Интермедика», 2002 г., т.2, С. 577-578 .
18. Корнилов Н.Н., Новоселов К.А. Коваленко А.Л. / Основные аспекты этиологического обоснованного комплексного лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний коленного сустава// Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова. 2003.Т.4. №4. С.98-102.
19. Кузнецов С.И., Латаш В.Г. // Медицинская иммунология. 2002. № 2. С. 364-365.
20. Курманова К.Б. Совершенствование методов лечения больных бруцеллезом: Автореф. дис. докт. мед.наук. М., 2000. - 38 с.
21. Курманова К.Б., Кучина Н.Н. О функциональном состоянии сердца у больных острым и подострым бруцеллезом // Журнал "Клиническая медицина" № 3 2000. М., «Медицина» С.78-81.
22. Лобзин Ю.В. Руководство по инфекционным болезням. // СПб:2000.- 936,103-112 с.
23. Ляпина Е.П., Шульдяков- А.А., Варшамов Л.А., Решетников А.А. Эпидемиологические особенности профессионального бруцеллеза в Саратовской об--ласти. Медицина труда и промышленная экология.- 2003.-№11.-С.26-28.

24. Маджидов В.М. Бруцеллез. // Руководство по зоонозам и паразитарным заболеваниям. Ташкент - Медицина. 2000. - С.3-55.
25. Миникаев В.Б. Психические нарушения при бруцеллезе. В.// Сб. научных трудов VI Республиканской научно-практической конференции "Зоонозы; Актуальные проблемы в клинике и эксперименте". Махачкала. - 2000. -СЛ 51153.
26. Мирзаева М.А. Актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики и профилактики бруцеллеза: Автореф. дне.докт. мед. наук. М.,2002. - 45 с.
27. Михайлова Б.И., Давлетханов Э.Д. Синдром периваскулярной невралгии при бруцеллезе. Зоонозы: Актуальные вопросы в клинике и эксперименте // Сборник научных трудов VI Республиканской научно-практической конференции., Махачкала, 2000, с. 137-139.
28. Муковозова Л.А. Клинико-иммунологическая и иммуномодулирующая терапия бруцеллеза: Дис. докт. мед.наук. М. 2000. 415 С.
29. Покровский В.И., Сулейманов А.К., Лебедев В.В. и др. Иммунореабилитирующее действие тимогексина при лечении больных хроническим бруцеллезом. //Тер.архив. 2002. - № 11, с.22-26.
30. Ременцова ММ. Бруцеллез у детей и меры его профилактики. Методические рекомендации. Алма-Ата, 2004.
31. Романцов М.Г., Аспель Ю./Циклоферон (таблетированная форма] в клинической практике // Методические рекомендации для врачей. Под редакцией1. В.-СПб.-2000-153 с.
32. Садыков К.В. Иммунологические аспекты патогенеза, диагностики и прогнозирования при бруцеллезе Melitensis: Автореф. дис. . докт. мед. наук. -М, 2000.-30с.
33. Садыков К.В. Состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитетапри и у положительнореагирующих в реакции Бюрие: Автореф. Дис. канд.мед. наук. Семипалатинск, 2000. - 18 С.
34. Сафонов А.Д., Камышева В.Ф., Михайлов Ю.Д., Дубова Т.Д. и др. Бруцеллез в Омской области. В.// Сб. научных трудов VI Республиканской научно-практической конференции "Зоонозы: Актуальные проблемы в клинике и эксперименте". Махачкала. - 2000. - С.43-48.

35. Сепиашвили Р.И. Иммуотропные препараты: классификация, проблемы и перспективы / Аллергология и иммунология.- 2001.- Т.2.- №1. С. 39-45.
36. Сулейманов А.К. Клинико-иммунологические аспекты патогенеза, лечения, иммунореабилитации больных бруцеллезом: Автореф. дис. . докт. Мед наук. М. 2002.-48 с.
37. Сулейманов А.К., Желудков М.М., Чернышева М.И. и др. Показатели гуморального иммунитета при хроническом бруцеллезе.//В сб.: Патогенез, иммунология, клиника и диагностика инфекционных болезней. М., 2002.-С. 77-81.
38. Сулейманов А.К., Ющук Н.Д., Никулин В.Н. и др. Функциональная активность нейтрофилов периферической крови у больных хроническим бруцеллезом. // Журн. микробиол. 2003. - № 4, С.
39. Сыздыков М.С.// Эпидемиология и клиника бруцеллёза у подростков в эпидемиологически неблагоприятном регионе: Автореф. дис.докт.мед.наук.М., 2007.- 44с.
40. Таран И.Ф., Цыбин Б.П., Крылова А.А., Аболина Т.А. Изучение L-форм бруцелл, их ревертантов и исходных культур. //Журнал микроб., 2000, №6 , с.39-43.
41. Таран И.Ф., Швецова Н.М., Сафронова В.М. Влияние иммуномодуляторов на развитие инфекционного и вакцинального процессов, а также на эффективность лечебных препаратов при бруцеллезе. // Журнал, микробиол. -2000.-№6. -С. 88-89.
42. Хаев А.Е., Отараева Б.И. Поражение мочеполовой системы при бруцеллезе и применение малых доз лечебной вакцины // Патология органов мочеполовой системы: Сб. науч. трудов. Нальчик, 2001. - С. 144-145.
43. Хаев А.Е., Отараева Б.И. Экспериментально-клинические параллели при бруцеллезе в процессе лечения малыми дозами вакцины. // Второй Всероссийский съезд инфекционистов. М. - Кемерово, 2003. - С. 379-380.
44. Хаитов Р.М, Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения// Иммунология. 2000. - №5. - С.4-7.

45. Цыбин Б.П., Таран И.Ф. Иммунологическая реактивность при заражении животных L-формами бруцелл. Реактивность и аллергия в клинике внутренних болезней. Ставрополь, 2001, с. 103-104
46. Чекнев С.Б. // Цитокины и воспаление. 2002. № 2. С. 104.
47. Черкасский В.Л., Иванов А.А. Эпидемиологическая ситуация по зоонозам в России. // Мед.журн. Эпидемиология и инфекционные болезни М., «Медицина», 2006.-№ 2.-С.12-13'.
48. Чеснокова Н.П., Михайлов А.В. Воспаление. Саратов: Изд-во Саратовского гос. мед.ун-та, 2001. - 165 с.
49. Шувалова Е.П. Инфекционные болезни: Учебник.-5 -е изд.,перераб. и доп.- М:Медицина,2001 624с.ил, 185-199 с.
50. Эшонов О.Ш., Давронов Н.Д. Новый подход к лечению острого бруцеллеза. // Съезд врачей инфекционистов в г. Суздале т.2. М. Киров., 2000. -С.208-211.
51. Ющук Н.Д., Венгеров ЮЛ. Лекции по инфекционным болезням.// том 1, 2-е изд, перераб. и доп. М:ВУНМЦ,1999.-454с, 322-338 с.
52. Якубов Х.К., Касымов И.А., Закирова Т.Д. Значение препарата иммуномодулирующего механизма действия в терапии хронических форм бруцеллеза // Тез.докл. съезда врачей инфекционистов в г. Суздале. М., 2002. - 236-237.
53. ЯрилинА.А.//Иммунология. 2000. - №5. - С.7-14.
54. Akbulut HH, Kilic SS, Bulut V, Ozden M. Determination of intracellular cytokines produced by Th1 and Th2 cells using flow cytometry in patients with brucellosis. : FEMS Immunol Med Microbiol. 2005 Aug 1;45(2):253-8.
55. Al Dahouk S, Tomaso H, et al. Laboratory-based diagnosis of brucellosis—a review of the literature. Part II: serological tests for brucellosis.// Clin Lab. 2003;49(11-12):577-89.
56. Alapont Alacreu JM, Gomez Lopez L, Delgado F, Palmero Marti JL, Pacheco Bru JJ, Pontones Moreno JL, Jimenez Cruz JF. Brucellar orchiepididymitis Actas Urol Esp. 2004 Nov-Dec;28(10):774-6.

57. Al-Sous MW, Bohlega S, Al-Kawi MZ, Alwatban J, McLean DR. Neurobrucellosis: clinical and neuroimaging correlation. : AJNR Am J Neuroradiol. 2004 Mar;25(3):395-401.
58. Altuntas F, Eser B, et al. Severe thrombotic microangiopathy associated with brucellosis: successful treatment with plasmapheresis.// Clin Appl Thromb Hemost. 2005 Jan;11(1):105-8.
59. Ates O, Cayli SR, Kocak A, Kutlu R, Onal RE, Tekiner A. Spinal epidural abscess caused by brucellosis. Two case reports. Neurol Med Chir (Tokyo). 2005 Jan;45(1):66-70
60. Avdikou I, Maipa V, Alamanos Y. Epidemiology of human brucellosis in a defined area of Northwestern Greece.// Epidemiol Infect. 2005 Oct;133(5):905-10
61. Aydin M, Fuat Yapar A, Savas L, Reyhan M, Pourbagher A, Turunc TY, Ziya Demiroglu Y, Yologlu NA, Aktas A. Scintigraphic findings in osteoarticular brucellosis: Nucl Med Commun. 2005 Jul;26(7):639-47.
62. Bandara AB, Sriranganathan N, Schurig G. Carboxyl-terminal protease regulates *Brucella suis* morphology in culture and persistence in macrophages and mice.// J Bacteriol. 2005 Aug;187(16):5767-75.
63. Bayindir Y, Sonmez E, et al. Comparison of five antimicrobial regimens for the treatment of brucellar spondylitis: a prospective, randomized study. // Chemother. 2003 Oct;15(5):466-71.
64. Bosilkovski M, Krteva L, et al. Hip arthritis in brucellosis: a study of 33 cases in the Republic of Macedonia (FYROM).// J Clin Pract. 2004 Nov;58(11):1023-7
65. Bosilkovski M, Krteva L, et al. Osteoarticular involvement in brucellosis: study of 196 cases in the Republic of Macedonia. // J 2004 Dec;45(6):727-33.
66. Bravo M., Colmenero J., et al. Polymorphisms of the interferon gamma and interleukin 10 genes in human brucellosis.// Eur J Immunogenet. 2003 Dec;30(6):433-5.
67. Bravo M., Colmenero J., et al. HLA-B*39 allele confers susceptibility to osteoarticular complications in human brucellosis.// J Rheumatol 2003 May;30(5):1051-3.

- 68.Bravo M., Colmenero J., et al. Variation in the NRAMP1 gene does not affect susceptibility or protection in human brucellosis. // *Microbes Infect.* 2005 Sep 21
- 69.Brehm G., Storch E., Kirchner H. Characterization of interferon induced in murine macrofage cultures by 10-carboxymethyl-9-acridanone // *Natural Immunity and Cell Growth regulation.* 2006 - V.5 - N 1 - P.50-59.
- 70.Cassataro J, Pasquevich K, Bruno L, Wallach JC, Fossati CA, Baldi PC. Antibody reactivity to Omp31 from *Brucella melitensis* in human and animal infections by smooth and rough *Brucellae*. // *Clin Diagn Lab Immunol* 2004 Jan;1 1(1):111-4.
- 71.Cassataro J, Velikovsky C., et al. A DNA vaccine coding for the *Brucella* outer membrane protein 31 confers protection against *B. melitensis* and *B. ovis* infection by eliciting a specific cytotoxic response. // *Infect Immun.* 2005 Oct;73(10):6537-46.
- 72.Celik I, Cihangiroglu M, et al. In vitro susceptibility of clinical isolates of *Brucella melitensis* to fucidic acid. // *J Infect Chemother.* 2005 Apr;1 1(2):101-3.
- 73.Celli J, de Chastellier C, et al. *Brucella* evades macrophage killing via VirB-dependent sustained interactions with the endoplasmic reticulum.// *J Exp Med.* 2003 Aug 18;198(4):545-56.
- 74.Cesur S, Albayrak F, Ozdemir D, Kurt H, Sozen TH, Tekeli E Thrombocytopenia cases due to acute brucellosis: *Mikrobiyol Bui.* 2003 Jan;37(1):71-3.
- 75.Cesur S, Ciftci A, Sozen TH, Tekeli E. A case of epididymo-orchitis and Tparavertebral abscess due to brucellosis. *J Infect.* 2003 May;46(4):251-3.
- 76.Colmenero JD, Queipo-Ortuno MI, et al. Real time polymerase chain reaction: a new powerful tool for the diagnosis of neurobrucellosis. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Jul;76(7): 1025-7.
- 77.Contreras-Rodriguez A, Ramirez-Zavala B, Contreras A. Purification and characterization of an immunogenic aminopeptidase of *Brucella melitensis*.// *Infect Immun.* 2003 Sep;71(9):5238-44.
- 78.De Massis F, Di Girolamo A, Petrini A, Pizzigallo E, Giovannini A. Correlation between animal and human brucellosis in Italy during the period 19972002. // *Clin Microbiol Infect.* 2005 Aug;1 1(8):632-6.

79. Dimitrov Ts, Panigrahi D, Emara M, Awni F, Passadilla R. Seroepidemiological and microbiological study of brucellosis in Kuwait. *Med Princ Pract.* 2004 Jul-Aug; 13(4):215-9.
80. Dimitrov Ts, Panigrahi D, Emara M, Awni F, Passadilla R. Seroepidemiological and microbiological study of brucellosis in Kuwait. *//Med Princ Pract.* 2004 Jul-Aug;13(4):215-9.
81. Dornand J, Lafont V, Oliaro J. Impairment of intramacrophagic *Brucella suis* multiplication by human natural killer cells through a contact-dependent mechanism. *// Infect Immun.* 2004 Apr;72(4):2303-11.
82. Dricot A, Rual JF, Lamesch P, Bertin N, Dupuy D, et al. Generation of the *Brucella melitensis* ORFeome version 1.1. *// Genome Res.* 2004 Oct;14(10B):2201'-6.
83. Duisenova AK, Kurmanova KB, Kurmanova GM. Ciprofloxacin in the treatment of patients with brucellosis. *//Antibiot Khimioter.* 2002;47(10):3-7
84. Erbay AR, Turhan H, Dogan M, Erbas S, Cagli K, Sabah I. *Brucella* endocarditis complicated with a mycotic aneurysm of the superior mesenteric artery: a case report. *Int J Cardiol.* 2004 Feb;93(2-3):317-9
85. Estein SM, Cheves PC, Fiorentino MA, Cassataro J, Paolicchi FA, Bowden RA. Immunogenicity of recombinant Otp3 1 from *Brucella melitensis* in rams and serum bactericidal activity against *B. ovis*. *//Vet Microbiol.* 2004 Sep;102(3-4):203-13
86. Fenkci V, Cevrioglu S, Yilmazer M. Ovarian abscess due to *Brucella melitensis*. *Scand J Infect Dis.* 2003;35(10):762-3.
87. Fernandez-Lago L, Orduna A, Vizcaino N. Reduced interleukin-18 secretion in *Brucella abortus* 2308-infected murine peritoneal macrophages and in spleen cells obtained from *B. abortus* 2308-infected mice. *//J Med Microbiol.* 2005 Jun;54(Pt 6):527-31.
88. Fields Virology / ed. David M. Knipe. Philadelphia: «Lippincott Williams & Wilkins». 2001. V. 1. P. 321-353.
89. Funk ND, Tabatabai LB, et al. Indirect enzyme-linked immunosorbent assay for detection of *Brucella melitensis*-specific antibodies in goat milk. *// J Clin Microbiol.* 2005 Feb;43(2):721-5.

90. Gencer S, Ozer S. Spontaneous bacterial peritonitis caused by *Brucella melitensis*. *Scand J Infect Dis*. 2003;35(5):341-3.
91. Gokhale YA, Ambardekar AG, Bhasin A, Patil M, Tillu A, Kamath J. *Brucella* spondylitis and sacroiliitis in the general population in Mumbai. *J Assoc Physicians India*. 2003 Jul;51:659-66.
92. Goktepe AS, Alaca R, Mohur H, Coskun U. Neurobrucellosis and a demonstration of its involvement in spinal roots via magnetic resonance imaging. *Spinal Cord*. 2003 Oct;41(10):574-6.
93. Gross A, Bertholet S, Mauel J, Dornand J. Impairment of *Brucella* growth in human macrophagic cells that produce nitric oxide. *Microb Pathog*. 2004 Feb;36(2):75-82.
94. Gurkan E, Baslamisli F, Guvenc B, Bozkurt B, Unsal C. Immune thrombocytopenic purpura associated with *Brucella* and *Toxoplasma* infections. *J Hematol*. 2003 Sep;74(1):52-4.
95. Gursoy S, Baskol M, Ozbakir O, Guven K, Patiroglu T, Yucesoy M. Spontaneous bacterial peritonitis due to *Brucella* infection. *Turk J Gastroenterol*. 2003 Jun;14(2):145-7.
96. Hartigh AB, Sun YH, Sondervan D, Heuvelmans N, Reinders MO, Ficht TA, Tsolis RM. Differential requirements for VirB1 and VirB2 during *Brucella abortus* infection. *Infect Immun*. 2004 Sep;72(9):5143-9.
97. Hasanjani Roushan MR, Mohrez M, et al. Epidemiological features and clinical manifestations in 469 adult patients with brucellosis in Babol, Northern Iran. *Epidemiol Infect*. 2004 Dec;132(6):1109-14.
98. Hatipoglu CA, Bilgin G, Tulek N, Kosar U. Pulmonary involvement in brucellosis. *J Infect*. 2005 Aug;51 (2): 116-9. Epub 2004 Nov 11.
99. Irmak H, Buzgan T, Evirgen O, Akdeniz H, Demiroz AP, Abdoel TH, Smits HL. Use of the *Brucella* IgM and IgG flow assays in the serodiagnosis of human brucellosis in an area endemic for brucellosis. *J Trop Med Hyg*. 2004 Jun;70(6):688-94.
100. Ito Y. Induction of interferon by virus glycoproteins in lymphoid cells through interaction with cellular receptors via lectine-like action: an alternative interferone induction mechanism // *Archives of Virology*. 1994 - V. 138 - N 3 - P. 187-198.

- 101.** Jimenez de Bagues MP, Terraza A, Gross A. Different responses of macrophages to smooth and rough *Brucella* spp.: relationship to virulence.// *Infect Immun*. 2004 Apr;72(4):2429-33.
- 102.** Kadanali A, Varoglu E, Kerek M, Tasyaran MA. Tc-99m polyclonal human immunoglobulin scintigraphy in brucellosis.// *Clin Microbiol Infect*. 2005 Jun;11(6):480-5.
- 103.** Kalaycioglu S, Imren Y, Erer D, Zor H, Arman D. *Brucella* endocarditis with repeated mitral valve replacement *J Card Surg*. 2005 Mar-Apr;20(2):189-92.
- 104.** Kanu I, Anyanwu EC, Nwachukwu NC, Ehiri JE, Merrick J. Clinical microbiological aspects of epileptic seizures in the tropical countries with specific focus on Nigeria. // *ScientificWorldJournal*. 2005 May 13;5:401-9.
- 105.** Karabulut AB, Sonmez E, Bayindir Y. Effect of the treatment of brucellosis on leukocyte superoxide dismutase activity and plasma nitric oxide level. // *Clin Biochem*. 2005 Mar;42(Pt 2): 130-2
- 106.** Karakukcu M, Patiroglu T, et al. Pancytopenia, a rare hematologic manifestation of brucellosis in children.// *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004 Dec;26 [12]:803-6.
- 107.** Karapinar B, Yilmaz D, Vardar F, Demircioglu O, Aydinok Y. Unusual presentation of brucellosis in a child: acute blindness. *Acta Paediatr*. 2005 Mar;94(3):378-80.
- 108.** Kaygusuz TO, Kaygusuz I, Kilic SS, Yalcin S, Felek S Investigation of hearing loss in patients with acute brucellosis by standard and high-frequency audiometry. // *Clin Microbiol Infect*. 2005 Jul;11(7):559-63.
- 109.** Kim S, Lee DS, et al. Interferon-gamma promotes abortion due to *Brucella* infection in pregnant BMC.// *Microbiol*. 2005 May 4;5(1):22
- 110.** Kinikli S, Turkcapar N, Kucukay MB, Keskin G, Kinikli G. In vitro nonspecific mitogenic response of T-cell subsets in acute and chronic brucellosis. // *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005 Jul;52(3):229-33
- 111.** Kizilkilic O, Turunc T, Yildirim T, Demiroglu YZ, Hurcan C, Uncu H. Successful medical treatment of intracranial abscess caused by *Brucella* spp. *J Infect*. 2005 Jul;51[1]:77-80.

112. Kochar DK, Sharma BV, Gupta S, Jain R, Gauri LA, Srivastava T. Pulmonary manifestations in brucellosis: a report on seven cases from Bikaner (north-west India]. *J Assoc Physicians India*. 2003 Jan;51:33-6.
113. Koussa S, Tohme A, Ghayad E, Nasnas R, El Kallab K, Chemaly R. Neurobrucellosis: clinical features and therapeutic responses in 15 patients.// *Rev Neurol (Paris)*. 2003 Dec;159[12]:1 148-55.
114. Kramer M.J., Cleeland R., Grunberg E. Antiviral activity of 10-carboxymethyl-9-acridanone // *Antimicrob. Agents Chemotherapy*. 2006 - V. 9 -N2-P. 233-238.
115. Kramer M.J., Taylor J.L., Glossbarg S.E. Induction of interferone in mice by 10-carboxymethylacridanone // *Methods Enzymology* 2001 - V.78 - P.284-287.
116. Krishnan C, Kaplin AI, Graber JS, Darman JS, Kerr DA. Recurrent transverse myelitis following neurobrucellosis: immunologic features and beneficial response to immunosuppression. *Neurovirol*. 2005 Apr;1 1(2):225-31.
117. Kyebambe PS. Acute brucella meningomyeloencephalo spondylosis in a teenage male. *Afr Health Sci*. 2005 Mar;5(1):69-72.
118. Landolfo S., Gribaudo G., Angeretti A., Gariglio M. Mechanism of viral inhibition of interferons // *Pharmacology & Theapeutics*. 2005 - V.65 - N 3 - P.415-442.
119. Lapaque N, Moriyon I, Moreno E, Gorvel JP. Brucella lipopolysaccharide acts as a virulence factor. // *Curr Opin Microbiol*. 2005 Feb;8(1):60-6.
120. Lavigne JP, Patey G, Sangari FJ, Bourg G, et al. Identification of a new virulence factor, BvfA, in *Brucella suis*.// *Infect Immun*. 2005 Sep;73(9):5524-9.
121. Leclercq SY, Oliveira SC. Protective immunity induced by DNA-library immunization against an intracellular bacterial infection.// *J Drug Target*. 2003;11(8-10):531-8
122. Lopez G, Ayala SM, Escobar GI, Lucero NE. Use of *Brucella canis* antigen for detection of ovine serum antibodies against *Brucella ovis*.1// *Vet Microbiol*. 2005 Feb 25;105(3-4):181-7. Epub 2004 Dec 24.

123. Lopez-Merino A, Contreras-Rodriguez A, et al. Susceptibility of Mexican brucella isolates to moxifloxacin, ciprofloxacin and other antimicrobials used in" the treatment of human brucellosis.// Scand J Infect Dis. 2004;36(9]:636-8.
124. Lucero NE, Escobar GI, Ayala SM, Jacob N. Diagnosis of human brucellosis caused by *Brucella canis* III J Med Microbiol. 2005 May;54(Pt 5]:457-61.
125. Lucero NE, Escobar GI, Ayala SM, Silva Paulo P, Nielsen K. Fluorescence polarization assay for diagnosis of human brucellosis.// J Med Microbiol. 2003 Oct;52(Pt 10]:883-7.
126. Lundervold M, Milner-Gulland EJ, O'Callaghan CJ, Hamblin C, Corteyn A, Macmillan AP. A serological survey of ruminant livestock in Kazakhstan during post-Soviet transitions in farming and disease control. Acta Vet Scand. 2004;45(3-4]:211-24.
127. Mahajan NK, Kulshreshtha RC, Malik G, Dahiya JP. Immunogenicity of major cell surface protein(s) of *Brucella melitensis* Rev 1.// Vet Res Commun. 2005 Apr;29(3]: 189-99.
128. Manterola L, Moriyon I, Moreno E, et al. The lipopolysaccharide of *Brucella abortus* BvrS/BvrR mutants contains lipid A modifications and has higher affinity for bactericidal cationic peptides.// J Bacteriol. 2005 Aug;187(16]:5631-9.
129. Marcus P.I., Sekellick M.J. Interferon induction: regulation by both vims and cell //Journal of Medical Science. 69(6]: 1320-31, 2004-V. 69-P. 1320-1331.
130. Maurin M. Brucellosis at the dawn of the 21st century.// Med Mai Infect. 2005Jan;35(1]:6-16.
131. Mazokopakis E, Christias E, Kofiteridis D. Acute brucellosis presenting with erythema nodosum.// Eur J Epidemiol. 2003;18(9]:913-5.
132. McGiven JA, Tucker JD, Perrett LL, Stack JA, Brew SD, MacMillan AP. Validation of FPA and cELISA for the detection of antibodies to *Brucella abortus* in cattle sera and comparison to SAT, CFT, and iELISA.// J Immunol Methods. 2003Jul;278(1-2]:171-8.
133. Moreno-Lafont MC, Lopez-Santiago R, et al. Activation and proliferation of T lymphocyte subpopulations in patients with brucellosis. //Arch Med Res. 2003 May-Jun;34(3]: 184-93.

- 134.** Namiduru M, Karaoglan I, Yilmaz M. Guillain-Barre syndrome associated with acute neurobrucellosis. // Int J Clin Pract. 2003 Dec;57(10):919-20.
- 135.** Nelson B.D., Quie P.C., Simmons R.L. Chemotaxis and agarose: A new and simple method for measuring chemotaxis and spontaneous migration of human polymorphonuclear leukocytes and monocytes.//AJ of Immunology.- 2005.- v.115.- p. 1650- 1656.