



РЕДКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ХРОНИЧЕСКОГО БРУЦЕЛЛЕЗА

Н.Ю. Пшеничная¹, Г.В. Гопаца¹, Т.В. Сергеева²

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

² Инфекционная клиническая больница № 2, Москва, Россия

Rare clinical forms of chronic brucellosis

N.Yu. Pshenichnaya¹, G.V. Gopatsa¹, T.V. Sergeeva²

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

² Infectious Diseases Hospital № 2, Moscow, Russia

Резюме

Бруцеллез является наиболее распространенным и тяжелым инфекционным заболеванием в группе зоонозных инфекций. Данное заболевание отличается мультисистемностью поражения. Трудности диагностики данного заболевания связаны с патогенетическими особенностями развития бруцеллеза, а именно с длительной бактериемией, которая обуславливает развитие вторичных очагов инфекции в различных органах и тканях, проявляющимися многообразием клинических проявлений, стерпостью симптомов заболевания, а также появлением редких клинических форм бруцеллеза.

Одними из редких клинических проявлений хронического бруцеллеза являются поражение сердечно-сосудистой системы и поражение нервной системы. По последним литературным данным, сердечно-сосудистые осложнения бруцеллеза у человека составляют всего 3%, однако являются основной причиной смерти в 80%. Поражение нервной системы встречается редко, с зарегистрированной частотой от 3% до 13%.

Клинические проявления нейробруцеллеза разнообразны и могут имитировать многие другие неврологические заболевания. Наиболее частыми проявлениями при бруцеллезе могут быть менингит, менингоэнцефалит. Несмотря на редкую встречаемость, данные формы заболевания протекают тяжело, приводят к инвалидизации и летальности при поздней диагностике. В статье представлены клинические случаи бруцеллеза с поражением сердца и центральной нервной системы.

Ключевые слова: бруцеллез, нейробруцеллез, сердечно-сосудистые поражения, хронический бруцеллез.

Введение

Бруцеллез является широко распространенным зоонозным заболеванием в странах Европейского Средиземноморья, Северной и Восточной Азии, странах Ближнего Востока, Центральной Азии и Южной Америки. В Российской Федерации в последние 5 лет отмечается стабилизация показателей заболеваемости впервые выявленным бруцеллезом на уровне 0,08–0,27 на 100 000 населения. Тем не менее, на территории ряда субъектов РФ в течение длительного времени сохраняется не-

Abstract

Brucellosis is the most common and severe infectious disease in the group of zoonotic infections. This disease is characterized by a multisystemic lesion. The difficulties in diagnosing this disease are associated with the pathogenetic features of the development of brucellosis, namely prolonged bacteremia, which causes the development of secondary foci of infection in various organs and tissues, manifested by a variety of clinical manifestations, the erasure of symptoms of the disease, as well as the appearance of rare clinical forms of brucellosis.

One of the rare clinical manifestations of chronic brucellosis is the defeat of the cardiovascular system and the defeat of the nervous system. According to the latest literature data, cardiovascular complications of brucellosis in humans account for only 3%, but are the main cause of death in 80%. Damage to the nervous system is rare, with a registered frequency of 3% to 13%.

Clinical manifestations of neurobrucellosis are diverse and can mimic many other neurological diseases. The most common manifestations of brucellosis may be meningitis, meningoencephalitis. Despite the rare occurrence, these forms of the disease are severe, lead to disability and mortality with late diagnosis.

The article presents clinical cases of brucellosis with lesions of the heart and central nervous system.

Key words: brucellosis, neurobrucellosis, cardiovascular lesions, chronic brucellosis.

стабильная эпидемиологическая ситуация по бруцеллезу, особенно в ряде регионов Северо-Кавказского, Южного, Приволжского и Сибирского федеральных округов. Лидером по заболеваемости среди этих регионов является Дагестан. Заболеваемость впервые выявленным бруцеллезом в республике в течение последних 10 лет составляет в среднем 4,86 на 100 тыс. населения [1].

Данное заболевание отличает полиорганность поражения с преимущественным вовлечением в патологический процесс опорно-двигательного аппарата, нервной системы, высокий риск раз-

вития хронических форм заболевания и инвалидизации. [2]. Трудности диагностики связаны с патогенетическими особенностями развития бруцеллеза, а именно длительной бактериемией, которая обуславливает развитие вторичных очагов инфекции в различных органах и тканях, с многообразием клинических проявлений, стертой симптоматикой заболевания, редкими клиническими формами [2]. Многообразием клинической картины хронического бруцеллеза нередко ведет к несвоевременному диагностированию и позднему назначению специфического лечения [3].

Одними из редких клинических проявлений хронического бруцеллеза является поражение сердечно-сосудистой системы в виде инфекционного эндокардита и вовлечение в процесс центральной нервной системы [2, 4].

По последним литературным данным, сердечно-сосудистые осложнения бруцеллеза у человека составляют всего 3%, однако являются основной причиной смерти – в 80%. Наиболее часто встречались инфицированные аневризмы (61%) и язвы (16%) аорты. Разрыв аорты регистрировался в 31% случаев и возникал в основном в брюшном (49%) и нисходящем грудном отделах аорты (44%) [4].

Поражение нервной системы при бруцеллезе встречается в 3–13% случаев [5, 6].

Клинические проявления нейробруцеллеза отличаются разнообразием и могут имитировать различные неврологические заболевания. Эти проявления могут быть связаны с поражением как центральной, так и периферической нервной системы [5].

В высокоэндемичных районах заболевание развивается на гиперсенсibilизированном фоне, что приводит к развитию тяжелых форм инфекции с поражением ЦНС, сердечно-сосудистой системы с формированием септико-метастатических очагов [5, 6]. Наиболее тяжелые клинические проявления острого и хронического бруцеллеза обычно встречаются на высокоэндемичных территориях [7, 8]. Ситуация усугубляется переносом возбудителя на несвойственного ему хозяина и появлением новых видов возбудителя, что ведет также к учащению появления редких форм течения бруцеллеза [8, 9].

Недооценка клинических проявлений бруцеллеза в регионах с его низкой регистрацией может вести к сужению объема диагностических и лечебных мероприятий и прогрессированию инфекции.

В данном сообщении представлены 2 клинических случая редких форм течения хронического бруцеллеза.

Клинический случай 1

Больной Н., 30 лет был госпитализирован в ноябре 2019 г. в инфекционный стационар г. Ростова-

на-Дону с диагнозом «Острый серозный менингит неуточненной этиологии». Из анамнеза: пациент проживал в Дагестане, занимался овцеводством, с октября 2019 г. стал отмечать повышение температуры до фебрильных цифр, головную боль. С этими жалобами спустя 2 недели от начала заболевания пациент обратился в поликлинику и госпитализирован в ЦРБ по месту жительства, где после проведенного обследования (больной был обследован на бруцеллез – результаты реакции Райта и Хеддльсона отрицательные) был поставлен диагноз: «ОРВИ, осложненная острым бронхитом». После курса антибактериальной терапии состояние улучшилось: нормализовалась температура тела, исчезла головная боль и больной был выписан. Однако через 10 дней вновь повысилась температура до 39°C, появилась головная боль, тошнота, рвота, в последующие дни присоединилась заторможенность, сенсорная афазия. Больной был доставлен родственниками в многопрофильный стационар г. Ростова-на-Дону и госпитализирован в неврологическое отделение. После исключения острого нарушения мозгового кровообращения для обследования и дальнейшего лечения пациента перевели в инфекционное отделение с диагнозом: «Лихорадка неясного генеза, острый менингит?».

В инфекционном отделении пациенту был назначен план обследования: компьютерная томография (КТ) головного мозга, люмбальная пункция, общеклинические анализы, анализ крови на реакции Райта и Хеддльсона. Анализ спинномозговой жидкости выявил цитоз – 760 кл × 10³/л (лимфоциты – 98%), сахар – 0,6 ммоль/л, реакция Панди (+ +). При проведении КТ головного мозга каких-либо структурных изменений не обнаружено. При ПЦР исследовании ликвора выявлена ДНК *Brucella spp.*, генетический материал других возбудителей (*Escherichia coli K1*, *Haemophilus influenza*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumonia*, *Cytomegalovirus (CMV)*, *Enterovirus Herpes simplex virus 1 (HSV-1,2,6)*, *Varicella zoster virus (VZV)*, *Cryptococcus neoformans/gattii*) не обнаружен. В динамике состояние пациента периодически ухудшалось: появлялась дезориентация, психомоторное возбуждение. Больной получал дегидратационную терапию, комбинированную антибактериальную терапию (рифампицин + доксициклин + цефтриаксон) в течение 6 недель, в результате чего прогрессирование неврологического дефицита прекратилось, наступило клиническое улучшение. Анализ ликвора, выполненный через 8 недель после начала антибактериальной терапии, не выявил отклонений от нормы, ПЦР на ДНК *Brucella spp.* также была негативной. Антибактериальная терапия была прекращена. Последующее наблюдение за больным в течение года не выявило

какой-либо неврологической симптоматики, признаков поражения опорно-двигательного аппарата, висцеральных органов. Реакции Райта и Хеддлсона на протяжении всего периода наблюдения за больным оставались отрицательными.

Клинический случай 2

Больной 65 лет поступил в инфекционный стационар г. Москвы в августе 2022 г. с направительным диагнозом «Лихорадка неясного генеза». Предъявлял жалобы на лихорадку, сухой кашель, боли в области грудной клетки, слабость в нижних конечностях, боли в области лучезапястных, голеностопных, тазобедренных суставов. Из анамнеза установлено, что около года назад в связи с длительным субфебрилитетом и костно-суставными болями обратился в инфекционную больницу в г. Саранске, где был диагностирован хронический бруцеллез. Курс рекомендованной антибактериальной терапии больной после выписки не завершил (принимал ципрофлоксацин только в течение 10 дней), в дальнейшем у врача-инфекциониста не наблюдался, лечение не получал. В анамнезе — ишемическая болезнь сердца: постинфарктный кардиосклероз (2017), транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика со стентированием в 2021 г. Имплантация кардиовертер-дефибриллятора в 2018 г. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. Атеросклеротическая аневризма инфраренального отдела аорты.

С конца июня 2022 г. появилась лихорадка до 38–39°C, сухой кашель, боли в области грудной клетки и крупных суставов верхних и нижних конечностей, общая слабость. За медицинской помощью не обращался, принимал самостоятельно жаропонижающие. В августе 2022 г. пациент приехал к родственникам в Москву для прохождения лечения в кардиологическом стационаре. В связи с лихорадкой на момент госпитализации пациент был направлен для прохождения лечения в Инфекционную клиническую больницу № 2 г. Москвы. В стационаре больному было выполнено углубленное лабораторно-инструментальное обследование, в результате которого в ИФА обнаружены антитела к *Brucella* IgM(+), IgA(+), IgG(+), при проведении чреспищеводной эхокардиографии выявлены дополнительное наложение на передней створке трикуспидального клапана и пенетрирующая язва нисходящей части грудного отдела аорты. Также при бактериологическом исследовании крови выделена *Brucella spp.* Больному была назначена комбинированная антибактериальная терапия (доксциклин и ципрофлоксацин, затем рифампицин и ко-тримоксазол), нестероидные противовоспалительные средства, витаминотерапия. На фоне проводимой терапии нормализовалась температура, уменьшились боли в суста-

вах. Однако при повторном эхографическом исследовании сердца вегетации на клапане остались без динамики. Больной был выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение инфекциониста и кардиолога. Рекомендовано продолжить курс антибактериальной терапии на срок продолжительностью от 1,5 до 3 месяцев с последующей оценкой эффективности терапии.

Наличие у данного пациента поражения трикуспидального клапана можно, с одной стороны, рассматривать как вторичный очаг инфекции при доказанной бактериемии *Brucella*, с другой стороны — как самостоятельное конкурирующее заболевание, учитывая наличие в анамнезе установки кардиовертер-дефибриллятора.

Обсуждение

Несмотря на то, что поражение сердечно-сосудистой системы при бруцеллезе встречается редко, данное проявление является грозным осложнением системной бактериемии, что, в свою очередь, может привести к необратимым последствиям и инвалидизации пациента. Необходимо настороженно относиться к больным с хроническим бруцеллезом и в план обследования обязательно включать эхографическое исследование сердца в кратчайшие сроки с целью раннего назначения адекватной антибактериальной терапии.

На протяжении последних 70 лет известно о 71 случае различных видов поражения сердца при бруцеллезе [4]. При этом общий уровень смертности от кардиологических осложнений этой инфекции составил 22%. Почти половина очагов поражения была локализована в брюшной аорте (49%), за которой следовали восходящая (37%) и нисходящая (13%) грудная аорта. Наиболее часто встречались инфицированные аневризмы (61%) и язвенные процессы (16%). Разрыв аорты присутствовал в 31% случаев и происходил в основном в брюшной (49%) и нисходящей грудной аорте (44%). Большинству пациентов (59%) была проведена открытая операция в сочетании с длительным приемом антибиотиков [4].

В Испании описан случай поражения брюшного отдела аорты у пациента с хроническим бруцеллезом. Пациенту было успешно проведено лечение с помощью резекции инфицированной аневризмы, установки подмышечно-бифemorального трансплантата и длительного лечения антибиотиками (доксциклин и стрептомицин) [10].

Примечателен клинический случай инфицированной аневризмы аорты у пациента в Корее. Пациент был госпитализирован для обследования в связи с лихорадкой на протяжении около 2 месяцев, гипотонией.

При проведении компьютерной томографии брюшного отдела аорты выявлена аневризма. При

последующем более подробном сборе анамнеза было установлено, что пациент длительное время незаконно занимался животноводством. В последующем при исследовании секционного материала, полученного в результате хирургической резекции аневризмы аорты, была выделена *Brucella abortus*. Больному проведена 2-курсовая терапия антибиотиками — ципрофлоксацином с последующей сменой на комбинацию рифампицина с доксициклином. На 5-й день терапии у пациента нормализовались температура и лабораторные анализы [11]. Также в литературе встречаются подтвержденные случаи бруцеллезного гранулематозного аортита с развитием аневризмы грудного отдела аорты и бруцеллезные эндокардиты с развитием тяжелой сердечной недостаточности. [12,13].

Нейробруцеллез является тяжелым проявлением хронического бруцеллеза. Данная форма заболевания в первую очередь связана с трудностями ее диагностики и поздно начатого лечения. Согласно мировой статистике, нейробруцеллез с поражением ЦНС встречается менее чем в 5% случаев, регистрируется преимущественно у лиц молодого и трудоспособного возраста, зачастую приводит к инвалидизации. Трудности диагностики нейробруцеллеза связаны с многообразием клинической картины и стертостью симптомов заболевания [5, 6].

В Норвегии в 1990 г. описан случай хронического нейробруцеллеза у турецкого иммигранта, протекающего с поражением центральной нервной системы в виде менингоэнцефалита, проявляющегося параплегией и глухотой. Диагноз был подтвержден выделением *Brucella melitensis* из ликвора. Несмотря на проводимую комбинированную антибактериальную терапию (рифампицином и доксициклином), заболевание протекало длительно и с периодическими рецидивами [14].

Особого внимания требует наличие общемозговой симптоматики у больных с подтвержденным бруцеллезом, а также у пациентов с энцефалопатией и полиневритами, проживающими в высокоэндемичных районах по данному заболеванию. Ранняя диагностика и своевременно начатое лечение данных клинических форм бруцеллеза снижает вероятность инвалидизации и смертность больных бруцеллезом.

Заключение

При проведении дифференциальной диагностики менингитов следует рассмотреть включение в обязательный диагностический алгоритм исследование ликвора на ДНК к *Brucella spp.*, крови на антитела к возбудителю бруцеллеза. При обследовании всех пациентов с хроническим бруцеллезом и подозрением на данное заболевание необходимо

выполнять в обязательном порядке эхографическое исследование сердца, компьютерную томографию сердца и магистральных сосудов для ранней верификации инфекционного эндокардита и инфицированных аневризм различных отделов аорты. Это необходимо для своевременного назначения соответствующей антибактериальной терапии.

Хронический бруцеллез отличается полиморфизмом поражения, и большинство пациентов обращаются к специалистам различного профиля на амбулаторном этапе, поэтому необходимо усилить настороженность врачей первичного звена здравоохранения в отношении ранней диагностики бруцеллеза.

Литература

1. <https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/b2f/07f0z1xrue9fokx4wizocy1id8xbeek0/Gosudarstvennyy-doklad.-Zashchita-prav-potrebitel'ey-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2021-godu.pdf>
2. Ильясова, А.К. О клиническом течении редких форм бруцеллёза / А.К. Ильясова // West Kazakhstan Medical Journal. — 2011. — № 1 (29). — С. 159–160.
3. Сергеева, И.В. Диагностические ошибки при хронической форме бруцеллеза / И.В. Сергеева // Проблемы особо опасных инфекций. — 2009. — № 3. — С. 73–74.
4. Willems S. A., Brouwers J., Eefting D. Aortic and iliac involvement in brucellosis—a rare but life-threatening manifestation: A review of the literature: An overview of infected aortic pathology of a rare entity / Willems S. A., Brouwers J., Eefting D. // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. -2022.-Vol63.-№5.-P.743-750. Doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.02.004.
5. Тихонова, Е. Клинические проявления нейробруцеллеза / Е. Тихонова, И.В. Сергеева // Современные проблемы науки и образования. — 2013. — № 4. — С. 159.
6. Ярмухамедова, Н.А. Клинико-эпидемиологические аспекты нейробруцеллеза по данным областной инфекционной клинической больницы города Самарканда / Н.А. Ярмухамедова // Вестник науки и образования. — 2020. — № 18-2 (96). — С. 72–77.
7. Малов, В.А. Терапевтические маски бруцеллеза / В.А. Малов // Фарматека. — 2011. — № 4. — С. 22–28.
8. Фазылов, В.Х. Диагностика и лечение хронического бруцеллеза в реальной практике / В.Х. Фазылов [и др.] // Практическая медицина. — 2014. — № 7 (83). — С. 75–79.
9. Ташпулатов, Ш.А. Случай из практики. Полисиндромные проявления хронического бруцеллеза / Ш.А. Ташпулатов [и др.] // Вопросы науки и образования. — 2020. — № 37 (121). — С. 32–40.
10. Aguado J. M. et al. Infective aortitis due to *Brucella melitensis* / Aguado J. M. // Scandinavian journal of infectious diseases. — 1987. -Vol. 19. — № 4.- P. 483-484. doi.org/10.3109/00365548709021683
11. Park S. J., Infected abdominal aortic aneurysm caused by *Brucella abortus*: a case report / Park S. J., Kim M. N., Kwon T. W. // Journal of vascular surgery. -200.- Vol. 46. -№ 6. -P. 1277-1279.
12. Leandro J., *Brucella* endocarditis of the aortic valve / Leandro J., Roberto H., Antunes M. // European journal of cardiothoracic surgery. -1998. -Vol. 13. -№ 1. P. 95-97.
13. Wu S. J. et al. A case of *Brucella* aortitis associated with development of thoracic aortic aneurysm and aortobronchial

fistula / Wu S. J. // Cardiovascular Pathology. -2019. -Vol 39.- P.5-712

14. Bucher A., Gaustad P., Pape E. Chronic neurobrucellosis due to *Brucella melitensis* / Bucher A., Gaustad P., Pape E // Scandinavian journal of infectious diseases.-1990.- Vol. 22. — №. 2. -P. 223-226

References

1. <https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/b2f/07f0z1xrue9fokx4wizocy1id8xbeek0/Gosudarstvennyy-doklad.-Zashchita-prav-potrebiteley-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2021-godu.pdf>

2. Il'yasova, A. K. O klinicheskom techenii redkih form brucelloya / A.K.Il'yasova // West Kazakhstan Medical Journal. — 2011. — № 1 (29). — S. 159-160.

3. Sergeeva, I. V. Diagnosticheskie oshibki pri hronicheskoy forme brucelleza / I.V. Sergeeva // Problemy osobo opasnyh infekcij. — 2009. — № 3. — S. 73-74.

4. Willems S. A., Brouwers J., Eefting D. Aortic and iliac involvement in brucellosis—a rare but life-threatening manifestation: A review of the literature: An overview of infected aortic pathology of a rare entity / Willems S. A., Brouwers J., Eefting D. // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. -2022.-Vol63.-№5.-P.743-750. Doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.02.004.

5. Tihonova E., Sergeeva I. V. Klinicheskie proyavleniya nejrobrucelleza / E.Tihonova, I.V.Sergeeva // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. — 2013. — № 4. — S. 159-159.

6. YArmuhamedova, N. A. i dr. Klinicheskoe-epidemiologicheskoe aspekty nejrobrucelleza po dannym oblastnoj infekcionnoj klinicheskoy bol'nicy goroda Samarkanda / N.A.YArmuhamedova // Vestnik nauki i obrazovaniya. — 2020. — № 18-2 (96). — S. 72-77.

7. Malov, V. A. Terapevticheskie maski brucelleza / V.A.Malov // Farmateka. — 2011. — № 4. — S. 22-28.

8. Fazylov, V. H. i dr. Diagnostika i lechenie hronicheskogo brucelleza v real'noj praktike /V.H.Fazylov // Prakticheskaya medicina. — 2014. — №. 7 (83). -S. 75-79.10. Aguado J. M. et al. Infective aortitis due to *Brucella melitensis* / Aguado J. M. // Scandinavian journal of infectious diseases. — 1987. -Vol. 19. — № 4.- P. 483-484. doi.org/10.3109/00365548709021683

9. Tashpulatov, SH. A. i dr. Sluchaj iz praktiki. Polisindromnye proyavleniya hronicheskogo brucelleza / SH.A.Tashpulatov // Voprosy nauki i obrazovaniya. — 2020. — № 37 (121). — S. 32-40.

10. Aguado J. M. et al. Infective aortitis due to *Brucella melitensis* / Aguado J. M. // Scandinavian journal of infectious diseases. — 1987. -Vol. 19. — № 4.- P. 483-484. doi.org/10.3109/00365548709021683

11. Park S. J., Infected abdominal aortic aneurysm caused by *Brucella abortus*: a case report / Park S. J., Kim M. N., Kwon T. W. // Journal of vascular surgery. -200.- Vol. 46. -№ 6. -P. 1277-1279.

12. Leandro J., Brucella endocarditis of the aortic valve / Leandro J., Roberto H., Antunes M. // European journal of cardiothoracic surgery. -1998. -Vol. 13. -№ 1. P. 95-97.

13. Wu S. J. et al. A case of *Brucella* aortitis associated with development of thoracic aortic aneurysm and aortobronchial fistula / Wu S. J. // Cardiovascular Pathology. -2019. -Vol 39.- P.5-712

14. Bucher A., Gaustad P., Pape E. Chronic neurobrucellosis due to *Brucella melitensis* / Bucher A., Gaustad P., Pape E // Scandinavian journal of infectious diseases.-1990.- Vol. 22. — №. 2. -P. 223-226

Авторский коллектив:

Пшеничная Наталья Юрьевна — заместитель директора по клинико-аналитической работе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н., профессор; e-mail: natalia-pshenichnaya@yandex.ru

Гопаца Галина Витальевна — консультант организационно-методического отдела Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, к.м.н.; e-mail: galentinabk@mail.ru

Сергеева Татьяна Владимировна — врач-инфекционист инфекционного отделения № 6 Инфекционной клинической больницы № 2; e-mail: ikb2@zdrav.mos.ru