

*Бердалиева Ф.А.*

**СВЯЗЬ МЕЖДУ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ  
ПРЕПАРАТАМ БРУЦЕЛЛ IN VITRO И ЧАСТОТОЙ РЕЦИДИВОВ  
У БОЛЬНЫХ БРУЦЕЛЛЁЗОМ**

*F.A. Beraldieva*

**RELATIONSHIP BETWEEN SUSCEPTIBILITY TO ANTIBACTERIAL  
PREPARATIONS OF BRUCELLAE IN VITRO AND FREQUENCY OF RELAPSES IN  
PATIENTS WITH BRUCELLOSIS**

УДК:533.545.50

*Под нашим проспективным наблюдением находилось 84 больных с острым бруцеллёзом с положительной гемокультурой. Выяснение взаимосвязи между чувствительностью бруцелл к антибактериальным препаратам и клиническими исходами у пациентов осуществлялось посредством определения минимальной ингибирующей концентрации для каждого из изучавшихся препаратов. Наличие симптомов основного заболевания у больного после проведения курса этиотропного лечения расценивалось как несостоятельность терапии. Установлено, что бруцеллы в период всего заболевания, согласно нашим наблюдениям, сохраняют сходную чувствительность по отношению к этиотропным агентам, которая не изменяется и в период рецидива.*

**Ключевые слова:** бруцеллёз, антимикробные препараты, лечение

*Under our prospective supervision there were 84 patients with the acute brucellosis with a positive haemoculture. Clarification of interrelation between sensitivity of brucellae to antibacterial preparations and clinical outcomes in patients was carried out by means of determination of minimum inhibiting concentration for each of studied preparations. Existence of symptoms of a basic disease in a patient after carrying out a course of aetiotropic treatment was regarded as insolvency of therapy. It is established that brucellae in all the course of illness, according to our supervision, keep similar sensitivity in relation to aetiotropic agents which doesn't change and in a relapse.*

**Key words:** brucellosis, antimicrobials, treatment

Способность бруцелл выживать в кислой среде фагосом макрофагов и микрофагов мононуклеарной системы, обуславливает длительное волнообразное течение заболевания и склонность к рецидивам в связи с «прорывом» возбудителя в кровь из клеточного депо [1-3]. Известно, что очень трудно достичь эрадикации бруцелл даже в случае применения антибактериальных препаратов, к которым у возбудителя имеется чувствительность in vitro [4-6]. Все используемые для этиотропного лечения бруцеллёза антибактериальные препараты не предотвращают рецидивов заболевания; очевидно, что лишь синергидные комбинации препаратов с внутриклеточной активностью способные достичь хороших клинических результатов [7-10].

Тем не менее, факторы, определяющие, почему в одних случаях возникают рецидивы, а в других нет, недостаточно определены. На сегодняшний день неясно, обусловлены ли клинические исходы разви-

тием устойчивости бруцелл к антибактериальным препаратам во время лечения или же начальными различиями в восприимчивости к ним этиотропных агентов.

Выяснение взаимосвязи между чувствительностью бруцелл к антибактериальным препаратам и клиническими исходами у пациентов с бруцеллёзом и послужило целью настоящего исследования.

Под нашим проспективным наблюдением находилось 84 больных с острым бруцеллёзом с положительной гемокультурой (во всех случаях была выделена *B. melitensis*), получавшие лечение согласно схеме. В настоящее исследование включены только случаи, когда больные принимали предписанные препараты корректно и полностью завершили курс лечения.

Из 84 наблюдавшихся 56 (66,7%) были мужчины, а 28 (33,3%) - женщины. Возраст пациентов варьировал от 14 до 62 лет (36,4±5,26).

У всех пациентов отмечались симптомы, характерные для острого бруцеллёза. У 12 больных были симптомы спондилита, у 1 – сакроилеита, у 8 – орхита.

У каждого больному выполнялись стандартные диагностические серологические исследования (Роз-Бенгал проба, реакции Райта и Хеддльсона), а также не менее 4 исследований на гемокультуру бруцелл. Идентификация бруцелл проводилась общепринятыми методами.

Определение минимальной ингибирующей концентрации в отношении бруцелл каждого из изучавшихся препаратов (рифампицин, цiproфлоксацин, тетрациклин, доксициклин, гентамицин и стрептомицин) методом серийных разведений в печёночном бульоне.

Наличие симптомов основного заболевания у больного после проведения курса этиотропного лечения расценивалось как несостоятельность терапии.

Пациенты были разбиты на три группы по 28 человек в каждой, получавшие различные режимы антибактериальной терапии: группа А получала доксициклин по 100 мг 2 раза в день плюс гентамицин 2 мг / кг в три приёма внутримышечно; группа Б получала доксициклин по 100 мг 2 раза в день плюс цiproфлоксацин по 1 г 4 раза в день;

группа В получала доксициклин по 100 мг 2 раза в день плюс рифампицин по 150 мг 4 раза в день. Продолжительность лечения гентамицином составила 14 дней, пероральными антибактериальными препаратами – 45 дней.

После проведения лечения больные наблюдались в течение 3 месяцев с ежемесячной постановкой серологических реакций на бруцеллёз и посевом крови на гемокультуру бруцелл.

Начальный период этиотропного лечения у всех наблюдавшихся больных протекал благоприятно и сопровождался угасанием симптомов общей интоксикации: аксилярная температура снижалась до нормальных цифр на 1-3 сутки от начала заболевания, снижалась или исчезала слабость, головная боль, общее недомогание.

Рецидив бруцеллёза отмечался у 6 (21,4%) больных из группы А, у 3 (10,7%) - из группы Б и у 2 (7,1%) - из группы В. В 1 случае рецидив наступил в первый месяц после окончания этиотропного лечения, в 9 – на второй и в 2 – на третий. В 18 случаях после окончания этиотропного лечения наблюдалось повторное выделение культуры *B. melitensis*.

Среди больных с рецидивами бруцеллёза не было выявлено статистически значимых различий в поле, возрасте и длительности заболевания до начала этиотропного лечения. Наибольшую частоту рецидивов дал режим А, что находит объяснение в отсутствии внутриклеточной активности у гентамицина.

Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) исследуемых препаратов в отношении клинических изолятов бруцелл у больных с и без рецидивов были схожими (таблица 1).

Таблица 1

**МИК (мг/мл) противобруцеллёзных препаратов, использованных при различных режимах терапии у больных с и без рецидива бруцеллёза**

Терапевтическая группа	Доксициклин	Гентамицин	Ципрофлоксацин	Рифампицин
Рецидив (6) Эрадикация бруцелл (22)	0,09±0,03 0,06±0,03	0,34±0,1 0,16±0,1		
Рецидив (3) Эрадикация бруцелл (25)	0,11±0,01 0,06±0,03		0,32±0,1 0,21±0,3	
Рецидив (2) Эрадикация бруцелл (26)	0,10±0,03 0,09±0,03			1,4±0,7 0,53±0,3

МИК для бруцелл, выделенных в начале заболевания, и для микроорганизмов, выделенных в период рецидива не дали статистических различий для всех изучаемых препаратов.

Таким образом, бруцеллы в период всего заболевания, согласно нашим наблюдениям, сохраняют сходную чувствительность по отношению к эритрофильным агентам, которая не изменяется и в период рецидива. Тем самым, можно полагать, что в основе несостоятельности лечения бруцеллёза лежат механизмы внутриклеточного выживания возбудителя.

#### Литература:

1. Spink W.W. Some biologic and clinical problems related to intracellular parasitism in brucellosis // N. Engl. J. Med. - 1952. - V. 247. - P. 603-610
2. Spink W.W. Host-parasite relationship in brucellosis // Lancet V. II. - 1964. - P. 161-164
3. Akova M., Gür D., Livermore D.M. et al. In vitro activities of antibiotics alone and in combination against *Brucella melitensis* at neutral and acidic pHs // Antimicrob. Agents Chemother. - 1999. - V. 43. - P. 1298-1300
4. Magoffin R.L., Spink W.W. The protection of intracellular brucella against streptomycin alone and in combination with other antibiotics // J. Lab. Clin. Med. - 1951. - V. 37. - P. 924-930
5. Shaffer J.M., Kucera C.J., Spink W.W. The protection of intracellular brucella against therapeutic agents and the bactericidal action of serum // J. Exp. Med. - 1953. - V. 97. - P. 77-89
6. Spink W.W., Bradley G.M. Persistent parasitism in experimental brucellosis: attempts to eliminate brucella with long-term tetracycline therapy // J. Lab. Clin. Med. - 1960. - V. 55. - P. 535-547
7. Ariza J., Gudiol F., Pallares R. et al. Comparative trial of rifampin doxycycline: versus tetracycline-streptomycin in the therapy of human brucellosis // Antimicrob. Agents Chemother. - 1985. - 1985. .2. - P. 548-551
8. Ariza J., Gudiol F., Pallares R. et al. Comparative trial of cotrimoxazol versus tetracycline-streptomycin in treating human brucellosis // J. Infect. Dis. - 1985. - 1985. - V. 152. - P. 1358-1359
9. Bertrand A., Roux J., Janbon F. et al. Traitement de la brucellose par la rifampicine // Nouv. Presse Med. - 1979. - V. 8. - P. 3635-3639
10. Buchanan T.M., Faber L.C., Feldman R.A. Brucellosis in the United States 1960-1972. An abattoir-associated disease. Part I. Clinical features and therapy // Medicine (Baltimore). - 1974. - V. 53. - P. 403-413.

Рецензент: к.м.н. Имашев У.Д.