



**МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Клинические рекомендации

**Бруцеллез у взрослых**

МКБ 10:A23.

Год утверждения 2019

Разработчик клинической рекомендации:

Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов» (НОИ)

**Утверждены**

\_\_\_\_\_ 201\_ г.

**Согласованы**

Научным советом Министерства  
Здравоохранения Российской Федерации

\_\_\_\_\_ 201\_\_ г

**2019**

## Оглавление

Ключевые слова

Список сокращений

Термины и определения

Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний),  
медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию,  
обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов  
лечения

Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению  
методов реабилитации

Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к  
применению методов профилактики

Организация оказания медицинской помощи

Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или  
состояния)

Критерии оценки качества медицинской помощи взрослым больным с бруцеллезом 27

С

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических

р

Приложение А2 Методология разработки клинических рекомендаций 42

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и

в

противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по

н

н

## **Ключевые слова**

## Список сокращений

ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ОМС	Обязательное медицинское страхование граждан
МКБ-10	Международная классификация болезней, травм, и состояний, влияющих на здоровье 10-го пересмотра
ПМУ	Простая медицинская услуга
МЗ РФ	Министерство здравоохранения Российской Федерации
ОКОНХ	Общероссийский классификатор отраслей народного хозяйства
ФЗ	Федеральный закон

## **Термины и определения**

**Доказательная медицина** – подход к медицинской практике, при котором решения о применении профилактических, диагностических и лечебных мероприятий принимаются исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности, а такие доказательства подвергаются поиску, сравнению, обобщению и широкому распространению для использования в интересах пациентов

**Заболевание** - возникающее в связи с воздействием патогенных факторов нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитнокомпенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма.

**Качество медицинской помощи** – совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата.

**Клинические рекомендации** – документ, основанный на доказанном клиническом опыте, описывающий действия врача по диагностике, лечению, реабилитации и профилактике заболеваний, помогающий ему принимать правильные клинические решения.

**Уровень достоверности доказательств** – отражает степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным.

**Уровень убедительности рекомендаций** – отражает не только степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства, но и степень уверенности в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации.

**Инструментальная диагностика** – диагностика с использованием для обследования больного различных приборов, аппаратов и инструментов.

**Лабораторная диагностика** — совокупность методов, направленных на анализ исследуемого материала с помощью различного специализированного оборудования.

**Медицинское вмешательство** - выполняемые медицинским работником и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, диагностическую, лечебную, реабилитационную или исследовательскую направленность виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности.

## **1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)**

### 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Бруцеллез (лихорадка мальтийская, средиземноморская, гибралтарская, кипрская, ундулирующая, тифо-малярийная, болезнь Банга) — особо опасная и социально значимая инфекция, приносящая значительный экономический ущерб и обуславливающая высокий уровень инвалидности больных. Бруцеллез является системной зоонозной инфекцией, передаваемой от животных людям посредством потребления инфицированных продуктов, прямого контакта с инфицированными животными или ингаляцией аэрозолями [1,2,3].

Острый бруцеллез – длительность заболевания до 1,5 месяцев

Подострый бруцеллез – длительность заболевания до 4 месяцев

Хронический бруцеллез – длительность заболевания более 4 месяцев

Резидуальный бруцеллез - характерны остаточными явлениями, в основном функционального характера вследствие иммуноаллергической перестройки и расстройств вегетативной нервной системы. Вместе с тем, более тяжёлые последствия бруцеллёза могут быть связаны с развитием необратимых фиброзно-рубцовых изменений с вовлечением нервных стволов, сплетений, корешков, что провоцирует появление разнообразных неврологических симптомов.

В бывшем Советском Союзе заболеваемость составляла 1,3 на 100000 населения, а в высоко эндемичных районах Кавказа и Средней Азии 3,6 на 10000 населения. В Российской Федерации основное эпизоотолого-эпидемиологическое неблагополучие по бруцеллезу определяет Северо-Кавказский (Республики Дагестан, Калмыкия, Северная Осетия, Карачаево-Черкесская, Кабардино-Балкарская и Ставропольский край) и Сибирский (Р.Тыва) Федеральные Округа, на которые приходится более 70% больных людей бруцеллезом (впервые установленным), и большая часть пунктов, неблагополучных по бруцеллезу животных: более 95% по бруцеллезу крупного и мелкого рогатого скота.

Глобальная распространенность бруцеллеза определяется как 500000 случаев в год в 100 странах и варьирует от <0,01 до > 200 на 100,000 населения, но в целом бруцеллез не регистрируется в соотношении 1:26 (на один зарегистрированный случай приходится 26 незарегистрированных). Несмотря на невысокий уровень официально регистрируемой заболеваемости людей бруцеллезом на протяжении последних 10-15 лет в Российской Федерации (0,3 - 0,4, не выше 0,5 на 100 тыс. населения), истинные показатели гораздо выше. При этом, регистрируют только впервые диагностированные (свежие) случаи, в то время как учет хронических форм не ведется. Соответственно, отсутствуют данные об истинной распространенности бруцеллеза среди населения России.

Неполная информация о заболеваемости связана не только со снижением обращаемости сельских жителей за медицинской помощью, уменьшением объемов

плановых диспансерных обследований людей, работающих в животноводстве, в том числе владельцев скота, но и с несовершенством лабораторной диагностики бруцеллеза, особенно его хронических форм. Вместе с тем, быстро и правильно поставленный диагноз, а также своевременно начатое лечение, значительно сокращают частоту хронизации инфекционного процесса и инвалидности больных.

## 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Возбудитель - бактерии рода *Brucella*. Бруцеллёз - зоонозная инфекция, заболевание распространено среди крупного (КРС) и мелкого рогатого скота (МРС). Бруцеллы – факультативные внутриклеточные паразиты, род капсулированных неподвижных бактерий семейства *Brucellaceae*, отдела *Gracilicutes* представлены мелкими грамотрицательными бактериями шаровидной, овоидной или палочковидной формы (размерами 0,5-0,7x0,6-1,5 мкм), располагаются одиночно, парами и небольшими группами. Бруцеллы названы в честь английского бактериолога Д. Брюса, выделившего бактерии (*B. melitensis*) в 1887 году из организма погибшего человека. Спор не образуют. Могут образовывать нежную капсулу при действии специфического бактериофага или при выращивании на среде с 10% иммунной сывороткой. Патогенны для человека и домашних животных. Бруцеллы являются аэробами, а некоторые виды - капнофилами (потребность в углекислом газе). Температурный оптимум роста бруцелл 37°C; оптимальный pH 6,6-7,4. Они требовательны к питательным средам. Посевы обычно проводят на 5% кровяной агар (с кровью барана) или печёночный агар Хеддльсона. На твёрдых средах бруцеллы образуют мелкие выпуклые гладкие мутноватые, с перламутровым оттенком S-колонии. В процессе диссоциации они формируют шероховатые R-колонии. В жидких средах дают равномерное помутнение [4,5,6].

Род *Brucella* включает в себя следующие виды:

- *B. melitensis* - подразделяется на 3 биотипа, основными хозяевами являются овцы и козы (иногда куры);
- *B. abortus* (палочка Банга) подразделяется на 9 биотипов, основной хозяин крупный рогатый скот;
- *B. suis* - подразделяется на 4 биотипа, основным хозяином типов 1, 2 и 3 являются свиньи (типа 2, кроме того, и зайцы), хозяином биотипа 4 являются северные олени;
- *B. ovis* - для человека не патогенны хозяином являются овцы;
- *B. canis* - основным хозяином являются собаки и распространены в странах традиционно употребляющих в пищу их мясопродукты и изготовления из них.
- *B. neotomae* - для человека не патогенны, хозяином являются кустарниковые крысы.

У бруцелл определяют до 15 антигенных фракций; выделяют родовой Ag и видовые поверхностные M- (доминируют у *B. melitensis*), A- (преобладают у *B. abortus* и *B. suis*) и R- (у шероховатых форм) Ag. Для их идентификации применяют соответствующие антисыворотки. Третий поверхностный Ag - термолабильный L-Ag, имеющий сходство с Vi-Ag сальмонелл.

Факторы патогенности бруцелл:

- Структурные: капсула - обеспечивает адгезию и протективное действие;

- Ферменты агрессии: гиалуронидаза - расщепляет гиалуроновую кислоту соединительной ткани, способствует распространению микроба в тканях;

- Токсины: эндотоксин.

Возбудители бруцеллеза ферментируют глюкозу и арабинозу с образованием кислоты. Восстанавливают нитраты, цитрат не утилизируют, индол не образуют, реакции с метиловым красным и Фогеса-Проскауэра отрицательные, образуют сероводород. Окрашиваются анилиновыми красителями.

Бруцеллы длительно сохраняются в окружающей среде. Устойчивы к низким температурам и влажной среде, при 10-13°C сохраняются в воде и влажной почве до 5 мес., в молоке – до 9 мес., в сыре - до 1 года. Малоустойчивы к высокой температуре: при кипячении погибают моментально, при 60°C - в течение 30 мин, при 70°C - в течение 10 мин. Чувствительны к большинству антибиотиков, к действию обычно применяемых антисептиков и дезинфектантов в обычных концентрациях. Под действием антибактериальной терапии бруцеллы могут трансформироваться в L-формы.

Инфицирующая доза при бруцеллезе составляет от 10 до 100 микробных тел. Воротами инфекции являются микротравмы кожи, слизистые оболочки органов пищеварения и респираторного тракта. На месте ворот инфекции каких-либо изменений не развивается.

#### **Инфекционный процесс при бруцеллезе протекает циклично [6,7,8,9]:**

- *Первая фаза – лимфогенная*, соответствует инкубационному периоду заболевания. Лимфогенным путём возбудители из первоначальных ворот заносятся в регионарные лимфатические узлы и депонируются в них. В первые 5-10 дней бактерии размножаются в макрофагах регионарных лимфатических узлов (миндалины, заглочные, подчелюстные, язычные, шейные узлы, лимфоидная ткань илеоцекального отдела кишечника). Длительность этой фазы может быть различной и зависит от инфицирующей дозы и защитных сил организма. При длительном сохранении бруцелл в лимфатических узлах происходит иммунологическая перестройка организма, накапливаются АТ, выявляемые в серологических реакциях, становится положительной кожная аллергическая проба с бруцеллином, но клинические проявления не развиваются. Бруцеллы способны переживать внутри фагоцитов, выделяя низкомолекулярные факторы, ингибирующие слияние фагосом с лизосомами. Внутри фагоцитов бруцеллы могут формировать L-формы и длительно персистировать, что приводит к появлению гранулем. Обратный переход в исходные формы обуславливает рецидив болезни.

- *Вторая фаза – гематогенного заноса*, т.е. из разрушенных макрофагов бруцелл попадают в кровь. Развиваются бактериемия и эндотоксинемия, появляется клиническая симптоматика острого бруцеллёза. Эти проявления связаны с функциональными нарушениями вегетативной нервной системы под влиянием эндотоксина и токсико-аллергическими реакциями.

- *Третья фаза – формирование метастатических гематогенных очагов* - развитие специфического бруцеллезного сепсиса.

- *Четвертая фаза – экзочаговое обсеменение или фаза полиочаговых локализаций*,

соответствует хроническому периоду заболевания, протекающему с рецидивами и обострениями. С током крови возбудители разносятся по органам, богатым ретикулоэндотелием, и фиксируются в печени, селезенке, почках, костном мозге, эндокарде. В пораженных органах находят очаги некроза, окруженные инфильтратами. В дальнейшем бактерии могут попасть в молочные железы женщин и появиться в грудном молоке. Происходит активация макрофагальной системы, в органах и тканях развиваются диффузные изменения, формируются очаговые скопления макрофагов с внутриклеточно паразитирующими в них бруцеллами. Процессы, направленные на уменьшение интенсивности бактериемии, локализацию и фиксацию возбудителей, приводят к образованию вторичных полиорганных очагов инфекции в виде специфических гранулём.

• *Пятая фаза – резидуального метаморфоза*, соответствует исходам бруцеллезной инфекции: фиброзу, циррозу и рассасыванию специфических гранулём.

В связи с сенсibilизацией организма развиваются аллергические проявления - реакции гиперзамедленного типа, а иногда и гиперчувствительности немедленного типа.

Возможность длительной персистенции возбудителей внутри макрофагов объясняется незавершённостью фагоцитоза и медленным развитием реакций иммунного ответа. Легко возникают метастатические очаги размножения бруцелл в органах с развитием локализованных инфильтратов. Последующие эпизоды выхода возбудителей в кровяное русло поддерживают бактериемию и эндотоксинемию, придают заболеванию волнообразный характер.

При хроническом процессе ослабевает патогенетическое значение бактериемии и эндотоксинемии, активности воспалительно-аллергических органных очаговых реакций. Формирование новых воспалительных очагов связано в первую очередь с аутоиммунными механизмами. При хроническом бруцеллёзе в различных органах и системах формируются нарушения функционального, а иногда и необратимого органического характера с развитием стойких рубцовых изменений.

До введения в лечебную практику антибиотиков бруцеллы сохранялись в организме до двух лет (более длительное течение болезни было связано с реинфекцией). Под влиянием антибиотиков часть бруцелл может переходить в L-формы и длительно сохраняться внутриклеточно.

После перенесенного бруцеллеза формируется иммунитет, но он не длительный и через 3-5 лет возможна реинфекция.

### 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Эпидемическое значение пищевых продуктов и сырья животного происхождения определяют массивность обсеменения, вид возбудителя, длительность его сохранения. Наибольшую опасность представляют сырые молочные продукты (молоко, брынза, сыр, кумыс и др.), мясо и сырьё (шерсть, каракулевые смушки и кожа) от коз и овец, больных бруцеллёзом. Мясо представляет значительно меньшую эпидемиологическую опасность, так как оно, как правило, употребляется после термической обработки. Однако в ряде случаев при недостаточной термической обработке (национальные особенности приготовления пищи - строганина, шашлык с кровью, сырой фарш и др.) мясо и мясные продукты могут явиться причиной заражения бруцеллёзом.

Больные животные загрязняют бруцеллами почву, подстилку, корм, воду, становящиеся в свою очередь факторами, обуславливающими заражение человека. Зарегистрированы случаи заражения человека при уборке навоза.

Аспирационный путь заражения возможен при ингалировании воздушно-пылевой смеси, содержащей инфицированные фрагменты шерсти, навоза, земли. Этот путь инфицирования возможен при стрижке, сортировке шерсти, вычёсывании пуха и т.п., а также при уборке помещений и территорий, где содержат животных или обрабатывают сырьё от них. При этом бруцеллы могут также проникать через слизистую оболочку конъюнктивы глаз. Возможны случаи лабораторного аэрогенного заражения при работе с культурами бактерий. Известны случаи заражения людей через воду, однако эпидемиологическое значение этого пути передачи невелико. Возможны внутриутробное инфицирование плода и заражение детей при кормлении грудным молоком

Естественная восприимчивость людей высокая. Постинфекционный иммунитет длится обычно 6-9 мес. Повторные заболевания наблюдают в 2-7% случаев.

Бруцеллёз - убиквитарная инфекция; очаги болезни выявлены на всех континентах. При этом для неё характерен выраженный профессиональный характер заболеваемости: она наиболее распространена в сельской местности среди работников животноводства. Заболеваемость людей связана с эпизоотиями среди крупного рогатого скота, овец и коз. Значительное место в отдельных случаях занимает возможность миграции бруцелл от биологически адаптированного хозяина к другим животным. Миграции способствуют чаще всего совместное содержание или совместный выпас разных видов животных. Наибольшую опасность представляют миграции *B. melitensis* на крупный рогатый скот. Заболевают в основном люди, работающие с животными [12].:

- чабаны,
- пастухи,
- доярки,
- ветеринарные и зоотехнические работники,
- сотрудники бактериологических лабораторий,
- рабочие мясокомбинатов, боен и перерабатывающих шерсть фабрик.

Заражение может произойти при переработке мясного сырья, кожи, шерсти животных, больных бруцеллёзом. В таких случаях проникновение бруцелл в организм человека происходит через кожные покровы, слизистые оболочки глаза, носа, ротовой полости. Максимальное число заболеваний бруцеллёзом козье-овечьего типа приходится на весенне-летний период. При заражении бруцеллёзом от крупного рогатого скота сезонность выражена слабее, что объясняется длительным периодом лактации и заражением в основном через молоко и молочные продукты. Чаще болеют лица в возрасте 20-50 лет, при этом организм человека – это своеобразный «эпидемиологический» тупик для бруцеллеза и инфекция от больного человека здоровому не передается.

#### **1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или**

**состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

A23. Бруцеллез

A23.0. Бруцеллез, вызванный *Brucella melitensis*

A23.1. Бруцеллез, вызванный *Brucella abortus*

A23.2. Бруцеллез, вызванный *Brucellasis*

A23.3. Бруцеллез, вызванный *Brucellacanis*

A23.8. Другие формы бруцеллеза

A23.9. Бруцеллез неуточненный

**1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Известны классификации бруцеллеза, основанные на клинико - патогенетическом принципе, предложенные Н.И. Рагоза (1941, 1952), А.Ф. Билибиным (1947), Г.П. Рудневым (1955), Н.Д Беклемишевым (1957), Н.Н. Островским (1987).

В клинической практике, основываясь на российском опыте изучения бруцеллеза, целесообразно выделять следующие стадии инфекционного процесса: 1. Острый (до 3-х месяцев); 2. Подострый (до 6 месяцев); 3. Вторично-хронический (свыше 6 месяцев от дебюта острого начала заболевания); 4. Первично-хронический (начало заболевания установить не удастся); На основании фаз инфекционного процесса выделены 5 клинических форм бруцеллеза: 1. Первично-латентная форма; 2. Острая форма; 3. Первично-хроническая форма; 4. Вторично-хроническая форма; 5. Вторично-латентная форма. Выделяют также резидуальную форму или клинические проявления остаточных стойких последствий бруцеллеза, как правило, при давности заболевания более 2 лет. Но зачастую границы перехода стадий инфекционного процесса установить достаточно сложно, и указанные временные промежутки весьма относительны. В зарубежной практике придерживаются мнения, что градация бруцеллеза с учетом продолжительности клинических проявлений в большей степени является субъективной.

До настоящего времени в клинической практике используется классификация бруцеллеза, предложенная Г.П. Рудневым (1955 г.). □ Острый бруцеллез (продолжительность заболевания до 3-х месяцев). По тяжести течения: легкий, среднетяжелый, тяжелый. □ Подострый бруцеллез (продолжительность заболевания до 6 месяцев). По тяжести течения: легкий, среднетяжелый, тяжелый. □ Хронический бруцеллез (продолжительность заболевания > 6 месяцев).

**Клиническая классификация хронического бруцеллеза**

**(Руднев Г.П., 1955)**

I. Висцеральная форма	Сердечно-сосудистая, легочная, гепатолиенальная,
II. Костно - суставная	Поражение суставов,

или локомоторная форма	поражение костей, поражение мягкого скелета, комбинированная
III. Нервная форма (нейробруцеллез)	Поражение периферической нервной системы, поражение центральной нервной системы, психобруцеллез
IV. Урогенитальная форма	Поражение мочеполовой системы
V. Клинически комбинированная форма	Висцеральная + локомоторная и/или др.
VI. Хронический бруцеллез-микст	Бруцеллез + малярия, бруцеллез + туберкулез, бруцеллез + сифилис и др.

Учитывая отсутствие единой принятой классификации бруцеллеза и принципиальных различий в авторских классификациях, представляется целесообразным использовать в клинической практике классификацию бруцеллеза, сочетающую в себе разработанные ранее подходы, которая приведена в таблице

#### Клиническая классификация бруцеллеза

Клинические формы	Продолжительность от начала заболевания	Тяжесть или выраженность клинических проявлений	Стадии инфекционного процесса
I. Латентная (субклиническая)	Начало заболевания установить не удается	Нет клинических проявлений	Первичная латенция
II. Манифестная			
1. острый	До 3-х месяцев	легкое, среднетяжелое, тяжелое течение	-вторичная латенция -рецидив -обострение -осложнения
2. подострый	До 6 месяцев	легкое, среднетяжелое, тяжелое течение	
3. вторично-хронический	> 6 месяцев от начала острых проявлений заболевания	стадии компенсации, субкомпенсации, декомпенсации	
4. первично-хронический	начало заболевания установить не удается	стадии компенсации, субкомпенсации, декомпенсации	
5. резидуальный	Давность заболевания >2 лет	оценка тяжести в соответствии с органами нарушениями	

Обострение (лат. *exacerbatio*; англ. *exacerbatio*) – стадия течения хронической болезни, характеризующаяся усилением имеющихся симптомов или появлением новых. 2. Рецидив (лат. *residere*, англ. *relapse*) – возврат клинических симптомов болезни после кажущегося полного выздоровления или ремиссии, без повторного заражения микроорганизмами, за счет оставшихся возбудителей в макроорганизме. Выделение таких форм бруцеллеза как суперинфекции (инфицирование человека тем же возбудителем до его полного выздоровления) и реинфекции (повторное заражение организма тем же возбудителем) считается нецелесообразным, так как

разграничить эти состояния практически невозможно. Резидуальный бруцеллез отражает исходы болезни в виде стойких поражений различных органов и систем, но чаще со стороны костно-суставной и нервной.

### **1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Инкубационный период продолжается от 1-й до 3-х недель, но при развитии первичной латентной формы может удлиняться до 5 месяцев. Острая форма бруцеллеза Начало заболевания острое: лихорадка, потливость, слабость, потеря аппетита, головная боль, артралгии, возможны боли в поясничном отделе позвоночника. Температурная кривая может быть волнообразного, интермиттирующего, ремиттирующего и субфебрильного типов. Редко, но может наблюдаться септический характер с большой суточной амплитудой и повторными приступами озноба и пота. Возможно и постепенное начало заболевания, когда больные в течение от нескольких суток до нескольких недель жалуются на недомогание, разбитость, нарушения сна, снижение работоспособности, боли в суставах, различных группах мышц и пояснице. Субфебрильный характер температуры выявляется при обследовании (трехчасовая термометрия). Несмотря на лихорадку, самочувствие больных остается удовлетворительным. Больные достаточно активны, некоторые продолжают заниматься трудовой деятельностью. При повышении температуры могут наблюдаться возбуждение, эйфория, бессонница. Продолжительность лихорадки без антибактериальной терапии может составлять до 3-4-х недель и более. В течение первых 6 месяцев заболевания лихорадка может носить волнообразный характер: повторные лихорадочные приступы сменяются безлихорадочными периодами продолжительностью 1 месяц и более. Течение бруцеллеза зависит от вида возбудителя. С заражением *B. melitensis* ассоциировано более тяжелое течение заболевания, в то время как при инфицировании *B. abortus* чаще возникает первично-хроническая, возможно развитие первично-латентной формы. Нужно учитывать, что при совместном содержании скота (овец и коров) может быть инфицирование коров от овец, и тогда человек может заразиться от коров *B. melitensis*. В острый период заболевания характерна генерализованная микролимфаденопатия: умеренное увеличение всех групп лимфатических узлов, характеризующихся эластической консистенцией, безболезненностью. К концу первой недели болезни может наблюдаться увеличение печени и селезенки.

Подострая форма бруцеллеза. В этот период инфекции может сохраняться рецидивирующая лихорадка разной степени выраженности. Чаще выявляются органые поражения, преимущественно со стороны опорно-двигательного аппарата, в виде реактивных синовитов, инфекционно-метастатических артритов, бурситов, тендовагинитов и т.д.

Первично-латентная (субклиническая) форма бруцеллеза. Бруцеллез может начинаться и без каких-либо жалоб и клинических проявлений и протекать асимптомно. Такая форма бруцеллеза расценивается как первично-латентная. У больных отсутствуют жалобы, при трехчасовой термометрии отмечается нормальная температура. При осмотре можно выявить минимальные клинические проявления в виде возможной микрополиаденопатии и умеренного гипергидроза

кожных покровов. Такие пациенты считают себя здоровыми и сохраняют работоспособность. В периферической крови отсутствуют патологические отклонения. При снижении иммунных защитных реакций данная форма может перейти в острую или в первичнохроническую формы. Хронический бруцеллез В случае начала бруцеллеза с лихорадки и вышеуказанных проявлений наблюдается трансформация острой стадии заболевания в хроническую. Такая форма бруцеллеза расценивается как вторично-хроническая. Однако допускается возможность развития хронической стадии непосредственно после субклинической формы бруцеллеза или стадии первичной латенции. Такую форму условно называют первично-хроническим бруцеллезом. В свою очередь хронический бруцеллез может переходить в стадию латенции (вторичная латенция). В течение первого года после начала заболевания у 10% больных могут наблюдаться рецидивы. Как правило, рецидивы бруцеллеза не отмечаются у больных, получивших полноценный и своевременный курс антибактериальной терапии. Хронический бруцеллез характеризуется вариабельностью клинических проявлений и рецидивирующим течением. Лихорадка чаще субфебрильная, реже фебрильная, проявления интоксикации слабые или умеренно выражены. Периоды обострений сменяются ремиссией, длительность которых может достигать 1-2 месяцев. Ухудшение состояния связано с возникновением свежих очагов воспаления. Оценка компенсации течения хронического течения бруцеллеза проводится на основании выраженности лихорадки и очаговых поражений. Для бруцеллеза характерны многочисленные и разнообразные поражения со стороны различных органов и систем (таблица 3). Формирование очаговых и системных поражений определяется ответной воспалительной реакцией организма на циркулирующий возбудитель, местной воспалительной реакцией, аллергической перестройкой организма на циркулирующий эндотоксин и возможными аутоиммунными реакциями.

Наиболее часто очаговые поражения наблюдаются со стороны опорнодвигательного аппарата. Костно-суставные осложнения могут быть обусловлены генетической предрасположенностью. Получены данные об ассоциации бруцеллезных артритов и сакроилеита с HLA-B39. Характерны поражения нескольких суставов, преимущественно крупных. Поражение суставов при бруцеллезе может наблюдаться на всех стадиях развития инфекционного процесса и иметь следующие варианты течения:

1. Артралгии системного характера, чаще в крупных суставах и позвоночнике.
2. Реактивные артриты.
3. Инфекционно-метастатические артриты. Реактивные артриты проявляются в виде боли, отека, местной гипертермии, нарушения функции сустава. Характерны летучесть поражения и доброкачественность течения. Рентгенологические изменения в суставах при этом не определяются. При наличии выпота в полость сустава жидкость серозная и стерильная. Инфекционно-метастатический артрит протекает более тяжело, чаще в виде моноартрита, с вовлечением в патологический процесс крупных суставов. В позвоночнике патологические изменения могут развиваться в различных отделах, но особенно выражены в пояснично-крестцовом. Сакроилеит относится к характерным осложнениям бруцеллезной инфекции. Бруцеллезный сакроилеит может быть односторонним, но чаще с двусторонним поражением обоих

крестцово-подвздошных сочленений. Больные жалуются на постоянные или пароксизмальные тупые боли, нередко иррадиирующие в поясницу, крестец, ягодицы и бедра, усиливающиеся при наклонах туловища, особенно в больную сторону, при сидении, длительном стоянии, ходьбе. При пальпации определяется болезненность на стороне воспалённого крестцово-подвздошного сочленения.

При бруцеллезе типичны поражения половой сферы: у мужчин – развитие орхитов, эпидидимитов, у женщин – мастит, сальпингит, оофорит, эндометрит, самопроизвольные аборт, преждевременные роды. Специфический орхит и эпидидимит могут быть причиной атрофии яичек и их придатков, бесплодия, редко наблюдается специфический простатит. На всех этапах инфекционного процесса при бруцеллезе отмечается стойкое поражение вегетативной нервной системы. Клинические проявления весьма вариабельны и многообразны: стойкая повышенная потливость, неустойчивое АД, брадикардия, головные боли, гипотермия дистальных отделов конечностей, кожная сосудистая реакция в виде стойкого красного дермографизма. При бруцеллезе наблюдаются поражения периферической нервной системы: плекситы, ишиорадикулиты и пр. Поражения центральной нервной системы наблюдаются редко, но протекают длительно и тяжело. Возможны следующие проявления: серозный менингит, менингоэнцефалит, диэнцефальный синдром, арахноидит, невриты и атрофия зрительного и слухового нервов.

При хроническом бруцеллезе на фоне длительно существующего астенического синдрома могут возникать различные формы психозов с хроническим течением: депрессия, помрачение сознания, маниакальные состояния и др. В ряде случаев им предшествуют пароксизмы в форме больших, малых или диэнцефальных припадков. Со временем медленно могут нарастать проявления психоорганического синдрома. Поражение печени при бруцеллезе обычно носит доброкачественный характер и проявляется в виде повышения в крови уровня трансаминаз и отклонений от нормы других функциональных тестов. Патологоанатомически поражение печени при бруцеллезе носит характер хронического гранулематозного гепатита.

Выздоровление может наступить после как острого, так и хронического бруцеллеза. Инфекционные проявления прекращаются, но могут остаться нарушения функции или необратимые изменения различных органов и систем, расцениваемые как последствия перенесенного бруцеллеза. Хронический активный бруцеллёз может длиться до 2-3 лет, а при повторном инфицировании – и значительно дольше. Переход хронической формы в стадию последствий бруцеллеза характеризуется отсутствием образования свежих очагов и интоксикации, что свидетельствует об отсутствии возбудителя в организме человека. Характерны остаточные явления, в основном функционального характера, вследствие иммуноаллергической перестройки и расстройств вегетативной нервной системы: потливость, раздражительность, изменения нервно-психической сферы, артралгии, иногда субфебрилитет. Вместе с тем более тяжёлые последствия бруцеллёза могут быть связаны с развитием необратимых фиброзно-рубцовых изменений с вовлечением нервных стволов, сплетений, корешков, что провоцирует появление разнообразных неврологических симптомов. Органические изменения опорно-двигательного аппарата, иногда

развивающиеся у перенесших бруцеллёз (деформации суставов, анкилозы, контрактуры, атрофия мышц, спондилёз), в ряде случаев требуют хирургического лечения и определения группы инвалидности.

С учетом рекомендаций ряда авторов [4,6,7,9] разработаны критерии оценки тяжести течения острого бруцеллеза.

Критериями **легкого течения** острого бруцеллеза служат:

- лихорадка до 38°C, озноб, умеренная потливость;
- головная боль, эйфория, бессонница, общая мышечная слабость;
- снижение артериального давления, учащение пульса;
- ускорение скорости оседания эритроцитов, лейкопения, лимфоцитоз.

**Среднетяжелое течение** острого бруцеллеза характеризуется:

- лихорадкой до 40°C, выраженной потливостью, ознобом;
- головной болью, общей слабостью;
- артериальной гипотензией (< 100/ 60 мм рт.ст.), тахикардией (> 100 в минуту);
- ускорением скорости оседания эритроцитов, лейкопенией, лимфоцитозом;
- атриовентрикулярной блокадой I степени, отрицательным зубцом T;
- умеренным повышением уровня АСТ, ЛДГ, КФК МВ и сТnI;
- умеренным снижением функционального состояния ТДЗ АОС;
- угнетением иммунной системы: уменьшением содержания Т- и В- лимфоцитов,

изменением параметров МФС (ФАЛ, ФЧ, БАС, КФА, КАФМ, КФАК, КФМ);

- изменением содержания провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ6).

Для **тяжелого течения** острого бруцеллеза характерны:

- температура 40°C и более, выраженный озноб и потливость;
- выраженная головная боль, депрессия, делирий, менингизм, серозный менингит;
- артериальное давление ниже 90/50 мм рт.ст., тахикардия;
- гепатоспленомегалия;
- значительное повышение уровня АСТ, ЛДГ, КФК МВ и сТnI;
- снижением функционального состояния ТДЗ АОС и иммунной системы;
- миокардит, эндокардит, перикардит;
- орхит, эпидидимит;
- на ЭКГ атриовентрикулярная блокада I - II степени, смещение сегмента ST, аритмии

сердца;

- на ЭхоКГ расширение полостей сердца, вегетации на клапанах, нарушение систолической и диастолической функций левого желудочка, выраженное снижение функционального состояния ТДЗ АОС;

- значительное угнетение иммунной системы: уменьшение содержания Т- и В-лимфоцитов, изменения параметров МФС (ФАЛ, ФЧ, БАС, КФА, КАФМ, КФАК, КФМ);
- значимое изменение содержания провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ6.

Особенности течения бруцеллеза на современном этапе: лихорадочная реакция, чаще субфебрильного и фебрильного характера, неправильного типа;  поражения опорно-двигательного аппарата, преимущественно доброкачественного течения, в виде артралгий, реактивных синовитов, реже наблюдаются очаговые поражения, инфекционно-метастатические артриты;  органические поражения ЦНС наблюдаются редко;  поражения висцеральных органов при хроническом бруцеллёзе обычно проявляются нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы (Санникова методичка).

## **2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

### **Жалобы и анамнез**

Рекомендуется целенаправленно выяснять данные эпидемиологического анамнеза:

- пребывание в эндемичном очаге бруцеллеза [13,14,15,16]

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –1).**

контакт с крупным и мелким рогатым скотом: участие в окотной компании, стрижке, отеле скота, уборке и уходе за животными [17,18,19, 20]

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –1).**

употребление сырого молока и молочных продуктов [12, 21, 22].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –2).**

- Рекомендуется обратить внимание на острый характер начала заболевания с лихорадки, потливости, слабости, потери аппетита, головной боли, артралгии, возможной боли в поясничном отделе позвоночника [23, 24,25].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –1).**

- При опросе рекомендуется обратить внимание на фебрильную лихорадку продолжительностью от нескольких дней до 3-4 недель [6, 7, 26, 27, 28].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств- 1).**

- При опросе пациентов рекомендуется обращать внимание на частые боли в различных суставах [3, 12, 29, 30, 31, 32].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В(уровень достоверности доказательств –1).**

- Рекомендуется обратить внимание при сборе анамнеза болезни на мало и умеренно выраженный токсикоз на фоне фебрильной лихорадки [9,33,34,35,36].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –2).**

### **2.2 Физикальное обследование**

- При осмотре больного рекомендуется обратить на влажность кожных покровов и выраженную потливость по ночам [8, 23,37,38].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –1).**

- При пальпации живота рекомендуется обратить внимание на увеличение печени и селезенки [21,23, 39].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –1).**

Рекомендуется обратить внимание на умеренное увеличение всех групп лимфатических узлов, характеризующихся эластической консистенцией и безболезненностью [4, 40].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)**

Рекомендуется в подкожной клетчатке, чаще в области мышц и сухожилий, при пальпации определить фиброзиты или целлюлиты, представляющие собой болезненные плотные узелки или узлы размером 0,5-1,0 см [23, 29, 41]

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)**

**Комментарии.** При сборе анамнеза выясняют наличие или отсутствие жалоб на повышение температуры, интоксикацию (слабость, снижение аппетита, бессонница и т.д.).

*Оценивается состояние сознания, наличие/отсутствие головной боли, эйфоричности, характерной для бруцеллеза.*

*Оценивается гепатолиенальный синдром, признаки полилимфаденита.*

*Оценивается неврологический статус. Общее состояние, общемозговая симптоматика: состояние сознания, наличие/отсутствие головной боли, тошноты, рвоты, парестезии, признаки поражения корешков спинномозговых нервов. Оценивается ориентация в пространстве, времени. Депрессия, возбуждение.*

*Исследуется состояние костно-мышечной системы: наличие болей в костях, суставах, мышцах, объем движений в суставах, артриты, миозиты.*

*Исследуется двигательная сфера: объем движений: поднятие рук в стороны, вверх, вперед, сгибание, разгибание рук в локтевых суставах, движения в лучезапястных суставах, движения пальцев. Для выявления сакроилеита используются следующие диагностические приемы:*

1. *Симптом Кушелевского: локальная болезненность в области подвздошнокрестцовых сочленений при надавливании на передние гребни подвздошных костей в положении больного на спине.*

*Симптом Эриксона: больного укладывают на перевязочный стол и производят давление на гребень подвздошной кости при положении на боку или сдавливают обеими руками передние верхние гребни подвздошных костей в положении на спине. При одностороннем сакроилеите возникают боли на пораженной стороне, при двустороннем отмечают боли в крестце с двух сторон.*

3. *Симптом Нахласса: при положении больного на столе лицом вниз сгибают ноги в коленных суставах. При подъеме конечности появляется боль в пораженном крестцово-подвздошном сочленении.*

4. *Симптом Ларрея: больного укладывают на стол в положении на спине. Врач обеими руками*

растягивает в стороны выступы крыльев подвздошных костей, при этом возникает боль на пораженной стороне (при одностороннем сакроилеите).

5. *Симптом Джона-Бера*: больной находится в положении на спине, при давлении на лонное сочленение перпендикулярно вниз он ощущает боль в крестцово-подвздошном сочленении.

6. *Симптом Фергюсона*: больной стоит на стуле, при попытке спустить вниз одну ногу появляется резкая боль в области подвздошно-крестцового сочленения.

- Рекомендуется исследование мочеполовой сферы у мужчин для исключения орхоэпидидимита [42, 43, 44]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

### **2.3.Лабораторная диагностика**

#### **Методы диагностики**

- Рекомендуется проведение развернутого общего анализа крови [6,45].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4).**

*Комментарии.* В общем анализе крови в абсолютном большинстве случаев отмечается нормальное количество лейкоцитов, возможен лимфоцитоз, показатели СОЭ соответствуют норме, только в 25% отмечается ускоренная до 30-40 мм в час

- Рекомендуется выполнение анализа крови биохимического (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, общий белок, альбумин, АСЛО, мочевиная кислота, ревматоидный фактор, С-реактивный белок

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4).**

*Комментарии.* Острофазовые воспалительные реакции соответствуют нормальным значениям, либо отмечаются незначительные отклонения. Возможны умеренно выраженные изменения функциональных тестов печени: повышение уровня АСТ, АЛТ, билирубина.

- Бактериологический метод рекомендуется проводить пациентам с клиническими симптомами бруцеллеза для определения типа возбудителя для эпидемиологических целей и мониторинга чувствительности бактерии к антимикробным средствам [5,35,36,37].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –1).**

**Комментарии:** лаборатории, осуществляющие исследования на бруцеллез, должны соответствовать установленным требованиям по обеспечению безопасности работы с материалом, подозрительным или зараженным возбудителями инфекционных болезней III-IV групп патогенности (опасности), в соответствии с действующими нормативными документами.

Учет, хранение, передача, транспортирование биологического материала, подозрительного на наличие возбудителя бруцеллеза, и утилизация отходов должны осуществляться в соответствии с действующими санитарными правилами.

Все сотрудники обязаны выполнять требования по обеспечению безопасности работы с

материалом, подозрительным или зараженным возбудителями инфекционных болезней III-IV групп патогенности (опасности).

Забор проб клинического материала для исследования, их упаковку и транспортировку осуществляет медицинский персонал в соответствии с требованиями действующих санитарных правил по безопасности работы с микроорганизмами I-II групп патогенности (опасности), по порядку учета, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I-IV групп патогенности и методических указаний по профилактике и лабораторной диагностике бруцеллеза людей.

Клиническим материалом для отбора проб, предназначенных для дальнейшего исследования на бруцеллез, от лиц с подозрением на бруцеллез, больных людей в зависимости от клинической формы болезни являются: кровь, костный мозг, спинномозговая жидкость, пунктат из лимфоузлов, моча, желчь, суставная жидкость (при артритах), гной (при абсцессах).

Материал от больных с подозрением на бруцеллез забирают при поступлении больного до начала антибиотикотерапии.

При всех формах болезни берут кровь в объеме 10-15 мл с учетом необходимости проведения бактериологических, серологических исследований и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

- Рекомендуется обследование на ПЦР при подозрении у пациента на бруцеллез, при наличии у него клинических проявлений [2,3,45].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –1).**

**Комментарии.** Важным преимуществом перед иммунологическими тестами выявления бруцеллезного антигена является высокая специфичность ПЦР (отсутствуют перекрестные реакции с ДНК *E.coli*, *V.cholerae*, *F.tularensis*, *Y.enterocolitica* 0-9, *Y.pestisEV*, *S.typhimurium*). Подготовку проб для исследования (выделение ДНК) и проведение ПЦР осуществляют с помощью специального набора, в который включены все необходимые ингредиенты. При диагностике бруцеллеза у людей ДНК определяют в сыворотке крови, спинномозговой и синовиальной жидкости и других. Материалом для исследования методом ПЦР являются: кровь, сыворотка крови, пунктат из лимфатических узлов, синовиальная жидкость. Забор, транспортировку и хранение биологического материала для проведения ПЦР осуществляют в соответствии с действующими методическими указаниями по организации работы при исследованиях методом ПЦР материала, инфицированного микроорганизмами I - II групп патогенности.

#### **Методы выявления специфических антител**

При бруцеллезе рекомендуется несколько методов, которые используются в зависимости от целей исследования.

- При проведении эпидобследования населения в очагах рекомендуется: реакция агглютинации - пластинчатая (Хеддльсона), РПГА, ИФА, кожно-аллергическая проба

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –3).**

- Для диагностики острого и подострого бруцеллеза проводят реакцию пластинчатой агглютинации и РПГА. В случаях отрицательного результата используют реакцию Кумбса. Может быть использована ИФА [48,49].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –3).**

- Для диагностики хронического бруцеллеза и при проведении диспансерного наблюдения за переболевшими бруцеллезом рекомендуется реакция Кумбса, ИФА и аллергические тесты [26,33].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4).**

- Рекомендуется мониторинг нарастания титра IgG-антител в парных сыворотках (в остром периоде инфекции и периоде выздоровления), а также повышение уровней IgG и IgM, что указывает на наличие бруцеллеза [33,49].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –3).**

*Комментарии:* серологические реакции и аллергическая кожная проба по своему диагностическому значению в различные периоды заболевания не равноценны, вследствие чего не могут заменять друг друга. Это обуславливает необходимость применения комплексного серо-аллергического метода, являющегося наиболее надежным способом диагностики бруцеллеза. В ранние сроки от начала заболевания (в первые 6 месяцев) диагностическая ценность серологического метода выше, чем аллергического; серологические реакции в этот период оказываются положительными почти в 98% случаев. По мере удлинения срока заболевания процент положительных серологических реакций (реакция агглютинации, РПГА) начинает падать. В поздние периоды заболевания большую диагностическую ценность имеет реакция Кумбса, ИФА и внутрикожная аллергическая проба.

При проведении обследования нужно учитывать, что если высокие титры антител почти всегда указывают на наличие инфекции, то антитела в низких титрах или их полное отсутствие не исключают возможности заболевания. В связи с этим рекомендуется проводить повторные исследования с интервалом 1-2 недели, особенно при подозрении на острую форму бруцеллеза.

Следует иметь в виду, что положительную реакцию агглютинации с бруцеллезным антигеном могут давать также сыворотки, содержащие антитела к микроорганизмам, имеющим общие антигенные детерминанты с бруцеллами (*E. coli*, *V. cholerae*, *F. tularensis*, *Y. enterocolitica* O:9, *S. typhimurium*).

- Не рекомендуется проведение кожно-аллергической пробы при подозрении у пациента острого бруцеллеза [50,51,52].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4).**

*Комментарии.* Внутрикожная аллергическая проба основана на способности организма, sensibilized бруцеллезным антигеном, специфически отвечать местной реакцией (отек, болезненность) на внутрикожное введение бруцеллезного аллергена. Реакция специфична,

но выявляется у больных позднее, чем антитела, и сохраняется очень долго, иногда годами, после исчезновения клинических симптомов. Необходимо иметь в виду, что аллергическая реакция может быть положительной в случаях бессимптомной инфекции, а также у привитых живой бруцеллезной вакциной и у лиц, длительно контактировавших со специфическим антигеном.

#### **2.4 Инструментальная диагностика**

- Рекомендуется проведение рентгенографии суставов и позвоночника у пациентов с клиническими симптомами бруцеллеза при наличии очаговой симптоматики с болевым синдромом [52,53,54].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –2).**

*Комментарии.* В диагностике бруцеллезного сакроилеита большое значение играет правильно выполненная рентгенологическая диагностика. Одним из вариантов поражения позвоночника при бруцеллезе может быть развитие остеохондрита или поражение межпозвоночных дисков с последующей деструкцией субхондрального отдела кости, быстрым развитием мощных остеофитов с обызвествлением продольных связок на уровне пораженного диска. Возможно развитие спондилита или спондилоартрита, чаще в поясничном отделе позвоночника и реже в шейном отделе. Для своевременной диагностики спондилита необходимо выполнить рентгенологическое обследование. Спондилоартриты отличаются ограниченностью поражения, например, поражение только 2-3-х суставов то на одной стороне, то перекрестно. Типичным при бруцеллезе является поражение акромиоключичного сочленения. Рентгенологические изменения костно-суставных поражений при бруцеллезе характеризуются воспалительно-деструктивными и восстановительными изменениями: подхрящевые очажки рассасывания костной ткани, краевые узурь, сужение суставной щели, вторичные концевые разрастания и др. Описаны редкие случаи остеомиелита позвоночника бруцеллезной этиологии.

- Рекомендуется проведение ультразвукового исследования печени и селезенки у пациентов с клинической симптоматикой бруцеллеза [25,53,55].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –3).**

#### **2.5. Иная диагностика**

- Рекомендуется консультация невролога для диагностики поражения нервной системы [56,

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)**

#### **Дифференциальная диагностика**

*Комментарии.* Дифференциальный диагноз бруцеллезной инфекции определяется его клинической формой.

Наибольшую трудность для диагностики представляют случаи, при которых отсутствуют характерные эпидемиологические данные, а клиническая симптоматика ограничивается симптомами интоксикации. Формы болезни, сопровождающиеся неврологической симптоматикой

и поражениями локомоторного аппарата, также необходимо дифференцировать от широкого круга заболеваний.

При распознавании учитывают эпидемиологические предпосылки. Во многих районах средней полосы и юго-запада бруцеллез давно уже ликвидирован (у животных), следовательно, условия для заражения людей отсутствуют. В этих регионах бруцеллез является завозной инфекцией. Необходимо уточнить пребывание в местах, где бруцеллез еще встречается. Но иногда заражение происходит от продуктов, инфицированных бруцеллами (брынза домашнего изготовления и др.). Диагностика и дифференциальная диагностика существенно различаются при разных формах бруцеллеза. Острую форму бруцеллеза приходится дифференцировать от многих заболеваний, сопровождающихся высокой лихорадкой. Основное отличие бруцеллеза - хорошее самочувствие больных при температуре 39-40° С, хотя при некоторых болезнях (лимфогранулематоз, туберкулез) самочувствие также может оставаться удовлетворительным при высокой температуре. При этих болезнях имеются характерные органические поражения - значительное увеличение какой-либо группы лимфатических узлов, изменения легких. Далее, при острой форме бруцеллеза нет очаговых органических поражений (метастазов), может быть лишь увеличение печени и селезенки, отсутствуют изменения крови.

Труднее дифференцировать хронические формы бруцеллеза. Основным при этих формах является поражение суставов, в связи с чем, их приходится дифференцировать от многих болезней, которые характеризуются появлением артритов. Острые артриты могут появляться при многих острых инфекционных болезнях (псевдотуберкулез, иерсиниоз, паротит эпидемический, краснуха, скарлатина и др.). В этих случаях диагностика облегчается наличием симптоматики, характерной для того или иного инфекционного заболевания. Более тяжелое гнойное поражение суставов наблюдается при сепсисе и генерализованной форме сапа, мелиоидоза и листериоза. Отличительная особенность - хорошее или удовлетворительное самочувствие больных бруцеллезом. Моноартриты крупных суставов могут быть следствием гонореи или хламидиоза (сочетание с уретритом и другими проявлениями этих болезней).

Бруцеллез является единственным инфекционным заболеванием, при котором развивается хронический полиартрит, поэтому дифференцировать нужно от полиартритов другой этиологии. Это ревматоидный артрит, системная красная волчанка, склеродермия системная, псориазические артриты, саркоидозные. Отличить их от бруцеллеза можно по комплексу клинических признаков, которые не являются характерными для бруцеллеза. Проводят также комплекс соответствующих лабораторных и инструментальных исследований для исключения этих заболеваний.

Хронические формы бруцеллеза приходится дифференцировать с резидуальными явлениями. Для хронических форм бруцеллеза характерны наличие небольшого повышения температуры тела, признаков интоксикации и появление новых метастазов. Это может быть поражение ранее не измененного сустава, появление новых фиброзитов и др. Характерна также динамика изменений со стороны суставов и других проявлений. Тогда как при резидуальной форме бруцеллеза повышение

температуры тела отсутствует и нет заметной динамики в измененных органах (суставы, остаточные рубцовые изменения после хориоретинитов и другие). Дифференциальная диагностика артрозов приведена в таблице.

*Дифференциальная диагностика артритов*

Заболевание	Соотношение полов	Возраст начала болезни	Типичная локализация	Сопутствующие симптомы
<i>Первичный остеоартроз</i>	<i>Ж:М - 6:1</i>	<i>Старшие 50 лет</i>	<i>Дистальные межфаланговые суставы кисти, реже проксимальные межфаланговые. Запястнопястный сустав большого пальца. Плюснефаланговый сустав большого пальца. Шейный и поясничный отделы позвоночника. Тазобедренный и коленный суставы</i>	<i>Боль усиливается к вечеру, уменьшается в покое</i>
<i>Ревматоидный артрит</i>	<i>Ж:М - 3:1</i>	<i>30-50 лет</i>	<i>Артрит симметричный. Проксимальные межфаланговые суставы кисти. Пястно-фаланговые суставы. Лучезапястный сустав. Плюснефаланговые суставы</i>	<i>Боль усиливается в покое, уменьшается при движениях. Утренняя скованность. Общие симптомы. Синдром запястного канала. Поражение внутренних органов</i>
<i>Системная красная волчанка</i>	<i>Ж:М - 9:1</i>	<i>15-35 лет</i>	<i>Артрит симметричный, проявления обычно незначительны. Межфаланговые суставы кисти</i>	<i>Общие симптомы. Лихорадка. Непереносимость лекарственных средств. Сыпь (80%). Плеврит Рейно. Поражение внутренних органов</i>
<i>Вирусные артриты (кроме ВИЧинфекции)</i>	<i>Одинаковая частота</i>	<i>Дети</i>	<i>Быстро проходит. Проксимальные</i>	<i>Лихорадка, сыпь</i>

			<i>межфаланговые суставы кисти</i>	
<i>Анкилозирующий спондилит</i>	<i>М:Ж - 3:1</i>	<i>18-30 лет</i>	<i>Крестцово-подвздошные суставы. Позвоночник, особенно поясничный отдел. Грудинно-реберные суставы. Тазобедренные, коленные и голеностопные суставы</i>	<i>Иридоциклит. Энтесопатии, например, подошвенный фасцит. Нарушение подвижности ребер</i>
<i>Псориатический артрит</i>	<i>Одинаково часто</i>	<i>Любой</i>	<i>Дистальные межфаланговые суставы кистей и стоп. Крестцово-подвздошные суставы</i>	<i>Сыпь (предшествует артриту) Ямки на ногтях. Пальцы утолщены (похожи на сосиски)</i>
<i>Артриты при воспалительных заболеваниях кишечника</i>	<i>Одинково часто</i>	<i>Любой</i>	<i>Тазобедренные, коленные, голеностопные суставы. Крестцово-подвздошные суставы. Суставы стопы</i>	<i>Другие симптомы неспецифического язвенного колита или болезни Крона</i>
<i>Реактивные артриты и синдром Рейтера (после кишечных инфекций, например сальмонеллеза и инфекций половых путей)</i>	<i>Реактивные артриты: М:Ж - 20:1. Синдром Рейтера: одинаково часто</i>	<i>15-30 лет</i>	<i>Тазобедренные, коленные, голеностопные суставы. Крестцово-подвздошные суставы. Суставы стопы</i>	<i>Артриту предшествует кишечная инфекция или инфекция половых путей. Энтесопатии</i>
<i>Подагра</i>	<i>М:Ж - 20:1</i>	<i>М: 40-50 лет. Ж: старше 60 лет</i>	<i>Плюснефаланговый сустав большого пальца. Другие суставы ног. При остеоартрозе - дистальные межфаланговые суставы кисти Кристаллы</i>	<i>Кристаллы уратов в синовиальной жидкости. Гиперурикемия. Тофусы. Может наблюдаться при приеме диуретиков, особенно у пожилых</i>
<i>Псевдоподагра</i>	<i>Одинаково часто</i>	<i>Старше 60 лет</i>	<i>Коленный сустав</i>	<i>Кристаллы пирофосфата кальция дигидрата в синовиальной</i>

				<i>жидкости</i>
<i>Ревматическая полимиалгия</i>	<i>Ж:М - 3:1</i>	<i>Старше 60 лет</i>	<i>Утренняя скованность и боль в плечах и бедрах. Суставы или не поражены, или имеется сопутствующий остеоартроз</i>	<i>Значительное повышение СОЭ</i>

### **3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

*Принципы лечения больных с бруцеллезом предусматривают одновременное решение нескольких задач:*

- предупреждение дальнейшего развития патологического процесса, обусловленного заболеванием;*
- профилактика обострений, ближайших рецидивов и долечивание остаточных явлений заболевания;*
- профилактика отдаленных рецидивов, т.е. достижение полного и стойкого выздоровления.*

*На выбор тактики лечения оказывают влияние следующие факторы:*

- вариант начального периода заболевания;*
  - клиническая форма болезни;*
  - период болезни;*
  - ведущие клинические проявления и особенности течения заболевания с учетом признаков иммунодефицита (хронический алкоголизм, истощение, тяжелая сопутствующая патология, пожилой возраст);*
  - тяжесть заболевания;*
  - возраст больного;*
  - наличие и характер осложнений;*
  - доступность и возможность выполнения лечения в соответствии с необходимым видом оказания медицинской помощи.*
- Рекомендована экстренная госпитализация в инфекционное отделение при нейробруцеллезе (менингит, менингоэнцефалит). Миелит бруцеллезной этиологии является экстренным показанием для госпитализации в неврологическое отделение (консультация инфекциониста).[11,14,37,39,49,69].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 4).**

- Рекомендуется плановая госпитализация всех больных бруцеллезом в инфекционные отделения/стационары [14,39,49].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств -**

**Комментарии.** Показания для плановой госпитализации: все больные бруцеллезом подлежат плановой госпитализации в инфекционные отделения/стационары. Больные с остаточными явлениями нейробруцеллеза подлежат госпитализации в нейрореабилитационные отделения, с остаточными явлениями в виде артрозов – в ревматологические отделения. Беременные женщины до 36 недель гестации подлежат госпитализации в инфекционные отделения/стационары, после 36 нед. – в родильные отделения. Приоритетом для определения профиля отделения для госпитализации является акушерско-гинекологический статус беременной. В случаях легкого и среднетяжелого течения заболевания допускается лечение больного с лабораторно подтвержденным диагнозом бруцеллеза на дому.

### **3.1 Консервативное лечение**

- Рекомендуется лечение бруцеллеза проводится в течение 45 дней в 2 этапа, начиная со стационарного уровня в течение 20 дней и продолжением на амбулаторном уровне в течение 25 дней [ 67, 69, 71].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарии.** Продолжительность лечения в стационаре больных с бруцеллезным менингитом, эндокардитом, спондилитом, осложненным натечником определяется продолжительностью активности инфекционного процесса и выраженностью клинико-лабораторных данных. Необходимо соблюдение непрерывности, преемственности приема антибактериальных препаратов на стационарном и амбулаторном этапах

#### **3.1.1 Этиотропная (антибактериальная) терапия**

- Рекомендует применять рифампицин и доксициклин ежедневно на протяжении как минимум 6 недель. [7, 13, 14, 65, 67, 69, 71].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств -1)**

**Комментарии.** рифампицин\*\*200 мг 2-3 раза в день в капсулах на протяжении 45 дней и доксициклин\*\*по 100 мг 2 раза в день в капсулах на протяжении 45 дней

- Рекомендуется альтернативная схема лечения больных бруцеллезом, с использованием доксициклина и ципрофлоксацина[59,60,61,62,63]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств -1)**

**Комментарии.** Доксициклин \*\*используется в дозе 100 мг 2 раза в день в капсулах на протяжении 45 дней. Ципрофлоксацин\*\*используется в таблетках по 500 мг 2 раза в день на протяжении 45 дней

- Рекомендуется альтернативная схема лечения при рецидивах и повторном курсе лечения, а также при хроническом бруцеллезе, включающая в себя назначение доксициклина и триметоприм / сульфаметаксазола[64]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарии.** Доксициклин\*\* назначается в капсулах по 100 мг х2 раза на протяжении 45 дней. Триметоприм/сульфаметаксазол\*\* в таблетках по 160/800 мг в 2 приема в течении 45 дней.

Количество антибактериальных препаратов, эффективных в отношении бруцелл ограничено в связи с внутриклеточной локализацией возбудителя. Поэтому необходимо проводить адекватную антибактериальную терапию с соблюдением схемы и сроков лечения для предупреждения развития резистентности возбудителя. Бруцеллы медленно растут на питательных средах, результат бактериологического исследования и определение чувствительности выделенных штаммов к антибактериальным препаратам выдается через 45 дней. Рекомендуется комбинация 2 антибактериальных препаратов, эффективных в отношении бруцелл.

### **3.1.2 Патогенетическая и симптоматическая терапия**

- По клиническим показаниям с учетом степени тяжести заболевания для купирования синдрома интоксикации рекомендуется проведение дезинтоксикационной терапии [29, 65,

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** *объем дезинтоксикационной терапии зависит от степени тяжести пациента:*

*Легкая степень тяжести – пероральная дезинтоксикация в объеме 2-3 литров жидкости в сутки (некрепко заваренного чая с молоком, медом, вареньем, а также отвара шиповника, свежеприготовленных фруктовых и ягодных соков, компотов, щелочных минеральных вод).*

*Средняя степень тяжести – инфузионная терапия: 800 – 1200 мл 5% раствора декстрозы\*\* внутривенно капельно. У пациентов с увеличенным уровнем глюкозы в крови рекомендовано введение натрия хлорида раствора сложного [Калия хлорид+Кальция хлорид+Натрия хлорид]\*\*, раствора калия хлорида+натрия ацетата+натрия хлорида\*\*, раствора натрия ацетата+натрия хлорида, раствора калия хлорида+натрия гидрокарбоната+натрия хлорида, 0,9% раствора натрия хлорида\*\* в суточной дозе – 5 – 20 мл/кг, при необходимости может быть увеличена до 30 – 50 мл/кг. Длительность курса – 5 дней.*

*Тяжелая степень тяжести – усиление дезинтоксикационной терапии путем введения декстрана.*

- Рекомендовано назначение глюкокортикостероидов пациентам при наличии при тяжелых форм бруцеллеза [65, 68, 69].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** *Абсолютных противопоказаний для назначения глюкокортикостероидов нет. Относительные противопоказания: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет, психические заболевания, бактериальная инфекция и некоторые другие. При назначении данных препаратов пациентам с относительными противопоказаниями проводится дополнительное лечение, направленное на предупреждение или купирование их побочного действия.*

*Препаратами выбора являются: преднизолон\*\* по 60 мг/сут внутрь или 120 мг/сут*

парентерально, дексаметазон\*\* - в эквивалентных преднизолону дозах. Терапия проводится 2 – 3 суток.

- Рекомендовано проведение экстракорпоральной детоксикации (плазмаферез, плазмоферез с частичным плазмообменом) пациентам с тяжелыми формами бруцеллеза в случае неэффективности проведенной дезинтоксикационной терапии с включением глюкокортистероидов [29,48,70, 71].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –3)**

- Пациентам с бруцеллезным эндокардитом, миелитом рекомендовано лечение согласно соответствующему протоколу [6, 66, 68, 72].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** интенсивная терапия проводится на фоне ранее проводимых терапевтических мероприятий и должна быть своевременной.

- Пациентам с жалобами на боли в суставах необходимо назначение нестероидных противовоспалительных препаратов [65,69].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)**

**Комментарии:** использование лорноксикам\*\* - 8-16 мг/сут 1-2 раза в сутки, нимесулид \*\* 100-200 мг 2 раза в сутки, диклофенак натрия 25-50 мг 2-3 раза в сутки os или 75 мг внутримышечно 1-2 раза в сутки.

- Пациентам с хроническим бруцеллезом рекомендовано использование иммунокорректоров

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 4)**

**Комментарии:** препараты имунофан \*\* назначается по 50 мг в сутки внутримышечно. Длительность курса 15 дней. Азоксимера бромид\*\* - 6 мг в сутки через день. Длительность курса – 20 дней. Аминодигидрофталазиндион натрия - 0,1 г 1 раз в сутки в течение 10 дней, далее по 0,1 г 1 раз в 2-3 дня курсом 15-30 инъекций.

### **3.2 Хирургическое лечение**

Эндопротезирование митрального и аортального клапанов при эндокардите бруцеллезной этиологии в Федеральных центрах (2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with

V

a

l

y

u

l

a

g

h

e

a

r

#### **4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации**

Основные принципы реабилитации:

- Реабилитационные мероприятия рекомендуется начинать уже в периоде разгара или в периоде ранней реконвалесценции [6,76,77].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).**

- Рекомендуется консультация невролога, уролога, гинеколога, хирурга при показаниях у пациентов с острым и хроническим бруцеллезом [6].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).**

- Рекомендуется включить в план реабилитации лечебно-физкультурный комплекс с постепенным возрастанием дозированных физических нагрузок [78,79,80].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4).**

*Комментарии.* Требуется постоянный контроль эффективности проводимых мероприятий. При этом учитываются скорость и степень восстановления функционального состояния и профессионально-значимых функций переболевших (косвенными и прямыми методами).

**Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

#### **5.1. Специфическая профилактика**

- Рекомендуется вакцинация людей при угрозе заражения *B.melitensis* в связи с распространением бруцеллеза среди овец и коз, а также при установленной миграции бруцелл этого вида на крупный рогатый скот или другой вид животных

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)**

- Ревакцинация проводится через 10-12 месяцев после вакцинации лицам с отрицательными серологическими и аллергическими реакциями на бруцеллез

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)**

- В районах, свободных от бруцеллеза козье - овечьего вида, иммунизация персонала хозяйств, неблагополучных по бруцеллезу крупного рогатого скота и других видов животных, не рекомендуется [45].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)**

*Комментарии.* Специфическая профилактика постоянным и временным работникам животноводства проводятся до полной ликвидации в хозяйствах животных, зараженных бруцеллами козье - овечьего вида, а персоналу предприятий по переработке сырья и продуктов животноводства до полной ликвидации таких животных в хозяйствах, откуда поступает скот, сырье и продукты животноводства.

Вакцинации подвергаются также работники бактериологических лабораторий, работающих с живыми культурами бруцелл и с зараженными животными. Контроль за планированием и проведением прививок возлагается на Центры государственного санитарно - эпидемиологического надзора. Перед вакцинопрофилактикой проводится медицинский осмотр всех лиц, подлежащих вакцинации (ревакцинации) с обязательным серологическим (реакция Хеддльсона или ИФА) и аллергическим (бруцеллезный аллерген) обследованием. Вакцинации подлежат лица с четкими отрицательными серологическими и аллергическими реакциями на бруцеллез. Вакцинация

не проводится лицам моложе 18 лет, беременным и кормящим женщинам, а также имеющим противопоказания по состоянию здоровья. К работе с инфицированными животными или сырьем от них люди могут допускаться не ранее чем через 1 месяц после прививок с учетом развития у них иммунитета достаточной напряженности. Иммунитет сохраняет наивысшую напряженность в течение 5-6 месяцев. В связи с этим при определении сроков вакцинации в животноводческих хозяйствах необходимо строго руководствоваться данными о времени окота (ранний окот, плановый, внеплановый).

### **5.2. Неспецифическая профилактика**

- Рекомендуется проведение санитарно-просветительной работы среди профессиональных групп риска по заражению бруцеллезом и гигиеническое воспитание населения [6,7,13,49].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств-4).**

*Комментарии.* Работникам животноводческих (звероводческих) хозяйств (ферм), предприятий, перерабатывающих сырье и продукты животного происхождения, следует знать о мерах личной профилактики, их правах и правилах по обеспечению их спецодеждой, а также всем необходимым для выполнения мер личной профилактики.

### **5.3. Диспансерное наблюдение**

- Все перенёсшие бруцеллез, независимо от клинической формы, подлежат диспансерному наблюдению в течение 3 лет [49,52, 81].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4).**

*Комментарии.* Диспансеризацию больных проводят врачи-инфекционисты, при необходимости невролог и терапевт. Основание для снятия с диспансерного учёта - полное восстановление работоспособности, удовлетворительное самочувствие, отсутствие клинических симптомов.

- При обследовании населения перед профилактической вакцинацией рекомендуется: пластинчатая реакция агглютинации (Хеддльсона) или ИФА и кожно-аллергическая проба Бюрне или реакция лизиса эритроцитов [49,82].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4).**

С целью своевременного выявления заболевших бруцеллезом людей обязательным диспансерным профилактическим осмотрам при поступлении на работу и не реже 1 раза в год рекомендуются контингенты, подвергающиеся риску заражения бруцеллезом [83, 84].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).**

*Комментарии.* К этим контингентам относятся:

- постоянные и временные работники животноводческих, звероводческих хозяйств (ферм) как благополучных, так и неблагополучных по бруцеллезу любого вида скота, занятые обслуживанием животных, первичной обработкой и транспортировкой сырья и продуктов животноводства из этих хозяйств;

- постоянные и временные работники предприятий по переработке сырья и продуктов

животноводства, поступающих из районов и хозяйств, неблагополучных по бруцеллезу любого вида;

- медицинский, ветеринарный, зоотехнический и другой персонал, работающий с живыми культурами бруцелл или зараженным материалом, с больными и подозрительными в заражении бруцеллезом животными.

- Лицам с положительными и сомнительными серологическими реакциями без клинических проявлений (группа положительно реагирующих на бруцеллез) рекомендуется два раза в год лабораторное исследование сыворотки крови на бруцеллез [85, 86, 87].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4).**

- Профилактические медицинские осмотры животноводов рекомендуется проводить через 1-2 месяца после окончания массового окота и отела животных (обычно II квартал), работников предприятий по переработке сырья и продуктов животноводства - через 1-2 месяца после массового убоя скота (не позднее III квартала); Лиц, временно привлекаемых к уходу за животными и к переработке сырья и продуктов животноводства - через 1-2 месяца после сезонных работ [52,81,84].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).**

### **6. Организация оказания медицинской помощи**

Медицинская помощь взрослым больным бруцеллезом оказывается в виде:

- первичной медико-санитарной помощи;
- скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи;
- специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Медицинская помощь больным с подозрением на бруцеллез оказывается в условиях:

- **стационарно** (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Первичная медико-санитарная помощь предусматривает:

- первичную доврачебную медико-санитарную помощь;
- первичную врачебную медико-санитарную помощь;
- первичную специализированную медико-санитарную помощь.

Первичная медико-санитарная помощь оказывается в амбулаторных условиях. Первичная доврачебная медико-санитарная помощь в амбулаторных условиях осуществляется в фельдшерско-акушерских пунктах средним медицинским персоналом. При наличии в этих учреждениях врача, медицинская помощь оказывается в виде первичной врачебной медико-санитарной помощи. Первичная специализированная медико-санитарная помощь осуществляется врачом-инфекционистом медицинской организации, оказывающим медицинскую помощь в амбулаторных условиях (поликлиника).

При подозрении или выявлении у больного бруцеллеза на амбулаторном этапе - врач (участковый терапевт, врач общей практики (семейный врач), врач-инфекционист), средние

медицинские работники ЛПУ независимо от форм собственности направляют больного на госпитализацию в стационар для оказания ему специализированной медицинской помощи.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь больным бруцеллезом оказывается в условиях стационара врачами-инфекционистами и другими врачами-специалистами и включает в себя профилактику, диагностику, лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных методов и сложных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

Лечение больных бруцеллезом осуществляется в условиях стационара по направлению врача участкового терапевта, врача общей практики (семейного врача), врача-инфекциониста, медицинских работников, выявивших инфекционное заболевание.

#### **7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)**

Исход бруцеллеза во многом зависит:

- ✧ от вида возбудителя, вызвавшего заболевание;
- ✧ проводимого лечения;
- ✧ профессии переболевшего;
- ✧ эпидемиологической обстановки, в которой находится переболевший;
- ✧ сроки начала терапии [88,89,90].

***Комментарии.** В районах страны, где преимущественно встречается бруцеллез, вызванный *Br. melitensis* выше, чем в регионах страны с преимущественным распространением *Br. abortus*. Работники животноводства, вновь возвращающиеся в условия, не исключаящие повторного заражения, имеют все данные для формирования хронического процесса. Хронический бруцеллез значительно чаще формируется у людей, перенесших острый и подострый бруцеллез, профессия которых связана с животноводством. Поскольку эта группа имеет постоянный контакт с животными или продуктами животноводства, что не может исключить повторного инфицирования. Несколько чаще хроническая форма заболевания формируется у больных, получавших в комплексе с этиотропной терапией гормональные препараты, по сравнению с больными, находившимися только на этиотропной терапии. Кроме того, хронический бруцеллез чаще формируется у больных, лечение которых начато поздно, со второй недели и позже.*

### Критерии качества оказания медицинской помощи взрослым больным бруцеллезом

№	Критерий	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
	<b>Этап постановки диагноза</b>		
	Выполнен осмотр врачом-инфекционистом не позже 2-х часов от поступления в стационар		C
	Собран эпидемиологический анамнез	1	B
	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	4	B
	Выполнен анализ крови биохимический (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, общий белок, альбумин, АСЛО, мочевиная кислота, ревматоидный фактор, С-реактивный белок)		B
	Выполнено определение специфических антител к антигенам Brucella в крови методом гемагглютинации, непрямой гемагглютинации, иммуноферментного анализа	3	C
	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) или компьютерная томография органов брюшной полости или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости	3	C
	Выполнено рентгенологическое исследование суставов и позвоночника (при наличии медицинских показаний)	2	B
	<b>Этап терапии</b>		
	Проведена инфузионная дезинтоксикационная терапия (при отсутствии медицинских противопоказаний)	3	C
	Проведено комбинированное лечение 2-мя и более антибактериальными лекарственными препаратами с учетом чувствительности Brucella в		A

	течение не менее 6 недель		
	Проведено лечение неспецифическими противовоспалительными лекарственными препаратами из группы ненаркотических анальгетиков, включая нестероидные и другие противовоспалительные средства и/или глюкокортикостероидов (при отсутствии медицинских противопоказаний)	3	C
	Проведена иммуномодулирующая терапия	4	C
	Проведена витаминотерапия	4	C
	Проведено физиотерапевтическое лечение	5	C
	<b>Этап контроля качества терапии</b>		
	Достигнута стойкая нормализация температуры на момент выписки из стационара	2	B
	Достигнуто улучшение или купированы симптомы интоксикации на момент выписки из стационара		C
	Достигнуто улучшение или купированы симптомы органических нарушений опорно-двигательной системы и/или нервной системы и/или половой системы на момент выписки из стационара		C

### Список литературы.

1. Профессиональная патология: нац. рук. / под ред. Н. Ф. Измерова. - Москва: ГЭОТАР - Медиа, 2011. - 784 с.
2. Dean A, Crump L, Greter H, Schelling E, Zinsstag J (2012) Global burden of human brucellosis: a systematic review of disease frequency. PLoS Neglected Tropical Diseases 6: e1865. doi:10.1371/journal.pntd.0001865.
3. Dean AS, Crump L, Greter H, Hattendorf J, Schelling E, et al. (2012) Clinical Manifestations of Human Brucellosis: A Systematic Review and MetaAnalysis. PLoS Negl Trop Dis 6(12): e1929. doi:10.1371/journal.pntd.0001929).
4. Franco M, Mulder M, Gilman R, Smits H (2007) Human brucellosis. Lancet Infectious Diseases 7: 775 Dean AS, Crump L, Greter H, Schelling E, Zinsstag J (2012) Global Burden of Human Brucellosis: A Systematic Review of Disease Frequency. PLoS Negl Trop Dis 6(10): e1865. doi:10.1371/journal.pntd.0001865–786. doi:10.1016/S1473-3099(07)70286-4.
5. Dean AS, Crump L, Greter H, Schelling E, Zinsstag J (2012) Global Burden of Human Brucellosis: A Systematic Review of Disease Frequency. PLoS Negl Trop Dis 6(10): e1865. doi:10.1371/journal.pntd.0001865.
6. Инфекционные болезни. Национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. Инфекционные болезни. Национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 1049 с.
7. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И. и др. Инфекционные болезни и эпидемиология. - М.: ГЭОТАР- Медиа, 2003. - 816 с.
8. Шульдяков А.А, Ляпина Е.П.. Спирин В.Ф. Хронический бруцеллез. / Palmarium Academic P
9. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. - М.: Медицина, 2007. - 332 с.
10. Joint FAO/WHO Expert Committee on Brucellosis: World Health Organization Technical Report Series 740, 12-19 November, 1985. - 132 p.

12. Corbel, M. J. Brucellosis in humans and animals / M. J. Corbel // World Health Organization. - 2006. - 89 p.
13. Бруцеллез в РФ в 2001-2005 годах: Информационный бюллетень. - Москва, 2007. 12 с.
14. Кулаков Ю.К., Цирельсон Л.Е., Желудков М.М. Молекулярно-генетическая характеристика изолятов бруцелл, выделенных от собак и оленей в различных регионах России. // "Молекулярная генетика, микробиология и вирусология", №4, 2012., с.28 – 33.
15. S
16. Vappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV (2006) The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 6: 91–99.
17. Желудков М.М. Бруцеллез в России: современная эпидемиология и лабораторная диагностика: дисс. ... доктора медицинских наук: 14.00.30. - Москва, 2009.- 263 с.
18. D
19. Roth F, Zinsstag J, Orkhon D, Chimid-Ochir G, Hutton G, et al. (2003) Human health benefits from livestock vaccination for brucellosis: case study. *Bulletin of the World Health Organization* 81: 867–876.
20. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, Colmenero J, Corbel M, et al. (2007) Perspectives for the treatment of Brucellosis in the 21st Century: The Ioannina Recommendations. *PLoS Medicine* 4: e317. doi:10.1371/journal.pmed.0040317.
21. Z
22. D
23. Dean AS, Crump L, Greter H, Hattendorf J, Schelling E, et al. (2012) Clinical Manifestations of Human Brucellosis: A Systematic Review and MetaAnalysis. *PLoS Negl Trop Dis* 6(12): e1929. doi:10.1371/journal.pntd.0001929.
24. Al Dahouk S, Nockler K, Hensel A, Tomaso H, Scholz HC, et al. (2005) Human brucellosis in a nonendemic country: a report from Germany, 2002 and 2003. *EurJ Clin Microbiol Infect Dis* 24: 450–456. doi:10.1007/s10096-005-1349-z.
25. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Baran AI, Karsen H, et al. (2010) Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis* 14: e469–e478. doi:10.1016/j.ijid.2009.06.031.
26. Сергеева И.В. Ошибки в диагностике хронического бруцеллеза // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4; URL: [www.science-education.ru/110-9838](http://www.science-education.ru/110-9838) (дата обращения: 17.01.2014).
27. Bukharie HA (2009) Clinical features, complications and treatment outcome of Brucella infection: Ten years' experience in an endemic area. *TropJ PharmRes* 8: 303–310.
28. Andriopoulos P, Tsironi M, Deftereos S, Aessopos A, Assimakopoulos G (2007) Acute B
29. E
30. Bodur H, Erbay A, Colpan A, Akinci E (2004) Brucellar spondylitis. *Rheumatol Int* 24: 221–226. doi:10.3340/jkns.2008.44.4.277. 27.
31. Milmaz E, Parlak M, Akalin H, Heper Y, Ozakin C, et al. (2004) Brucellar Spondylitis: Review of 85 Cases. *J Clin Rheumatol* 10: 300–307.
32. Pourbagher A, Pourbagher MA, Savas L, Turunc T, Demiroglu YZ, et al. (2006) Epidemiologic, clinical, and imaging findings in brucellosis patients with osteoarticular involvement. *AJR Am J Roentgenol* 187: 873–880 (a). doi:10.2214/AJR.05.1088.
33. A
34. Metkin MA, Bulut C, Erdinc FS, Oral B, Tulek N (2006) Evaluation of the clinical presentations in neurobrucellosis. *Int J Infect Dis* 10: 446–452. doi:10.1016/j.ijid.2006.05.007.

R

P

K

B

E

S

35. Bodur H, Erbay A, Akinci E, Colpan A, Cevik MA, et al. (2003) Neurobrucellosis in an endemic area of brucellosis. *Scand J Infect Dis* 35: 94–97. doi:10.1080/0036554021000027000.
36. Karaoglan I, Namiduru M, Akcali A, Cansel N (2008) Different manifestations of nervous system involvement by neurobrucellosis. *Neurosciences* 13: 283–287.
37. Нурпейсова А.Х. Клинико-лабораторные критерии диагностики и эффективности терапии хронического бруцеллеза: дисс. ... канд. мед. наук: Санкт-Петербург, 2009.- 171 с.
38. Сологуб Т.В. Бруцеллез. Современные подходы к терапии. / Т.В.Сологуб, М.Г.Романцов, А.А.Шульдяков // Пособие для врачей. - Саратов-СПб., 2006. - 28 с.
39. Никорюкина И.П., Шагулямов У.Ш. Функциональное состояние печени у больных бруцеллезом под влиянием микроволновой терапии // Реабилитация больных природными и преформированными физическими факторами: Сб. научных трудов / Ташкенский гос.мед ин-т. Ташкент, 1990. - С.68-73.
40. Pe´rez RP, Pe´rez RP, Basulto MP, Pupo ON, Pena J Gur A, Geyik MF, Dikici B, Nas K, Cevik R, et al. (2003) Complications of brucellosis in different age groups: a study of 283 cases in southeastern Anatolia of Turkey. *Yonsei Med J* 44: 33–44. G, et al. (1997) Estudio clinico de la brucelosis humana. *RevMedUrug Array*: 110–117.
41. Manturl, B. G. Review of clinical and laboratory features of human brucellosis / B. G. Manturl, S. K. Amarnath, R. S. Shinde // *Indian Journal of Medical Microbiology*. - 2007. Vol. 25. № 3. - P.
42. Yetkin MA, Erdinc FS, Bulut C, Tulek N (2005) Epididymo-orchitis due to brucellosis in central Anatolia, Turkey. *UrolInt* 75: 235–238. doi:10.1159/000087801.
43. Akinci E, Bodur H, Cevik MA, Erbay A, Eren SS, et al. (2006) A complication of brucellosis: epididymo-orchitis. *IntJInfectDis* 10: 171–177. doi:10.1016/j.ijid.2005.02.006.
44. Colmenero JD, Munoz-Roca NL, Bermudez P, Plata A, Villalobos A, et al. (2007) Clinical findings, diagnostic approach, and outcome of *Brucella melitensis* epididymo-orchitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 57: 367–372. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2006.09.008.
45. Методические указания. «Профилактика и лабораторная диагностика бруцеллеза людей» МУ 3.1.7.1189-03 МЗ РФ, М.-2003. 58 с.
46. Arisa et al. Comparative trial of rifampicin – doxycycline versus tetracycline – streptomycin in the therapy of human brucellosis. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 28:548 –551.
47. Arisa J, Gudiol F, Pallares R, Viladrich PF, Rufi G, Corredoira J, Miravittles Mr. Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampin or doxycycline plus streptomycin. A randomized, double – blind study. *Ann.Internal Med*. 1992, Jul 1;117 (1):25 – 30.
48. Ariza J., Bosilkovski M., Cascio A., Colmenero J.D., Corbel M.J. et al. Perspectives for the Treatment of Brucellosis in the 21st Century: The Ioannina Recommendations. *PLoS Med* December 2007, Volume 4, Issue 12. e 317. p. 1872-1878
49. Профилактика бруцеллеза. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.7. 2613 - 10, утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 26.04. 2010 г. № 39
50. Al Tawfiq JA, AbuKhamis A (2009) A 24-year study of the epidemiology of human brucellosis
51. Саидова Б. М., Ахмедов Д. Р., Саидов М. С. Аллергодиагностика бруцеллеза // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. № 3. С. 7-10.
52. Санникова И.В., Попов П.Н., Павлова О.М., Титоренко М.В. и др. Бруцеллез (клиника, диагностика, лечение, организация медицинской помощи) / Санникова И.В., Попов П.Н., Павлова О.М., Титоренко М.В. // Пособие для врачей. – Ставрополь, 2013. - 71 с.
53. Pourbagher A, Pourbagher MA, Savas L, Turunc T, Demiroglu YZ, et al. (2006) Epidemiologic, clinical, and imaging findings in brucellosis patients with osteoarticular involvement. *AJR Am J Roentgenol* 187: 873–880 (a). doi:10.2214/AJR.05.1088.

t  
h  
-  
с  
а  
r

54. Colmenero JD, Reguera JM, Fernandez-Nebro A, Cabrera-Franquelo F (1991) Osteoarticular complications of brucellosis. *Ann RheumDis* 50: 23–26., Khateeb MI, Araj GF, Majeed SA, Lulu AR (1990) Brucella arthritis: a study of 96 cases in Kuwait. *AnnRheumDis* 49: 994–998.
55. Никорюкина И.П., Шагулямов У.Ш. Функциональное состояние печени у больных бруцеллезом под влиянием микроволновой терапии // Реабилитация больных природными и преформированными физическими факторами: Сб. научных трудов / Ташкентский гос.мед ин-т. Ташкент, 1990. - С.68-73.
56. Demiraslan H, Metan G, Mese EA, Yildiz O, Aygen B, et al. (2009) Neurobrucellosis: an evaluation of a rare presentation of brucellosis from a tertiary care centre in Central Anatolia, Turkey. *Trop Doct* 39: 233–235. doi:10.1258/td.2009.080430.
57. Breivik H, Collett B, Ventrafridda V, Cohen R, Gallacher D (2006) Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain* 10: 287–333. doi:10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
58. Yetkin MA, Bulut C, Erdinc FS, Oral B, Tulek N (2006) Evaluation of the clinical presentations i
59. Hashemi SH, Gachkar L, Keramat F, Mamani M, Hajilooi M, Janbakhsh A, Majzoobi MM, Mahjub H. Comparison of doxycycline-streptomycin, doxycycline-rifampin, and ofloxacin-rifampin in the treatment of brucellosis: a randomized clinical trial. *Int J Infect Dis.* 2012 Apr;16(4):e247-51. doi: 10.1016/j.ijid.2011.12.003. Epub 2012 Jan 30.
60. Solis Garsia del Pozo J, Solera J (2012). Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized C
61. Keramat F, Ranjbar M, Mamani M, Hashemi SH, Zeraati F (2009) A comparative trial of three therapeutic regimens: ciprofloxacin-rifampin, ciprofloxacin-doxycycline an doxycycline-rifampin in the treatment of brucellosis. *Trop Doct* 39: 207–210
62. L
63. ellosis. *Int J Infect Dis* 10: 446–452. doi:10.1016/j.ijid.2006.05.007.
64. Roushan MR, Mohraz M, Janmohammadi N, Hajiahmadi M. Efficacy of cotrimoxazole and b
65. Журина Е.В. Препараты интерферона в комплексном лечении больных бруцеллезом: Автореф. дис.... канд. мед. наук. Алматы, 1993. - 21 с.
66. Каратеев Д.Е. Нестероидные противовоспалительные препараты в терапии остеоартроза // Русский медицинский журнал. - 1997. - Т.5, №15. - С.962-965.
67. Курманова Г.М. и др. Ронколейкин в лечении больных хроническим декомпенсированным бруцеллезом. // Медицинская иммунология, 2003. - Т.5. - №3-4. - С.455-456
68. Шапина Е.П., Шульдяков А.А., Кожевникова Г.Г. Циклоферон в комплексном лечении больных хроническим бруцеллезом. // Врач: ежемес. н.-практич. и публицистич. журн - 2006. №12. - С.35-38;
69. Шапина Е.П., Чесноков И.А., Шульдяков А.А., Елисеев Ю.Ю., Спирин В.Ф., Бушуев Н.А., Анащенко А.В., Евдокимов А.В., Сатарова С.А. Совершенствование физиотерапевтических методов лечения больных хроническим бруцеллёзом // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2010. – Т.12. - №1 (7). – С. 1762-1764.
70. Agalar C., Usabutun S., Turkyilmaz R. Ciprofloxacin and rifampicin versus doxycycline and r
71. Al-Sibai, M.B.et al. Efficacy of ciprofloxacin for treatment of Brucella melitensis infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 36(1):150-2,1992

72. Курманова К.Б., Салтыков В.Г., Аскетов Р.Ж. Опыт применения реаферона в комплексном лечении больных бруцеллезом. // Терап. архив. - 1989. - №2. - С.119-120
73. Нанаева Г.К., Исмаилова Ж.С., Сергеева Г.С. Новые подходы в лечении бруцеллеза. (Обзор зарубежной и отечественной литературы). <http://rudocs.exdat.com/docs/index-134962.html> (дата обращения 17.01.2014 г.).
74. Ariza J., Bosilkovski M., Cascio A., Colmenero J.D., Corbel M.J. et al. Perspectives for the Treatment of Brucellosis in the 21st Century: The Ioannina Recommendations. PLoS Med December 2007, Volume 4, Issue 12. e 317. p. 1872-1878.
75. Solera J. Treatment of human brucellosis. J Med Liban 2000; 48:255.
76. Возницкая О.Э. Особенности физиотерапии при хроническом бруцеллезе. Адаптация, профилактика и реабилитация в медицине и спорте: материалы XII областной научно-практической конференции: Челябинск, 22 апреля 2010 г. – Челябинск: УралГУФК, 2010. – С. 40-44.
77. Дусейнов К.Д., Мусамбеков А.А., Ран Н.Я., Сидонова Л.Ф. Немедикаментозные методы лечения в реабилитации больных бруцеллезом // Труды всерос. конференции, Новосибирск, 1989. - С.221-222
78. Ляпина Е.П., Анащенко А.В., Евдокимов А.В., Чесноков И.А., Петренко Н.А. Эффективность использования низко интенсивного электромагнитного излучения крайне высокочастотного диапазона в лечении очаговых поражений при хроническом бруцеллезе. Бюллетень медицинских Интернет -конференций, 2012. Том 2. № 6 с. 337-339.
79. Хунданов Л., Марченко В. Микроволновая рефлексотерапия при хроническом бруцеллезе // Врач. - 1993. - №3. - С.53-55.
80. Царфис П.Г., Решетова Г.Г. Иммунокоррекция у больных хроническим бруцеллезом на санаторно-курортном этапе лечения // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 1990. - №1. - С.32-35.
81. Ахмедова М.Д., Тагирова З.Г., Магомедова С.А., Тагирбекова А.Р. Бруцеллез/ пособие для врачей. - Махачкала, 2005. – 31 с.
82. Саидова Б. М., Ахмедов Д. Р., Саидов М. С. Аллергодиагностика бруцеллеза // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. № 3. С. 7-10.
83. Нафеев А.А. Буртаева Н.Т., Никулкина Н.П. [и др.] Эпидемические проявления бруцеллеза на благополучной территории // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012. № 4. С.
84. Цирельсон Л.Е., Желудков М.М. Бруцеллез в России: профессиональные заболевания и трудовой прогноз // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2011. № 5. С. 43-47.
85. Епифанцева Н.В., Емельянова А.Н., Калинина Э.Н., Мороз В.В., Пономарева А.А., Чупрова Г.А. Резидуальный бруцеллез // Забайкальский медицинский журнал. 2017. № 2. С. 61-62.
86. Залещук Ю. Н. Качество жизни больных бруцеллезом // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008. № 4. С. 35-38.
87. Лучшев В.И. Бруцеллез // Российский медицинский журнал. 2004. № 1. С 42-46.
88. Белозеров Е.С. Бруцеллез. - Л.: Медицина. - 1985. - 184 с.
89. Руднев Г. П. Бруцеллез. Клиника, диагностика и лечение. - М.: Медгиз, 1955.- 260 с.

### **Приложение А1. Состав рабочей группы**

- 1. Арбулиева Е.М.** кандидат медицинских наук. Заведующая кафедрой инфекционных болезней ФПК и ППС ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России
  - 2. Ахмедов Д.Р.** доктор медицинских наук, профессор. Заведующий кафедрой инфекционных болезней им. Г.П. Руднева ФГБОУ ВО ДГМА МЗ РФ,
  - 3. Иванова М.Р.** доктор медицинских наук, главный врач, ГБУЗ «ЦПБ СПИД и ИЗ» Минздрава КБР.
  - 4. Магомедова С.А.** кандидат медицинских наук. Доцент кафедры инфекционных болезней ФПК и ППС ФГБОУ ВО ДГМА МЗ РФ
  - 5. Санникова И.В.** доктор медицинских наук. Профессор кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО СтГМУ МО и Науки РФ,
- Все члены рабочей группы являются членами Национального общества инфекционистов (НОИ)

Конфликт интересов отсутствует.

### **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

#### **Целевая аудитория клинических рекомендаций:**

1. Врач-инфекционист;
2. Врач-терапевт;
3. Врач общей практики;
4. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы, аспиранты.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

**Определение уровней достоверности доказательств и убедительности рекомендаций для  
диагностических вмешательств**

**Таблица П1 – Уровни достоверности доказательности для диагностических вмешательств**

УДД	Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом <sup>1</sup>
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Общепринятым стандартом КИ диагностических вмешательств является одномоментный дизайн исследования, в котором к каждому включённому пациенту параллельно и в одинаковых условиях применяются исследуемый диагностический метод и референсный метод, являющийся «золотым стандартом» диагностики изучаемого заболевания или состояния, при этом исследуемый и референсный методы должны применяться независимо друг от друга (т.е. исследуемый метод не может быть частью референсного) и должны интерпретироваться исследователем без знания результатов применения другого метода (рекомендуется использовать ослепление)

**Таблица П2 – Шкала определения УУР для диагностических вмешательств**

УУР	Иерархия дизайнов клинических исследований
А	Однозначная (сильная) рекомендация (все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Низкая (слабая) рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

**Таблица П3. Возможные комбинации УДД и УУР для диагностических вмешательств**

УДД	Критерии определения УУР	Итоговый УУР
I=Наиболее достоверные доказательства: систематические обзоры исследований с контролем	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	А
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество;	В

референсным методом		2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	
		Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	С
2=Отдельные исследования контролем референсным методом	с	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	А
		Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	В
		Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	С
3=Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования референсным методом являющимся независимым от исследуемого метода	или с	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	В
	не от	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	С
4=Несравнительные исследования, описание клинического случая			С
5=Наименее достоверные доказательства: имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов			С

**Определение уровня достоверности доказательств и убедительности рекомендаций для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств**

**Таблица П4 - Уровни достоверности доказательности для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств**

УДД	Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и системные обзоры исследований любого дизайна за исключением рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа

3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнения экспертов

**Таблица П5 – Шкала определения уровни убедительности рекомендаций для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств**

УУР	Расшифровка
А	Однозначная (сильная) рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Низкая (слабая) рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

***Порядок обновления клинических рекомендаций***

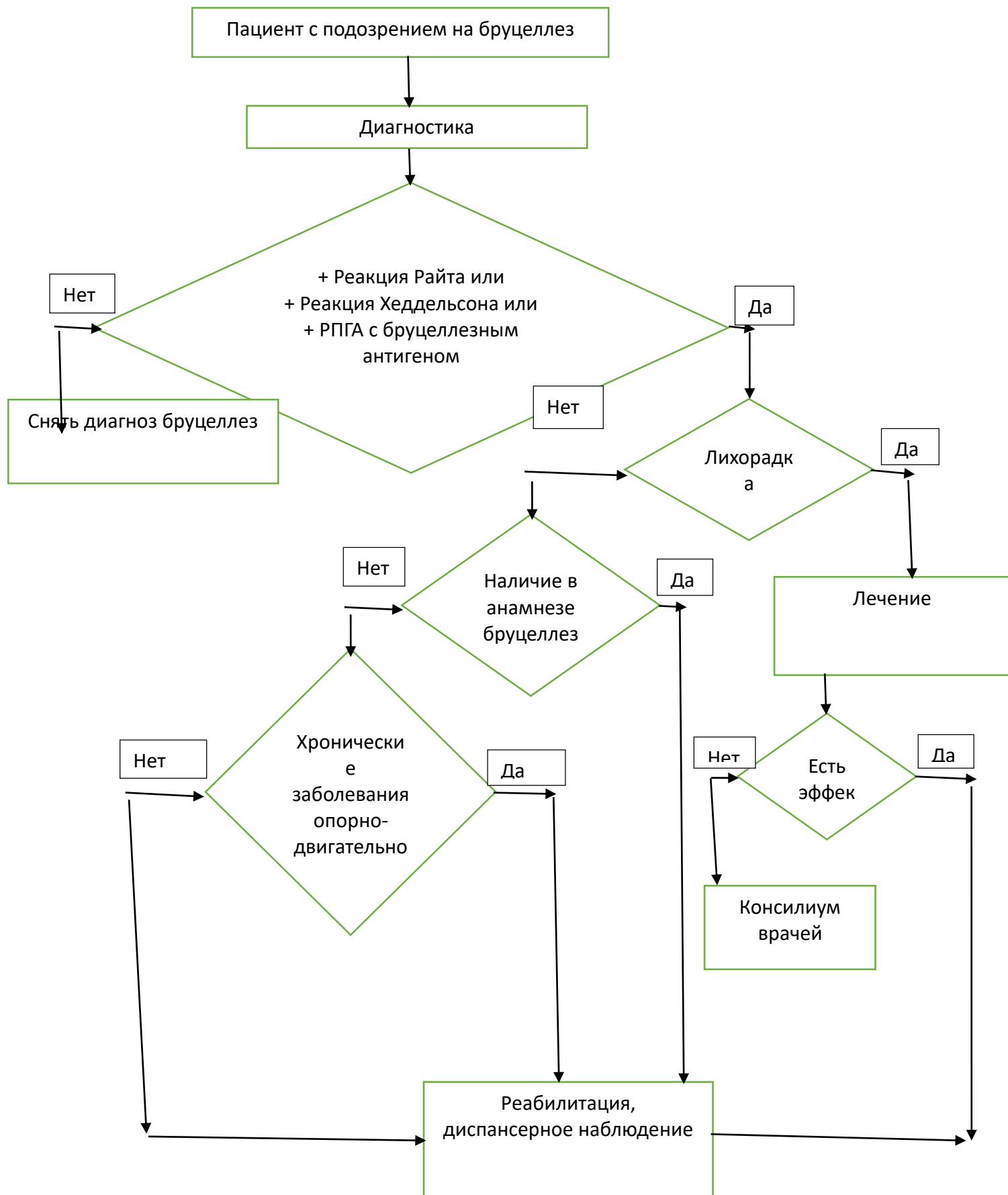
Клинические рекомендации обновляются каждые 3 года.

**Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата**

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Федеральный закон от 17 сентября 1998 г. №157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных заболеваний»
2. Федеральный закон Российской Федерации от 29 ноября 2010г. №326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации».
3. Федеральный закон от 21 ноября 2011г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
4. Приказ Минздравсоцразвития России от 9 августа 2005г. №494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям».
5. Приказ Минздравсоцразвития России от 27 декабря 2011г. №1664н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».
6. Приказ Минздравсоцразвития России от 31 января 2012г. № 69н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослым больным при инфекционных заболеваниях».
7. Приказ Минздрава России от 20 декабря 2012г. №1183н «Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников»
8. Приказ Минздрава России от 07 октября 2015г. №700н «О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование».
9. Приказ Минздрава России от 17 декабря 2015г. № 1024н «О классификации и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».
10. Приказ Минздрава России от 10 мая 2017г. №203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
11. Приказ Минздравсоцразвития России от 27.04.2012 № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний».
12. Приказ Минздрава РФ от 28.05.2001 N 176 (ред. от 15.08.2011) "О совершенствовании системы расследования и учета профессиональных заболеваний в Российской Федерации".

Приложение Б. Алгоритм ведения пациента с бруцеллезом



## Приложение В. Информация для пациентов

Среди вероятных негативных последствий бруцеллеза выделяют:

1. Эндокардит. Один из основных факторов, который приводит к смертельному исходу больных бруцеллезом. Пагубно влияет на деятельность сердечного клапана.
2. Артрит. Болезнь суставов. Воспаление от инфекции вызывает боль, отеки и снижает активность движения.
3. Заражение может коснуться и яичек, вызывая эпидидимоорхит с неприятными ощущениями в области паха и проблемами при мочеиспускании.
4. При поражении инфекцией печени и селезенки происходит их увеличение в размере, которое сопровождается болью.
5. Если бактерия задела центральную нервную систему, то возможно появление менингита и энцефалита – воспалительных процессов в мозговых оболочках. Как следствие - частичная или полная потеря зрения.
6. Если беременная женщина болеет бруцеллезом, то высок риск выкидыша, преждевременных родов, аномального развития плода.

У тех, кто переболел инфекцией, могут проявляться остаточные признаки: увеличенное потоотделение, повышенная раздражительность, болевые ощущения и деформации в суставах, для исправления которых может потребоваться хирургическое вмешательство.

В наибольшей степени ему подвержен тот сегмент населения, который тесно контактирует с животными. Среди зараженных инфекцией преобладают мужчины и женщины, но нередко болеют даже дети.

Чем опасен бруцеллез у беременных?

Если женщина заболела острым бруцеллезом, ей рекомендуется воздержаться от беременности как минимум в течение 2 – 4 месяцев после полного исчезновения всех клинических и лабораторных признаков инфекции (то есть после полного выздоровления). Дело в том, что даже при полноценном лечении сохраняется вероятность того, что определенное количество бруцелл может остаться в организме в жизнеспособном состоянии, что может привести к рецидиву (повторному обострению) заболевания через некоторое время. Если женщина заразилась бруцеллезом во время вынашивания ребенка, прогноз для плода может быть крайне неблагоприятным. В данном случае все зависит от срока беременности и выраженности клинической картины заболевания. Если заражение произошло на ранних сроках беременности, врачи могут порекомендовать женщине сделать аборт по медицинским показаниям. Объясняется это не столько высокой вероятностью инфицирования плода (которая составляет около 20 – 25%),

сколькими токсичностью антибактериальных препаратов, применяемых для лечения бруцеллеза. Если заражение произошло на поздних сроках беременности, рассматривается вариант родоразрешающей операции путем кесарева сечения. Если же срок беременности для этого слишком мал, женщину госпитализируют в специальное отделение больницы, где проводится необходимое лечение и ведется наблюдение за состоянием беременной и плода. При крайне тяжелом состоянии пациентки вопрос о преждевременном прерывании беременности решается консилиумом врачей при участии самой женщины и ее ближайших родственников. Основными осложнениями бруцеллеза у беременных являются: Спонтанный аборт – наблюдается у 20 – 30% женщин. Внутриутробная гибель плода – встречается более чем в 15% случаев. Аномалии развития плода – наблюдаются у 7 – 8% детей, матери которых перенесли бруцеллез во время беременности. Преждевременные роды – наблюдаются примерно в 15% случаев.

Может ли бруцеллез привести к инвалидности?

При своевременно начатом и адекватном лечении острого бруцеллеза все проявления заболевания бесследно исчезают через несколько недель или месяцев. В то же время, при длительном и часто рецидивирующем течении, а также при неправильно проводимом лечении (например, если пациент прерывает прием препаратов раньше установленного врачом срока) возможно развитие необратимых органических поражений многих органов и систем, что может стать причиной инвалидизации пациента.

Заразен ли больной человек?

Больной бруцеллезом человек не заразен для окружающих. Ему не требуется изоляция и отдельные предметы обихода.