Документ предоставлен [КонсультантПлюс](http://www.consultant.ru)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

БРУЦЕЛЛЕЗ У ВЗРОСЛЫХ

МКБ 10: A23

Год утверждения (частота пересмотра): 2016 (пересмотр каждые 3 года)

ID: КР564

URL

Профессиональные ассоциации

- Международная ассоциация специалистов в области инфекций

Ключевые слова

- бруцеллез

- лихорадочный синдром

- серодиагностика

- антибиотикотерапия

- кожно-аллергическая проба

- взрослые

- инфекционные болезни

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

1. Краткая информация

1.1. Определение

Бруцеллез (лихорадка мальтийская, средиземноморская, гибралтарская, кипрская, ундулирующая, тифомалярийная, болезнь Банга) - особо опасная и социально значимая инфекция, приносящая значительный экономический ущерб и обусловливающая 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 Этиология и патогенез

Возбудитель - бактерии рода Brucella.

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:

- Первая фаза - лимфогенная, соответствует инкубационному периоду заболевания. Лимфогенным путем 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, заглоточные, 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 обусловливает рецидив болезни.

- Вторая фаза - гематогенного заноса, т.е. из разрушенных макрофагов бруцелл попадают в кровь. Развиваются бактериемия и эндотоксинемия, появляется клиническая симптоматика острого бруцеллеза. 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 - экзаочаговое 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 гранулем.

- Пятая фаза - резидуального метаморфоза, соответствует исходам бруцеллезной инфекции: фиброзу, циррозу и рассасыванию специфических гранулем.

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

Возможность длительной персистенции возбудителей внутри макрофагов объясняется незавершенностью 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 бруцеллезе 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

Бруцеллез - убиквитарная инфекция; очаги болезни выявлены на всех континентах. Распространена повсеместно, особенно в Средиземноморском бассейне, Арабском заливе, Индийском субконтиненте, Мексике, Центральной и Южной Америке, Восточной Азии, Африке.

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 и более случаев на 100,000 населения, но в целом 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.

Возможна алиментарная передача (http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%90%D0%BB%D0%B8%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B0%D1%80%D0%BD%D1%8B%D0%B9\_%D0%BF%D1%83% инфекции (http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%98%D0%BD%D1%84%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F) при употреблении в пищу сырого молока (http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%BA%D0%BE) и молочных продуктов инфицированных коз (http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BE%D0%B7%D0%B0) и коров (http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0).

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 сырье (шерсть, каракулевые смушки и кожа) от коз и овец, больных бруцеллезом. 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 бруцеллезом.

Больные животные загрязняют бруцеллами почву, подстилку, корм, воду, становящиеся в свою очередь факторами, обусловливающими 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, вычесывании пуха и т.п., а также при уборке помещений и территорий, где содержат животных или обрабатывают сырье 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.

При этом для бруцеллеза 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:

- 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 бруцеллезом. В таких случаях проникновение бруцелл в организм человека происходит через кожные покровы, слизистые оболочки глаза, носа, ротовой полости. Максимальное число заболеваний бруцеллезом козье-овечьего типа приходится на весенне-летний период. При заражении бруцеллезом 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 Классификация

Клиническая классификация, предложенная В.И. Покровским (2004), основанная на общепринятой классификации Г.П. Руднева (1955):

- Острый бруцеллез - длительность заболевания до 1,5 месяцев;

- Подострый бруцеллез - длительность заболевания до 4 месяцев;

- Хронический бруцеллез - длительность заболевания более 4 месяцев. Характерны вариабельность клинических проявлений и рецидивирующее течение. Температурная реакция и другие проявления интоксикации слабо или умеренно выражены. Периоды обострений сменяют ремиссии, длительность которых может достигать 1 - 2 мес. Ухудшение состояния наблюдают при возникновении свежих очаговых процессов. Клиническая классификация хронического бруцеллеза представлена в [таблице 1](#P95).

- Резидуальный бруцеллез (клиника последствий) - характерны остаточные явления, в основном функционального характера вследствие иммуноаллергической перестройки и расстройств вегетативной нервной системы. Тяжелые последствия бруцеллеза могут быть связаны с развитием необратимых фибрознорубцовых изменений с вовлечением нервных стволов, сплетений и корешков, что провоцирует появление разнообразных неврологических симптомов.

Классификация острого бруцеллеза по степени тяжести:

- легкое течение;

- среднетяжелое течение;

- тяжелое течение.

Критерии оценки степени тяжести течения острого бруцеллеза размещены в [приложении Г1](#P546).

Таблица 1. Клиническая классификация хронического бруцеллеза (Руднев Г.П., 1955)

|  |  |
| --- | --- |
| I. Висцеральная форма | Сердечно-сосудистая,легочная,гепатолиенальная, |
| II. Костно-суставная или локомоторная форма | Поражение суставов,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 + маляриябруцеллез + туберкулез,бруцеллез + сифилис и др. |

В практической работе врачи, при установлении диагноза, должны руководствоваться Международной классификацией болезней (МКБ-10).

1.5 Кодирование по МКБ-10

Бруцеллез (A23)

A23.0. Бруцеллез, вызванный Brucella melitensis

A23.1. Бруцеллез, вызванный Brucella abortus

A23.2. Бруцеллез, вызванный Brucella suis

A23.3. Бруцеллез, вызванный Brucella canis

A23.8. Другие формы бруцеллеза

A23.9. Бруцеллез неуточненный

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендовано осмотр пациента с подозрением на бруцеллез врачом-инфекционистом.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4).

- При опросе рекомендуется обратить внимание на наличие фебрильной лихорадки, продолжающейся от нескольких дней до 3 - 4 недель [[8](#P379), [21](#P392), [24](#P395)].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4).

- При опросе пациентов рекомендовано обратить внимание на частые боли в различных суставах [[38](#P409), [39](#P410)].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4).

- Рекомендовано обратить внимание на умеренно выраженные явления интоксикации на фоне фебрильной лихорадки [[31](#P402), [57](#P428)].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4).

- Рекомендовано целенаправленно выяснять данные эпидемиологического анамнеза, уточнять факт пребывания пациента в эндемичном очаге бруцеллеза [[1](#P372), [10](#P381), [59](#P430)];

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств - 3).

- Рекомендовано целенаправленно выяснять, был ли контакт с крупным и мелким рогатым скотом: участие в окотной компании, стрижке, отеле скота, уборке и уходе за животными [[6](#P377), [41](#P412)];

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств - 2b).

- Рекомендовано выяснить, употреблял ли пациент сырое молоко и молочные продукты [[38](#P409), [65](#P436)].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств - 2b).

2.2. Физикальное обследование

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: поднимание рук в стороны, вверх, вперед, сгибание, разгибание рук в локтевых суставах, движения в лучезапястных суставах, движения пальцев. Оценивается объем движений в нижних конечностях (лежа): поднимание вверх выпрямленной ноги, поочередно, приведение, отведение бедра, сгибание, разгибание в коленных суставах, движения в голеностопных суставах: тыльное, подошвенное сгибание. Исследуется объем активных, пассивных движений.

- При осмотре больного рекомендовано обратить внимание на влажность кожных покровов и выраженную потливость по ночам [[20](#P391), [25](#P396), [30](#P401)].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4).

- При пальпации живота рекомендуется обратить внимание на увеличение печени и селезенки [[19](#P390), [65](#P436)].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4).

2.3. Лабораторная диагностика

- Рекомендуется проведение развернутого общего анализа крови [[8](#P379), [16](#P387)].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4).

- Рекомендовано выполнить биохимический анализ крови (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, общий белок, альбумин, антистрептолизин - O, мочевая кислота, ревматоидный фактор, C-реактивный белок

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4).

- Бактериологический метод рекомендуется проводить пациентам с клиническими симптомами бруцеллеза для определения типа возбудителя для эпидемиологических целей и мониторирования чувствительности бактерии к антимикробным средствам [[35](#P406), [36](#P407), [37](#P408)].

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств - 1b).

Комментарии: 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).

- При проведении эпидобследования населения в очагах рекомендуется: реакция агглютинации - пластинчатая (Хеддльсона), РПГА, ИФА, кожно-аллергическая проба Бюрне [[16](#P387), [6](#P377)].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 3).

- Для диагностики острого и подострого бруцеллеза проводят реакцию агглютинации и РПГА. В случаях отрицательного результата используют реакцию Кумбса. Может быть использована ИФА [[20](#P391), [22](#P393)].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 3).

- Для диагностики хронического бруцеллеза и при проведении диспансерного наблюдения за переболевшими бруцеллезом рекомендуется реакция Кумбса, ИФА и аллергические тесты [[24](#P395), [57](#P428)].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4).

- Рекомендовано мониторирование 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 [[22](#P393), [57](#P428)].

Уровень убедительности рекомендаций C (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 обусловливает 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 Бюрне при подозрении у пациента острого бруцеллеза.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарии. Внутрикожная аллергическая проба основана на способности организма, сенсибилизированного 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.

- Рекомендуется обследование на ПЦР при подозрении у пациента хронического бруцеллеза, при наличии у него клинических проявлений [[16]](#P387).

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств - 2в).

Комментарии. Установлено, что при диагностике бруцеллезной инфекции у людей ПЦР позволяет регистрировать активность инфекционного процесса при большой давности заболевания (60 мес и более). Оценку результатов ПЦР следует проводить с учетом того, что специфический праймер для проведения этой реакции является родовым и выявляет ДНК всех видов бруцелл. В эпидемиологической практике широкое использование ПЦР ограничено вероятностью выявления ДНК бруцелл у лиц без клинических проявлений, имеющих контакт не только с полевыми, но и с живыми вакцинными штаммами, применяемыми для иммунопрофилактики бруцеллеза животных. 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 О:9, Y. pestis EV, S. typhimurium).

2.4. Инструментальная диагностика

- Рекомендовано проведение рентгенографии суставов и позвоночника у пациентов с клиническими симптомами бруцеллеза.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4).

- Рекомендуется проведение ультразвукового исследования печени и селезенки у пациентов с клинической симптоматикой бруцеллеза [[19]](#P390).

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4).

2.5. Дифференциальный диагноз бруцеллеза с другими природно-очаговыми инфекциями

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 °C, хотя при некоторых болезнях (лимфогранулематоз, туберкулез) самочувствие также может оставаться удовлетворительным при высокой температуре. При этих болезнях имеются характерные органные поражения - значительное увеличение какой-либо группы лимфатических узлов, изменения легких. Далее, при острой форме бруцеллеза нет очаговых органных 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, псориатические 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).

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

Лечение больных бруцеллезом представляет собой серьезную проблему. В ее основе лежит полиморфизм клинических форм заболевания, многообразие определяющих их механизмов, что требует строгой индивидуализации терапии.

- При наличии активного острого, подострого инфекционного процесса, хронического бруцеллеза в стадии суб- и декомпенсации, сопровождающегося свободной циркуляцией возбудителя в кровеносном русле, рекомендовано назначение антибактериальных средств [[35](#P406), [36](#P407), [51](#P422), [61](#P432), [64](#P435)].

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств - 1a).

Комментарии. Недостатком этого способа является слабый эффект при применении антибиотиков с низкой способностью проникать внутрь клетки и с развивающейся резистентностью бруцелл к ним.

- Для лечения больных острым бруцеллезом рекомендовано применять рифампицин в дозе 600 - 900 мг и доксициклин 200 мг ежедневно на протяжении как минимум 6 недель [[18](#P389), [25](#P396), [32](#P403), [45](#P416), [63](#P434)].

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств - 1a).

Комментарии. Пролонгированная терапия, базирующаяся на использовании по крайней мере двух антибиотиков, используется из-за трудностей в эрадикации возбудителя, его локализации в ретикулоэндотелиальной системе и необходимости в адекватной пенетрации в фагоциты.

- Рекомендовано использовать следующие схемы для лечения острого, подострого и хронического бруцеллеза с клиническими проявлениями: тетрациклин и аминогликозиды, или тетрациклин и рифампицин, или ко-тримоксазол, или хлорамфеникол и аминогликозиды, или тетрациклин и фторхинолоны [[3](#P374), [33](#P404), [34](#P405), [40](#P411), [42](#P413), [43](#P414), [44](#P415)].

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств - 1в).

- Не рекомендовано проводить монотерапию антибактериальными препаратами [[37](#P408), [46](#P417), [47](#P418), [54](#P425), [60](#P431)].

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств - 1в).

- Не рекомендовано при бруцеллезе сокращать длительность лечения антибиотиками менее 30 дней [[48](#P419), [55](#P426), [56](#P427), [62](#P433), [63](#P434)].

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств - 2a).

Комментарии. Проведение монотерапии антибиотиками и использование антибиотиков менее 30 дней, делают рецидив более вероятным, чем при сочетании 2-х и более антибиотиков и длительном (не менее 6 недель) курс терапии. Продолжительность лечения должна определяться клиническими проявлениями, наличием осложнений.

- Для лечения острого, подострого и хронического бруцеллеза рекомендовано применение нескольких курсов антибиотикотерапии со сменой комбинаций препаратов общей длительностью 6 недель без перерывов после смены антибактериальной схемы и длительностью применения одной схемы не менее 2-х недель [[49](#P420), [50](#P421), [52](#P423), [53](#P424), [58](#P429)].

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств - 2a).

- В лечении больных острым бруцеллезом в периоде реконвалесценции и хроническим бруцеллезом в фазе ремиссии рекомендуется использование иммунокорректоров: тимогексин, левамизол, препараты тимуса (тимуса экстракт, альфа-глутамил-триптофан), глюкозаминилмурамилдипептид, аминодигидрофталазиндион натрия, интерлейкин-2 и др. [[11](#P382), [20](#P391), [23](#P394), [26](#P397), [29](#P400)].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 3).

- Наряду с этим рекомендуются способы лечения больных хроническим бруцеллезом с включением препаратов интерферона, его индукторов, а также комбинаций интерферонов и их индукторов [[7](#P378), [12](#P383), [14](#P385), [17](#P388), [25](#P396)].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств - 2в).

- В комплексном лечении бруцеллеза рекомендовано использовать нестероидных противовоспалительных средств [[4](#P375), [9](#P380)].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 3).

- С дезинтоксикационной целью в комплексном лечении бруцеллеза рекомендуется применение глюкозосолевых растворов.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 3).

- С антиоксидантной и нейропротективной целью рекомендовано использование витаминов группы B и витамина C в комплексном лечении бруцеллеза.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4).

- При среднетяжелой и тяжелой формах острого бруцеллеза, при выраженном болевом синдроме, неврологических осложнениях острого и хронического бруцеллеза рекомендовано применение глюкокортикостероидов короткими курсами.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4).

- В комплексном лечении бруцеллеза рекомендовано использование немедикаментозных физиотерапевтических методов [[2](#P373), [5](#P376), [13](#P384), [15](#P386), [27](#P398), [28](#P399)].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 3).

4. Реабилитация

Основные принципы реабилитации:

- Реабилитационные мероприятия рекомендовано начинать уже в периоде разгара или в периоде ранней реконвалесценции.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4).

- Рекомендовано проводить консультации невролога, уролога, гинеколога, хирурга при показаниях у пациентов с острым и хроническим бруцеллезом.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4).

- Рекомендовано включить в план реабилитации лечебно-физкультурный комплекса с постепенным возрастанием дозированных физических нагрузок.

Уровень убедительности рекомендаций C (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).

5. Профилактика

- Рекомендованы постановка на диспансерный учет всех пациентов, перенесших бруцеллез, независимо от клинической формы, и наблюдение в течение 3 лет.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4).

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

Первичная профилактика.

- Рекомендовано проведение вакцинации людей из профессиональных групп риска при угрозе заражения возбудителем козье-овечьего вида в связи с распространением бруцеллеза среди овец и коз, а также миграцией бруцелл этого вида на крупный рогатый скот или другой вид животных.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 3).

- При обследовании населения перед профилактической вакцинацией рекомендуется: пластинчатая реакция агглютинации (Хеддльсона) или ИФА и кожно-аллергическая проба Бюрне или реакция лизиса эритроцитов [[22](#P393), [17](#P388)].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4).

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

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 3).

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.

- Рекомендовано вакцинировать работников бактериологических лабораторий, работающих с живыми культурами бруцелл и с зараженными животными.

- Не рекомендовано проводить вакцинацию лицам моложе 18 лет, беременным и кормящим женщинам, а также имеющим противопоказания по состоянию здоровья.

- Рекомендовано к работе с инфицированными животными или сырьем от них допускать вакцинированных не ранее чем через 1 месяц после прививок с учетом развития у них иммунитета достаточной напряженности.

Комментарий. 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).

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

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4).

Диспансерные профилактические осмотры профессиональных контингентов

- 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 (ссылка на исследования)

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств - 3).

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.

Уровень убедительности рекомендаций C (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.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 4). 3%%

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

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.

Обоснование и формулировка диагноза

При формулировке диагноза "Бруцеллез" учитывают особенности клинического течения заболевания (клиническая форма, степень тяжести, течение заболевания) и приводят его обоснование.

При наличии осложнений и сопутствующих заболеваний запись делается отдельной строкой:

- Осложнение

- Сопутствующее заболевание

При обосновании диагноза следует указать эпидемиологические, клинические, лабораторные, инструментальные данные на основании которых подтвержден диагноз бруцеллеза.

Критерии оценки качества медицинской помощи

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| N | Критерий | Уровень достоверности доказательств | Уровень убедительности рекомендаций |
|  | Этап постановки диагноза |  |  |
| 1 | Выполнен осмотр врачом-инфекционистом | 4 | C |
| 2 | Собран эпидемиологический анамнез | 3 | 2в |
| 3 | Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый | 4 | C |
| 4 | Выполнен анализ крови биохимический (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, общий белок, альбумин, АСЛО, мочевая кислота, ревматоидный фактор, C-реактивный белок) | 4 | C |
| 5 | Выполнено определение специфических антител к антигенам Brucella в крови методом гемагглютинации, непрямой гемагглютинации, иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции | 3 | C |
| 6 | Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) или компьютерная томография органов брюшной полости или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости | 3 | C |
| 7 | Выполнено рентгенологическое исследование суставов и позвоночника (при наличии медицинских показаний) | 3 | C |
|  | Этап терапии |  |  |
| 8 | Проведена инфузионная дезинтоксикационная терапия (при отсутствии медицинских противопоказаний) | 4 | C |
| 9 | Проведено комбинированное лечение 2-мя и более антибактериальными лекарственными препаратами с учетом чувствительности Brucella в течение не менее 6 недель | 1a | A |
| 10 | 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 |
| 11 | Проведена иммуномодулирующая терапия | 3 | C |
| 12 | Проведена витаминотерапия | 3 | C |
| 13 | Проведено физиотерапевтическое лечение | 3 | C |
|  | Этап контроля качества терапии |  |  |
| 14 | Достигнута стойкая нормализация температуры на момент выписки из стационара | 3 | C |
| 15 | Достигнуто улучшение или купированы симптомы интоксикации на момент выписки из стационара | 3 | C |
| 16 | Достигнуто улучшение или купированы симптомы органных нарушений опорно-двигательной системы и/или нервной системы и/или половой системы на момент выписки из стационара | 3 | C |

Список литературы

1. Бруцеллез в РФ в 2001 - 2005 годах: Информационный бюллетень. - Москва, 2007. 12 с.

2. 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.

3. Глыбочко П.В., Евдокимов А.В., Ляпина Е.П., Шульдяков А.А., Понукалин А.Н., Блюмберг Б.И., Седова Л.Н. Совершенствование комплексной терапии больных с патологией органов мошонки, сформировавшейся на фоне хронической бруцеллезной инфекции//Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, N 2. С. 165 - 170.

4. Горькова Н.С., Липнягова С.В., Миноранская Е.И., Клеменков С.В. Использование НПВС в сочетании с пелоидотерапией в лечении хронического бруцеллеза//Здоровье и образование в XXI веке: Тез. докл. IV междунар. науч.-практ. конф. М., 2003. - С 116.

5. 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

6. Желудков М.М. Бруцеллез в России: современная эпидемиология и лабораторная диагностика: дисс. ... доктора медицинских наук: 14.00.30. - Москва, 2009. - 263 с.

7. Журина Е.В. Препараты интерферона в комплексном лечении больных бруцеллезом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Алматы, 1993. - 21 с.

8. 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.

9. Каратеев Д.Е. Нестероидные противовоспалительные препараты в терапии остеоартроза//Русский медицинский журнал. - 1997. - Т. 5, N 15. - С. 962 - 965.

10. 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", N 4, 2012, стр. 28 - 33

11. Курманова Г.М. и др. Ронколейкин в лечении больных хроническим декомпенсированным бруцеллезом.//Медицинская иммунология, 2003. - Т. 5. - N 3 - 4. - С. 455 - 456

12. Курманова К.Б., Салтыков В.Г., Аскетов Р.Ж. Опыт применения реаферона в комплексном лечении больных бруцеллезом.//Терап. архив. - 1989. - N 2. - С. 119 - 120

13. Ляпина 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 бруцеллезом//Известия Самарского научного центра Российской академии наук. - 2010. - Т. 12. - N 1 (7). - С. 1762 - 1764.

14. Ляпина Е.П., Шульдяков А.А., Кожевникова Г.Г. Циклоферон в комплексном лечении больных хроническим бруцеллезом.//Врач: ежемес. н.-практич. и публицистич. журн. - 2006. - N 12. - С. 35 - 38;

15. 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. N 6 с. 337 - 339.

16. Методические указания. "Профилактика и лабораторная диагностика бруцеллеза людей" МУ 3.1.7.1189-03 МЗ РФ, М. - 2003. 58 с.

17. Мололкина О.Н. Клинико-иммунологические параллели у больных хроническим бруцеллезом на фоне комплексного лечения с использованием циклоферона: автореф. дис. канд. мед. наук. - Саратов, 2006. - 26 с.;

18. 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 (http://rudocs.exdat.com/docs/index-134962.html) (дата обращения 17.01.2014 г.).

19. 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.

20. Нурпейсова А.Х. Клинико-лабораторные критерии диагностики и эффективности терапии хронического бурцеллеза: дис. ... канд. мед. наук: Санкт-Петербург, 2009. - 171 с.

21. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И. и др. Инфекционные болезни и эпидемиология. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2003. - 816 с.

22. Профилактика бруцеллеза. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.7.2613-10, утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 26.04.2010 г. N 39

23. Решетников А.А., Шульдяков А.А., Андронов Е.В., Ляпина Е.П. Подходы к лечению хронического неактивного бруцеллеза на основе оценки состояния агрегации тромбоцитов и реологических свойств крови//Фундаментальные исследования. - 2011. - N 10 (часть 2). - С. 370 - 374

24. Сергеева И.В. Ошибки в диагностике хронического бруцеллеза//Современные проблемы науки и образования. - 2013. - N 4; URL: www.science-education.ru/110-9838 (http://www.science-education.ru/110-9838) (дата обращения: 17.01.2014).

25. 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.

26. Таран И.Ф., Швецова Н.М., Сафронова В.М. Влияние иммуномодуляторов на развитие инфекционного и вакцинального процессов, а также на эффективность лечебных препаратов при бруцеллезе. ЖМЭИ. - 1993. - N 6. - С. 88 - 89.

27. Федосеев М.А. Клинико-иммунологическая эффективность лазеротерапии при хроническом бруцеллезе/Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Москва, 1997. - С. 22

28. Хунданов Л., Марченко В. Микроволновая рефлексотерапия при хроническом бруцеллезе//Врач. - 1993. - N 3. - С. 53 - 55;

29. Царфис П.Г., Решетова Г.Г. Иммунокоррекция у больных хроническим бруцеллезом на санаторно-курортном этапе лечения//Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 1990. - N 1. - С. 3235.

30. Шульдяков А.А, Ляпина Е.П. Спирин В.Ф. Хронический бруцеллез./Palmarium Academic Publishing ist ein Imprint der. Deutschland, 2012. - 168 c.

31. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. - М.: Медицина, 2007. - 1032 с.

32. Agalar C., Usubutun S., Turkyilmaz R. Ciprofloxacin and rifampicin versus doxycycline and rifampicin in the treatment of brucellosis. Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis. 1999 Aug; 18(8): 535-8.

33. Alp E., Koc R.K., Durak A.C. et al. Doxycycline plus streptomycin versus ciprofloxacin plus rifampicin in spinal brucellosis [ISRCTN31053647]. BMC Infect Dis 2006; 6: 72. (http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-brucellosis/abstract/92)

34. Al-Sibai, M.B. et al. Efficacy of ciprofloxacin for treatment of Brucella melitensis infection. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 36(1): 150-2, 1992

35. Arisa et al. Comparative trial of rifampicin - doxycycline versus tetracycline - streptomycin in the therapy of human brucellosis. Antimicrobial Agents Chemotherapy. 28: 548 - 551.

36. 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.

37. 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. е 317. р. 1872 - 1878

38. Corbel M (2006) Brucellosis in Humans and Animals: FAO, OIE, WHO. Available: http://www.who.int/csr/resources/publications/Brucellosis.pdf (http://www.who.int/csr/resources/publications/Brucellosis.pdf) (Дата обращения - январь 2014 г.)

39. Corbel M.J. Brucellosis: an overview. (First International Conference on Emerrging Zoonoses). Emerg. Infect. dis. [serial online] 1997; 3(2).

40. Doganay M, Aygen B: Use of Ciprofloxacin in treatment of brucellosis. Eur Journal of Clin Microbiol & Infect Dis 1992, 11: 74 - 75.

41. Doyle, T.J., Bryan, R.T. Infectious diseases morbidity in the U.S. region bordering Mexico, 1990 - 1998. Journal of Infectious Disease, 2000, 182(5), 1503 - 1510.

42. Duisenova A.K. et al. Ciprofloxacin in the treatment of patient with brucellosis, Antibiot. Khimioter. 2002; 47(10): 3 - 7.

43. Falagas ME, Bliziotis IA. Quinolones for treatment of human brucellosis: critical review of the evidence from microbiological and clinical studies. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 22 - 33. (http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-brucellosis/abstract/83)

44. Hasanjani Roushan M.R., Mohraz M, Hajiahmadi M, Ramzani A, Akbar Valayati A (2006) Efficacy of gentamicin plus doxycycline versus streptomycin plus doxycycline in the treatment of brucellosis in humans. Clin Infect Dis 42: 1075 - 1080.

45. Hasanjani Roushan MR, Soleimani Amiri MJ, Janmohammadi N, Sadeghi Hadad M, Javanian M, et al. (2010) Comparison of the efficacy of gentamicin for 5 days plus doxycycline for 8 weeks versus streptomycin for 2 weeks plus doxycycline for 45 days in the treatment of human brucellosis: a randomized clinical trial. J Antimicrob Chemother 65: 1028 - 1035.

46. 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

47. Lang R, Raz R, Sacks T, Shapiro M. Ciprofloxacin failure in acute infections due to Brucella melitensis. J Antimicrob Chemother. 1990 Dec; 26(6): 841-6

48. Lang R, Raz R, Sacks T, Shapiro M: Failure of prolonged treatment with ciprofloxacin in acute brucellosis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1990, 6: 841-46.

49. Lang, R et al. Quinolones for the treatment of brucellosis. J. Antimicrobial Chemotherapy 1992: 29: 357 - 363.

50. Lopez-Merino A, Contreras-Rodriguez A, Migranas-Ortiz R, et al. Susceptibility of Mexican brucella isolates to moxifloxacin, ciprofloxacin and other antimicrobials used in human brucellosis. Scand J Infect Dis. 2004; 36(9): 636-8.

51. Montejo, J. M et al. Open, randomised therapeutic trial of six antimicrobial regiments in the treatment of human brucellosis. CID 1993; 16: 671: - 6.

52. Oguz Karabay, Irfan Sencan, Derya Kayas, Idris Gahin. Ofloxacin plus Rifampicin versus Doxycycline plus Rifampicin in the treatment of brucellosis: a randomized clinical trial. BMC Infectious Diseases 2004, 4: 18 doi: 10.1186/1471-2334-4-18

53. Pappas G, Seitaridis S, Akritidis N, Tsianos E (2004) Treatment of brucella spondylitis: lessons from an impossible meta-analysis and initial report of efficacy of a fluoroquinolone-containing regimen. Int J Antimicrob Agents 24: 502 - 507.

54. Ranjbar M, Keramat F, Mamani M, Rostami Kia A, Khalilian F, et al. (2007) Comparison between doxycycline-rifampin - amikacin and doxyxycline-rifampin regimens in the treatment of brucelosis. Int J Infect Dis 11: 152 - 156.

55. Roushan MR, Mohraz M, Janmohammadi N, Hajiahmadi M. Efficacy of cotrimoxazole and rifampin for 6 or 8 weeks of therapy in childhood brucellosis. Pediatr Infect Dis J 2006; 25: 544. (http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-brucellosis/abstract/114)

56. Saltoglu N, Tasova Y, Inal SA, Seki T, Aksu HS: Efficacy of rifampicin plus doxycycline versus rifampicin plus quinolone in the treatment of brucellosis. Saudi Med J 2002, 23: 921-4

57. Shamelian,S.O. Diagnosis and treatment of brucellosis. Neth. J. Med. 2000 May; 56(5): 198 - 200

58. Skalsky K, Yahav D, Bishara J, Pitlik S, Leibovici L, et al. (2008) Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ 336(7646): 701 - 704.

59. Solera J, Martinez-Alfaro E, Espinosa A: Recognition and optimum treatment of brucellosis. Drugs 1997, 53: 245 - 56.

60. Solera J. Martinez - Alfaro E. Saez L. Meta-analysis of the efficacy of the combination of rifampicin and doxycyclin in the treatment of human brucellosis. Medicina clinica. 102 (19): 731-8, 1994, May 21.

61. Solera J. Treatment of human brucellosis. J Med Liban 2000; 48: 255. (http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-brucellosis/abstract/73)

62. Solera J., et al. Treatment of human brucellosis with Doxycycline and Gentamycin. Antimicrobial agents and Chemotherapy, 1997; 41 (1): 80 - 84.

63. Solera J; Rodriges - Zapata M; Geijo P; Largo J; Paulino J; Saez l; Martines - Alfaro E; Sanches L; Sepulveda MA. Doxycycline - rifampin versus doxycycline - streptomycin in treatment of human brucellosis due to Brucella melitensis. Antimicrobial agents and Chemotherapy, 1995, Sep., 39, 9, 2061-7.

64. Solus Garcra del Pozo JuMn, Solera Javier. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials in the Treatment of Human Brucellosis. PLoS ONE, February 2012. Volume 7. Issue 2. e32090, DOI: 10.1371/journal.pone.0032090

65. Zheludkov M.M., Tsirelson l.E., Kulakov Y.K. Human brucellosis in Russia./Mat. Intern. Confer. Brucellosis 2008, UK. - London. - 2008. - P. 125

Приложение А1

СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

1. Ахмедов Дж. Р. Заведующий кафедрой инфекционных болезней им. Г.П. Руднева ФГБОУ ВО ДГМА МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор.

2. Иванова М.Р. Главный внештатный специалист по инфекционным болезням СКФО Минздрава РФ, доктор медицинских наук, главный врач ГБУЗ "ЦПБ СПИД и ИЗ" Минздрава КБР.

3. Магомедова С.А. Доцент кафедры инфекционных болезней ФПК и ППС ФГБОУ ВО ДГМА МЗ РФ, кандидат медицинских наук.

4. Тагирбекова А.Р. Доцент кафедры инфекционных болезней им. Г.П. Руднева ФГБОУ ВО ДГМА МЗ РФ, кандидат медицинских наук.

5. Шестакова И.В. Главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава РФ, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО "МГМСУ им. А.И. Евдокимова" Минздрава России.

Все члены рабочей группы являются членами Международной ассоциации специалистов в области инфекций.

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2

МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Целевая аудитория клинических рекомендаций:

1. Врачи - инфекционисты;

2. Врачи общей практики (семейные врачи);

3. 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.

Таблица П1 - Уровни достоверности доказательности

|  |  |
| --- | --- |
| Уровень достоверности | Тип данных |
| 1a | Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) |
| 1b | Хотя бы одно РКИ |
| 2a | Хотя бы одно хорошо выполненное контролируемое исследование без рандомизации |
| 2b | Хотя бы одно хорошо выполненное квазиэкспериментальное исследование |
| 3 | Хорошо выполненные не экспериментальные исследования: сравнительные, корреляционные или "случай-контроль" |
| 4 | Экспертное консенсусное мнение либо клинический опыт признанного авторитета |

Таблица П1 - Уровни убедительности рекомендаций

|  |  |
| --- | --- |
| Уровень убедительности | Основание рекомендации |
| A | Основана на клинических исследованиях хорошего качества, по своей тематике непосредственно применимых к данной специфической рекомендации, включающих по меньшей мере одно РКИ |
| B | Основана на результатах клинических исследований хорошего дизайна, но без рандомизации |
| C | Составлена при отсутствии клинических исследований хорошего качества, непосредственно применимых к данной рекомендации |

Порядок обновления клинических рекомендаций

Клинические рекомендации обновляются каждые 3 года.

Приложение А3

СВЯЗАННЫЕ ДОКУМЕНТЫ

Приказ Минздравсоцразвития России от 31 января 2012 г. N 69н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослым больным при инфекционных заболеваниях".

КР400. Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи (http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/708)

Приложение Б

АЛГОРИТМЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА

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 бруцеллезом, 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%), сколько 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 участи 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.

Приложение Г

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 cTnI;

- умеренным снижением функционального состояния ТДЗ АОС;

- угнетением иммунной системы: уменьшением содержания T- и B-лимфоцитов, изменением параметров МФС (ФАЛ, ФЧ, БАС, КФА, КАФМ, КФАК, КФМ);

- изменением содержания провоспалительных цитокинов (, , 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 cTnI;

- 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 T- и B-лимфоцитов, изменения параметров МФС (ФАЛ, ФЧ, БАС, КФА, КАФМ, КФАК, КФМ);

- значимое изменение содержания провоспалительных цитокинов , , ИЛ6.

