

Некоммерческое партнерство
«Национальное научное общество инфекционистов»

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

БРУЦЕЛЛЕЗ У ВЗРОСЛЫХ

*Утверждены решением
Пленума правления Национального научного
общества инфекционистов
30 октября 2014 года*

2014

«Бруцеллез у взрослых»

Клинические рекомендации

Рассмотрены и рекомендованы к утверждению Профильной комиссией Минздрава России по специальности "инфекционные болезни" на заседании 25 марта 2014 года и 8 октября 2014 года

Члены Профильной комиссии:

Шестакова И.В. (г. Москва), Малышев Н.А. (г. Москва), Лебедев В.В. (Южный Федеральный округ), Сологуб Т.В. (Северо-Западный федеральный округ), Агафонов В.М. (Архангельская область), Авдеева М.Г. (г. Краснодар), Александров И.В. (Новгородская область), Альбогачиева Э.И. (Республика Ингушетия), Амбалов Ю.М. (г. Ростов-на-Дону), Аршба Т.Е. (Астраханская область), Афиногенова Л.А. (Республика Бурятия), Баташева И.И. (Ростовская область), Беляева Н.М. (г. Москва), Берова Р.М. (Республика Кабардино-Балкария), Блохина Н.П. (г. Москва), Бородкина О.Д. (Кемеровская область), Валишин Д.А. (Республика Башкортостан), Веселова Е.В. (Забайкальский край), Волчкова Е.В. (г. Москва), Городин В.Н. (Краснодарский край), Давудова И.В. (Камчатский край), Дагаева Р.М. (Чеченская Республика), Девянин О.А. (Курская область), Дегтярева А.А. (Республика Крым), Дьяченко И.И. (Удмуртская Республика), Емельянова О.Н. (Еврейская автономная область), Ермолова Л.А. (г. Ростов-на-Дону), Ефимов С.В. (Чувашская Республика), Жаров М.А. (г. Майкоп), Жданов К.В. (г. Санкт-Петербург), Збровская Н.М. (Республика Карелия), Зиньковская С.В. (Чукотский автономный округ), Зубаров П.Г. (Нижегородская область), Иванов И.Б. (Калининградская область), Иванова М.Р. (Республика Кабардино-Балкария), Имкенова Л.Н. (Республика Калмыкия), Иоанниди Е.А. (Волгоградская область), Каримов И.З. (Республика Крым, г. Симферополь), Катков В.В. (Республика Коми), Катаныхова Л.Л. (Ханты-Мансийский автономный округ - Югра), Катырин В.И. (Орловская область), Кашуба Э.А. (Уральский Федеральный округ), Киселева Л.М. (г. Ульяновск), Ковширина Ю.В. (Томская область), Кожевникова Г.М. (г. Москва), Козлова В.И. (Рязанская область), Корочкина О.В. (Приволжский федеральный округ), Коссобудский М.Ю. (Мурманская область), Кравченко И.Э. (Республика Татарстан), Кузнецова А.В. (Хабаровский край), Кузьменко Е.В. (Магаданская область), Куприянова А.В. (г. Севастополь), Кушакова Т.А. (Республика Марий Эл), Латышева И.Б. (Ленинградская область), Малеев В.В. (г. Москва), Мануева Я.Н. (Тверская область), Мартынов В.А. (г. Рязань), Масалев В.В. (Пермский край), Мельцова И.Д. (Республика Карачаево-Черкессия), Микушева Е.А. (Ненецкий автономный округ), Миронова Н.И. (Саратовская область), Михеева Р.Л. (Белгородская область), Молочный В.П. (Дальневосточный Федеральный округ), Монастырский А.А. (Воронежская область), Морозов Е.Н. (г. Москва), Намитков Х.А. (Республика Адыгея), Наумова Л.М. (г. Пермь), Никифоров В.В. (г. Москва), Нурмухаметова Е.А. (г. Москва), Орлов М.Д. (Тюменская область), Отараева Б.И. (г. Владикавказ), Павелкина В.Ф. (Республика Мордовия), Пантюхова Р.А. (Тульская область), Платко Г.П. (Республика Хакасия), Подгорочная Т.Н. (Вологодская область), Позднякова Л.Л. (Новосибирская область), Притулина Ю.Г. (г. Воронеж), Прусс В.Ф. (Оренбургская область), Пшеничная Н.Ю. (г. Ростов-на-Дону), Рау Н.Ю. (Республика Алтай), Рахманова А.Г. (г. Санкт-Петербург), Савинова Г.А. (Ульяновская область), Сагалова О.И. (Челябинская область), Санникова И.В. (Ставропольский край), Сарыглар А.А. (Республика Тыва), Сафонов А.Д. (Омская область), Сивачева И.Л. (Псковская область), Симакова А.И. (Приморский край), Ситников И.Г. (г. Ярославль), Слепцова С.С. (Республика Саха (Якутия), Суздальцев А.А. (Самарская область), Таланова Н.М. (Костромская область), Тихомолова Е.Г. (Кировская область), Тихонова Е.П. (Красноярский край), Тихонова Н.Н. (Республика Саха (Якутия), Томилка Г.С. (Хабаровский край), Трагира И.Н. (Брянская область), Тхакушинова Н.Х. (Краснодарский край), Федорищев В.В. (Ямало-Ненецкий автономный округ), Фомина Т.В. (Курганская область), Хабудаев В.А. (Иркутская область), Чернова Т.Ф. (Пензенская об-

ласть), Чесноков А.Т. (Липецкая область), Шевченко В.В. (Алтайский край), Шипилов М.В. (Смоленская область), Шошин А.А. (Ярославская область), Штундер И.П. (Калужская область), Эсауленко Е.В. (г. Санкт-Петербург), Ющук Н.Д. (г. Москва), Якушева Г.М. (Сахалинская область).

Утверждены решением Пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30 октября 2014 года.

Члены Правления Некоммерческого партнерства "Национальное научное общество инфекционистов":

Покровский В.И., Аитов К.А., Покровский В.В., Волжанин В.М., Беляева Н.М., Шестакова И.В., Анохин В.А., Сологуб Т.В., Кожевникова Г. М., Лебедев В.В., Ситников И.Г., Малышев Н.А., Горелов А.В., Учайкин В.Ф.

Приглашенные лица: Усенко Д.В., Феклисова Л.В., Мартынов В.А.

Предисловие

Разработан:	ФГБУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» МЗ РФ
Внесен:	ФГБУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» МЗ РФ
Принят и введен в действие:	Утвержден на заседании Пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30 октября 2014 года
Введен впервые:	2015 г.
Отредактирован:	

Код протокола

91500.	11.	A23	01	-	2014	

91500.	Код отрасли здравоохранения по ОКОНХ
11	Группа нормативных документов в системе стандартизации в отрасли, согласно «Основным положениям стандартизации здравоохранения»
A23	Код класса протокола для нозологических форм (синдромов) принимает значение от A00.0 до Z99.9 (соответственно четырехзначной рубрикации МКБ-10), а для клинических ситуаций — в порядке их классифицирования
01	Порядковый номер варианта протокола принимает значение от 01 до 99
2014	Год утверждения протокола принимает значения 20XX

Кодирование вновь создающихся клинических рекомендаций (протокола лечения) происходит таким образом, что внесение дополнений не требует изменения кодов уже существующих протоколов лечения больных. Порядковое значение этих кодов достаточно для проведения разработки и добавления новых протоколов и пересмотра существующих.

Содержание

1	Область применения	7
2	Нормативные ссылки	7
3	Термины, определения и сокращения	8
4	Общие положения	10
4.1	Определения и понятия	14
4.2	Этиология и патогенез	15
4.3	Классификация и клиническая картина	18
4.4	Общие подходы к диагностике	22
4.5	Дифференциальная диагностика бруцеллеза с другими природно-очаговыми инфекциями	37
4.6	Клиническая дифференциальная диагностика бруцеллезной инфекции	40
4.7	Эпидемиологическая диагностика	40
4.8	Лабораторная диагностика	40
4.9	Инструментальная диагностика	41

4.10	Обоснование и формулировка диагноза	41
4.11	Лечение	41
4.12	Реабилитация	44
4.13	Диспансерное наблюдение	44
4.14	Общие подходы к профилактике	45
4.15	Организация оказания медицинской помощи больным	46
5	Характеристика требований	47
5.1	Модель пациента (вид медицинской помощи: первичная доврачебная медико-санитарная помощь)	47
5.1.1	Критерии и признаки определяющие модель пациента	47
5.1.2	Требования к диагностике в амбулаторных условиях	47
5.1.3	Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения диагностических мероприятий	48
5.1.4	Лечение в амбулаторных условиях	49
5.1.5	Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи в амбулаторных условиях	49
5.1.6	Характеристика алгоритмов и особенностей применения лекарственных средств в амбулаторных условиях	49
5.1.7	Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия протокола	50
5.2	Модель пациента (вид медицинской помощи: первичная врачебная медико-санитарная помощь, первичная специализированная медико-санитарная помощь. амбулаторная)	50
5.2.1	Критерии и признаки определяющие модель пациента	50
5.2.2	Требования к диагностике в амбулаторных условиях	50
5.2.3	Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения диагностических мероприятий	51
5.2.4	Требования к лечению в амбулаторных условиях	52
5.2.5	Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи в амбулаторных условиях	53
5.2.6	Характеристика алгоритмов и особенностей применения лекарственных средств в амбулаторных условиях	53
5.2.7	Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия протокола	53
5.3	Модель пациента (вид медицинской помощи: специализированная медицинская помощь)	53
5.3.1	Критерии и признаки определяющие модель пациента	53
5.3.2	Требования к диагностике в стационарных условиях	54
5.3.3	Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения диагностических мероприятий	55
5.3.4	Требования к диагностике в стационарных условиях	56
5.3.5	Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи в стационарных условиях	57
5.3.6	Требования к лекарственной помощи в стационарных условиях	57
5.3.7	Характеристика алгоритмов и особенностей применения лекарственных средств в стационарных условиях	59
5.3.8	Требования к режиму труда, отдыха, лечению или реабилитации	59
5.3.9	Требования к диетическим назначениям и ограничениям	60
5.3.10	Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам	60
5.3.11	Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия протокола	60

5.4	Модель пациента (вид медицинской помощи: специализированная медицинская помощь при хроническом бруцеллезе, стационарная)	60
5.4.1	Критерии и признаки определяющие модель пациента	60
5.4.2	Требования к диагностике в стационарных условиях	61
5.4.3	Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения диагностических мероприятий	62
5.4.4	Требования к лечению в стационарных условиях	63
5.4.5	Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи в стационарных условиях	63
5.4.6	Требования к лекарственной помощи в стационарных условиях	63
5.4.7	Характеристика алгоритмов и особенностей применения лекарственных средств в стационарных условиях	64
5.4.8	Требования к режиму труда, отдыха, лечению или реабилитации	65
5.4.9	Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия протокола	65
6	Графическое, схематическое представления протокола лечения больных	65
7	Мониторинг протокола лечения больных	65
8	Экспертиза проекта протокола лечения больных	65
9	Приложения	66
10	Библиография	67

ВВЕДЕНИЕ

Клинические рекомендации (протокол лечения) "Бруцеллез у взрослых" разработаны:

Фамилии, имена, отчества разработчиков	Место работы с указанием занимаемой должности, ученой степени и звания	Адрес места работы с указанием почтового индекса	Рабочий телефон с указанием кода города
Ахмедов Джалалутдин Расулович	Заведующий кафедрой инфекционных болезней им. Г.П. Руднева ГБОУ ВПО ДГМА МЗ РФ, доктор медицинских наук	367000 г. Махачкала, пл. Ленина, 1а	+7(8722)67-07-94
Тагирбекова Асият Рашидовна	Доцент кафедры инфекционных болезней им. Г.П. Руднева ГБОУ ВПО ДГМА МЗ РФ, кандидат медицинских наук	367000 г. Махачкала, пл. Ленина, 1а	+7(8722)67-07-94
Магомедова Саният Ахмедгаджиевна	Доцент кафедры инфекционных болезней ФПК и ППС ГБОУ ВПО ДГМА МЗ РФ, кандидат медицинских наук	367000 г. Махачкала Ул. Шихсаидова, 43	+7(8722)67-07-94
Шестакова Ирина Викторовна	Главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава РФ, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО "МГМСУ им. А.И. Евдокимова" Минздрава России	105275, г. Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, корп. АБК	+7(495)365-60-39

1. Область применения

Клинические рекомендации (протокол лечения) "Бруцеллез у взрослых" предназначены для применения в медицинских организациях Российской Федерации.

2. Нормативные ссылки

В Протоколе использованы ссылки на следующие документы:

Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724);

Федеральный закон Российской Федерации от 29 ноября 2010 г. N 326-ФЗ "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации»;

Приказ Минздравсоцразвития России от 31 января 2012г. №69н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослым больным при инфекционных заболеваниях», зарегистрирован в Минюсте РФ 4 апреля 2012г., регистрационный №23726;

Приказ Минздравсоцразвития России №1664н от 27 декабря 2011 г. «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг», зарегистрирован в Минюсте 24 января 2012, регистрационный № 23010;

Приказ Минздравсоцразвития России от 23 июля 2010 г. № 541н «Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения», зарегистрирован в Минюсте РФ 25 августа 2010 г., регистрационный №18247;

3. Термины, определения и сокращения

В документе применяются термины в интерпретации, делающей их однозначными для восприятия медицинскими работниками. Для целей настоящего нормативного документа используются следующие термины, определения и сокращения

Клинические рекомендации (протокол лечения)	Нормативный документ системы стандартизации в здравоохранении, определяющий требования к выполнению медицинской помощи больному при определенном заболевании, с определенным синдромом или при определенной клинической ситуации.
Модель пациента	Сконструированное описание объекта (заболевание, синдром, клиническая ситуация), регламентирующее совокупность клинических или ситуационных характеристик, выполненное на основе оптимизации выбора переменных (осложнение, фаза, стадия заболевания) с учетом наибольшего их влияния на исход и значимых причинно-следственных связей, определяющее возможность и необходимость описания технологии оказания медицинской помощи.
Нозологическая форма	Совокупность клинических, лабораторных и инструментальных диагностических признаков, позволяющих идентифицировать заболевание (отравление, травму, физиологическое состояние) и отнести его к группе состояний с общей этиологией и патогенезом, клиническими проявлениями, общими подходами к лечению и коррекции состояния.
Заболевание	Возникающее в связи с воздействием патогенных факторов нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных

	реакций и механизмов организма;
Основное заболевание	Заболевание, которое само по себе или в связи с осложнениями вызывает первоочередную необходимость оказания медицинской помощи в связи с наибольшей угрозой работоспособности, жизни и здоровью, либо приводит к инвалидности, либо становится причиной смерти.
Сопутствующее заболевание	Заболевание, которое не имеет причинно-следственной связи с основным заболеванием, уступает ему в степени необходимости оказания медицинской помощи, влияния на работоспособность, опасности для жизни и здоровья и не является причиной смерти.
Тяжесть заболевания или состояния	критерий, определяющий степень поражения органов и (или) систем организма человека либо нарушения их функций, обусловленные заболеванием или состоянием либо их осложнением.
Исходы заболеваний	Медицинские и биологические последствия заболевания.
Последствия (результаты)	Исходы заболеваний, социальные, экономические результаты применения медицинских технологий.
Осложнение заболевания	Присоединение к заболеванию синдрома нарушения физиологического процесса; - нарушение целостности органа или его стенки; - кровотечение; - развившаяся острая или хроническая недостаточность функции органа или системы органов.
Состояние	Изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и (или) физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи.
Клиническая ситуация	Случай, требующий регламентации медицинской помощи вне зависимости от заболевания или синдрома.
Синдром	Состояние, развивающееся как следствие заболевания и определяющееся совокупностью клинических, лабораторных, инструментальных диагностических признаков, позволяющих идентифицировать его и отнести к группе состояний с различной этиологией, но общим патогенезом, клиническими проявлениями, общими подходами к лечению, зависящих, вместе с тем, и от заболеваний, лежащих в основе синдрома.
Симптом	Любой признак болезни, доступный для определению независимо от метода, который для этого применялся
Пациент	Физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния.
Медицинское	Выполняемые медицинским работником по отношению к

вмешательство	пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, исследовательскую, диагностическую, лечебную, реабилитационную направленность виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности;
Медицинская услуга	Медицинское вмешательство или комплекс медицинских вмешательств, направленных на профилактику, диагностику и лечение заболеваний, медицинскую реабилитацию и имеющих самостоятельное законченное значение;
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.
Физиологический процесс	Взаимосвязанная совокупная деятельность различных клеток, тканей, органов или систем органов (совокупность функций), направленная на удовлетворение жизненно важной потребности всего организма.
Функция органа, ткани, клетки или группы клеток	Составляющее физиологический процесс свойство, реализующее специфическое для соответствующей структурной единицы организма действие.
Формулярные статьи на лекарственные препараты	Фрагмент протоколов лечения больных, содержащий сведения о применяемых при определенном заболевании (синдроме) лекарственных препаратах, схемах, и особенностях их назначения.
В тексте документа используются следующие сокращения:	
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

4. Общие положения

Клинические рекомендации (протокол лечения) "Бруцеллез у взрослых" разработан для решения следующих задач:

- ▲ проверки на соответствие установленным Протоколом требований при проведении процедуры лицензирования медицинской организации;
- ▲ установление единых требований к порядку диагностики, лечения, реабилитации и профилактики бруцеллеза;
- ▲ унификация разработок базовых программ обязательного медицинского страхования и оптимизация медицинской помощи больным бруцеллезом;
- ▲ обеспечение оптимальных объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в медицинской организации;
- ▲ разработка стандартов медицинской помощи и обоснования затрат на ее оказание;
- ▲ обоснования программы государственных гарантий оказания медицинской помощи населению;
- ▲ проведения экспертизы и оценки качества медицинской помощи объективными методами и планирования мероприятий по его совершенствованию;
- ▲ выбора оптимальных технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации для конкретного больного;
- ▲ защиты прав пациента и врача при разрешении спорных и конфликтных вопросов.

Область распространения настоящего протокола лечения больных бруцеллезом - медицинские организации вне зависимости от их форм собственности.

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE, Clinicalkey ELSEVIER, электронную библиотеку (www.elibrary.ru). Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

- ▲ Консенсус экспертов;
- ▲ Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Таблица 1

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с низким риском систематических ошибок

1-	Мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств

- ▲ Обзоры опубликованных мета-анализов;
- ▲ Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств

таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

консенсус экспертов.

Таблица 2

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные, как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 1++ или 1+
C	группа доказательств, включающая результаты исследований оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства , из исследований, оцененных, как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points — GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ

При наличии отечественных данных по эффективности затрат на анализируемые вмешательства в рекомендованных для селекции/сбора доказательств базах данных, они учитывались при принятии решения о возможности рекомендовать их использование в клинической практике.

Метод валидации рекомендаций

- ▲ внешняя экспертная оценка;
- ▲ внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев, с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка

Клинические рекомендации были представлены для дискуссии в предварительной версии на VI Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням – 24-26 марта 2014 года и на заседании Профильной комиссии по специальности «инфекционные болезни» Минздрава РФ 25 марта и 8 октября 2014 г. Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте Национального Научного Общества Инфекционистов (<http://nnoi.ru>) для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Сила рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики - good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Ведение клинических рекомендаций (протокола)

Ведение клинических рекомендаций (протокола) «Бруцеллез у взрослых» осуществляется Государственным бюджетным образовательным учреждением «Дагестанская государственная медицинская академия» МЗ РФ.

Система ведения предусматривает взаимодействие Государственным бюджетным образовательным учреждением «Дагестанская государственная медицинская академия» МЗ РФ со всеми заинтересованными организациями.

4.1 Определения и понятия

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. Распространена повсеместно, особенно в Средиземноморском бассейне, Арабском заливе, Индийском субконтиненте, Мексике, Центральной и Южной Америке, Восточной Азии, Африке. Возможна алиментарная передача инфекции при употреблении в пищу сырого молока и молочных продуктов инфицированных коз и коров.

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.

4.2 Этиология и патогенез

Возбудитель инфекции и его переносчики в природе

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.

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 - термолabile 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.

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 ингаляции 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:

- 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.

Патогенез и патоморфология бруцеллезной инфекции

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 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, 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 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 сенсбилизацией 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.

4.3 Классификация и клиническая картина

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.И. Покровским (2004).

В настоящее время предложена В.И. Покровским (2004) клиническая классификация, основанная на общепринятой классификации Г.П. Руднева (1955), при этом различают острую (длительностью до 1,5 мес.), подострую (до 4 мес.), хроническую (более 4 мес) и резидуальную (клиника последствий) формы.

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

Коды по МКБ-10:

A23. Бруцеллез

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

Для бруцеллеза характерны: бактериемия, лихорадка, лимфаденит, выраженная потливость. У животных бруцеллез проявляется инфекционными абортами в результате инфицирования плаценты и тканей плода, что обусловлено наличием в плаценте животных ускоряющего рост бруцелл эритрола.

Острый бруцеллёз. Инкубационный период составляет 1-6 нед., иногда может удлиниться до 2-3 мес. при развитии латентной инфекции.

Чаще заболевание имеет постепенное начало (у пожилых лиц), при котором на протяжении различного времени (от нескольких суток до нескольких недель) больные жалуются на недомогание, разбитость, нарушения сна, снижение работоспособности, боли в суставах, различных группах мышц и пояснице. При объективном обследовании отмечают субфебрильную температуру тела, иногда увеличение периферических лимфатических узлов по типу микрополиаденопатии. В последующем нарастают признаки интоксикации, температура тела становится высокой, появляются ознобы и проливные поты, увеличиваются печень и селезёнка.

При остром развитии бруцеллёза отмечается повышение температуры тела до 39°C и выше в течение 1-2 первых дней заболевания. Лихорадку ремиттирующего, волнообразного или интермиттирующего характера сопровождает выраженный озноб, завершающийся профузным потоотделением. Лихорадочная реакция обычно продолжается несколько дней, но может удлиниться до 3-4 нед., принимая волнообразный характер. В большинстве случаев самочувствие больных вследствие умеренной интоксикации остаётся относительно удовлетворительным. Эта клиническая особенность, свойственная бруцеллёзу, часто является причиной затруднений при проведении дифференциальной диагностики заболевания.

Больные жалуются на головную боль, эмоциональную неустойчивость, раздражительность, нарушения сна, боли в мышцах и суставах. При осмотре на высоте лихорадки отмечают гиперемии лица и шеи, бледность кожных покровов туловища и конечностей. Периферические лимфатические узлы, особенно шейные и подмышечные, незначительно увеличиваются в размерах, несколько болезненные при пальпации. Ранний клинический признак бруцеллёза - микрополиаденопатию, в настоящее время встречают не более чем в 20-25% случаев.

При объективном обследовании в подкожной клетчатке, но чаще в области мышц и сухожилий можно пальпировать болезненные плотные узелки размером от горошины до мелкого куриного яйца - фиброзиты и целлюлиты, хотя их появление у больных более характерно для подострой формы бруцеллёза, увеличение печени и селезёнки, которые чувствительны при пальпации.

В 10-15% случаев в остром периоде заболевания возможно развитие поражения опорно-двигательного аппарата, половой сферы, периферической нервной системы с соответствующей очаговой симптоматикой.

Степень тяжести течения бруцеллёзной инфекции зависит от вида возбудителя, его вирулентности. Тяжелее протекает инфекция, вызванная *B. melitensis*.

С учетом рекомендаций Н.Д. Ющука с соавт. (1999, 2007), В.И. Покровского с соавт. (2003), Ю.В. Лобзина с соавт. (2000, 2003), Е.С. Белозерова с соавт. (2000) разработаны критерии оценки тяжести течения острого бруцеллёза.

Критериями **легкого течения** острого бруцеллёза 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 бруцеллёза 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 Т,
- 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- α , ИЛ-1 β , 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- α , ИЛ-1 β , ИЛ6.

Подострый бруцеллез. Для подострой формы характерно рецидивирующее течение. Лихорадочные периоды длительностью в несколько дней с температурной реакцией разной степени выраженности чередуются с периодами апиреksии. Температурная кривая приобретает неправильный характер, уровень ее подвержен значительным колебаниям в течение суток.

Больные предъявляют разнообразные жалобы: на диффузные боли в мышцах, костях и суставах, парестезии, угнетённое настроение. Ухудшаются сон и аппетит, развивается мышечная слабость, появляются сухость во рту, жажда, запоры. При осмотре больных довольно часто выявляют фиброзиты и целлюлиты.

Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечают относительную брадикардию на высоте лихорадки и небольшую тахикардию в периоды нормальной температуры тела, приглушённость тонов сердца. В тяжёлых случаях могут быть обнаружены признаки инфекционно-аллергического миокардита, эндокардита и перикардита. Патологию органов дыхания выявляют редко (катаральные ангины, фарингиты, бронхиты, бронхопневмонии). В тяжёлых случаях возможно развитие менингизма и вялотекущего серозного менингита.

Чаще, чем при остром бруцеллёзе развиваются полиорганные поражения и аллергические реакции в виде экзантемы, дерматитов, реакций со стороны поверхностных сосудов кожи и др.

Хронический бруцеллёз. 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.

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 + малярия, бруцеллез + туберкулез, бруцеллез + сифилис и др.

В клинической картине хронического бруцеллёза преобладают очаговые поражения со стороны различных органов и систем.

Поражение сердечно-сосудистой системы. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных бруцеллезом характеризуется развитием кардиомиопатий, миокардитов, эндокардитов, перикардитов, аортитов, васкулитов с геморрагическими проявлениями, напоминающими ДВС-синдром (капилляропатии, кровоточивость десен, носовые кровотечения, геморрагическая сыпь).

Поражение органов дыхания. Поражение органов дыхания у больных бруцеллезом характеризуется развитием бронхита, пневмонии, ангины, фарингита. При этом необходимо отметить, что бруцеллезная пневмония отличается вялым течением и резистентностью к антибиотикотерапии.

Поражение опорно-двигательного аппарата. Признаки изменений опорно-двигательного аппарата характеризуются развитием рецидивирующих, длительно протекающих артритов с частым вовлечением околосуставной клетчатки (периартриты), бурситов, тендовагинитов, периоститов, перихондритов. Чаще поражаются коленные, плечевые и тазобедренные суставы, реже мелкие суставы кистей и стоп. При этом суставы опухают, подвижность в них ограничена, кожа над ними, как правило, нормальной окраски.

Нарушение подвижности и деформация суставов обусловлены разрастанием костной ткани. Характерны пери- и параартриты, бурситы, экзостозы. Типичными для бруцеллеза являются сакроилеиты.

Для выявления сакроилеитов существует ряд диагностических симптомов:

- Эриксона - боль, возникающая при надавливании на гребень верхней подвздошной кости,
- Нахласа - больного укладывают лицом вниз и сгибают ноги в коленных суставах, при подъеме ноги боль в крестцово-подвздошном сочленении,
- Ларрея - боль в пораженном крестцово-подвздошном сочленении при растяжении за выступы крыльев подвздошных костей,
- Джона-Бера - боль в крестцово-подвздошном сочленении при давлении на лонное сочленение перпендикулярно вниз.

Миозиты при хроническом бруцеллезе проявляются болями в пораженных мышцах, при этом в толще мышц прощупываются болезненные уплотнения различной формы и размеров - в виде тяжей, валиков, реже имеют округлую или овальную формы.

Помимо миозитов у 60% больных бруцеллезом выявляются фиброзиты, т.е. в подкожной клетчатке на голених, предплечьях, на спине и поясице прощупываются

болезненные фиброзиты (целлюлиты) размерами от 5 мм до 4см.

Поражения различных отделов позвоночника проявляются сильными болями, ограничением движений, деформациями, деструктивными изменениями.

Поражение нервной системы. При нейробруцеллезе в патологический процесс вовлекается как центральная, так и периферическая нервная система. Клинические наблюдения показали, что у 75,6% больных острым и у 77,7% хроническим бруцеллезом отмечались функциональные нарушения со стороны нервной системы. У 27,3% больных острым и 44,4% хроническим бруцеллезом поражения периферической нервной системы проявляются невралгиями, невритами, полиневритами, радикулитами, плекситами, особенно часто поражаются седалищный нерв и пояснично-крестцовое сплетение. Изменениями со стороны вегетативной нервной системы обусловлены гипергидроз, явления вегетативно-сосудистой дистонии (34,8%), парестезии (8,7%), нарушения секреторной и двигательной функций желудочно-кишечного тракта. Отмечается раздражительность (73,9%), плаксивость (31,9%), быстрая утомляемость (62,3%), слабость (86,6%), лабильность настроения (56,5%), нарушения сна (44,9%), головные боли (72,5%).

При бруцеллезной инфекции, как правило, возникают психические расстройства, которые наблюдаются главным образом при хронических формах, чаще в отдаленном периоде, спустя несколько лет после момента заражения. При этом они проявляются в виде недлительного abortивного делирия, оглушенности с трудной доступностью больных, а также депрессии на фоне резко выраженной астении. Наблюдаются затяжные (до нескольких месяцев, иногда до полугода) и склонные к повторению депрессивные состояния с ипохондрическими включениями в структуре. Длительные поначалу ремиссии все более сокращаются, депрессивные приступы, напротив, все более удлиняются и в случае прогрессирования бруцеллеза у больных возможно формирование психического дефекта.

Поражения центральной нервной системы у больных бруцеллезом характеризуются церебральными арахноидитами (2,8%), энцефалитами, гипоталамическими синдромами, менингитами, которые наблюдаются значительно реже, чем в прошлые годы, но протекают длительно и тяжело.

Поражение органов репродуктивной системы. Урогенитальная патология при бруцеллезе наблюдается как у мужчин, так и у женщин. У мужчин возможны орхиты, эпидидимиты, снижение половой функции вплоть до импотенции. Поражение обычно носит односторонний характер и характеризуется доброкачественным течением. Орхит сопровождается локальными изменениями в виде увеличения размеров мошонки, ее краснотой и увеличением регионарных лимфатических узлов.

Поражение половой сферы у женщин проявляется оофоритами (13,6%), сальпингитами (9,1%), сальпингооофоритами (40,9%), эндометритами (4,6%), метритами, специфическими маститами, нарушениями менструальной функции, которая наблюдается в виде аменореи, гипо-, гипер- и альгодисменореи (27,3%). Характерным проявлением бруцеллезного процесса является прерывание беременности, мертворождение, преждевременные роды, врожденный бруцеллез у детей. Привычное невынашивание беременности связано с септическим действием бруцеллезной инфекции на организм, в частности действием на мускулатуру матки токсинов, вызывающих ее сокращение. При сохранении беременности у больных бруцеллезом она протекает с осложнениями: токсикоз, анемия различной степени, водянка беременных, нефропатия.

Роды у беременных, страдающих бруцеллезом, часто осложняются несвоевременным излитием околоплодных вод в связи с воспалением околоплодных оболочек, развитием слабости родовой деятельности.

У больных бруцеллезом женщин наблюдаются осложнения и в послеродовом периоде. К ним относятся плотное прикрепление плаценты, задержка последа и гипотонические кровотечения, особенно частые в раннем послеродовом периоде.

Резидуальный бруцеллез. Резидуальный бруцеллез (бруцеллез последствий) для которого характерны остаточные явления, в основном функционального характера

вследствие иммуноаллергической перестройки и расстройств вегетативной нервной системы, при этом больных беспокоит 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.

4.4 Общие подходы к диагностике

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).

Непосредственно у постели больного 10 мл крови засевают в две емкости с бифазной средой для выделения гемокультуры или по 5 мл вносят иглой через предварительно обработанную спиртом резиновую пробку во флаконы с питательной средой жидкой для транспортировки материала и накопления бруцелл, использование которой позволяет совместить этапы транспортировки материала в лабораторию и подрашивания бруцелл.

Кровь у больного берут натошак из локтевой вены в количестве 5-10 мл, соблюдая правила асептики, шприцем или с использованием вакуумной системы типа "Vakurette(R)" с активатором сыворотки. Шприцем кровь переносят в стерильную пробирку. Для получения сыворотки и предотвращения гемолиза пробирку с кровью оставляют при комнатной температуре в скошенном положении до образования сгустка. Полученную сыворотку отбирают в пластиковую пробирку, герметично закрывают и направляют в лабораторию для исследования на наличие специфических антител к возбудителю бруцеллеза.

Костный мозг получают путем пункции грудины шприцем с короткой и несколько затупленной иглой. Полученный костный мозг (в количестве нескольких капель) засевают в пробирку на питательные среды (см. посеvy крови).

Спинномозговую жидкость отбирают после пункции поясничной, субокципитальной области или мозговых желудочков в количестве 0,1-0,3 мл и засевают на питательные среды (см. посеvy крови).

Пробу мокроты, полученную в результате глубокого кашля, собирают в специальный стерильный одноразовый контейнер с завинчивающейся крышкой.

При исследовании мочи собирают ее среднюю порцию (10-20 мл) в специальный одноразовый контейнер с завинчивающейся крышкой.

Пробы желчи (среднюю порцию) собирают при зондировании в процедурном кабинете. Над пламенем спиртовки открывают пробирку для сбора материала, полученную желчь (10-12 мл) помещают в одноразовую стерильную пробирку с завинчивающейся пробкой. При использовании стерильной стеклянной пробирки, закрытой газопроницаемой пробкой, после наполнения емкости обжигают горлышко и пробку в пламени спиртовки, закрывают пробирку. При использовании пробирки с газопроницаемой пробкой пробу доставляют в лабораторию в строго вертикальном положении, чтобы не замочить пробку желчью.

Бактериологический метод

При остром бруцеллезе с помощью бактериологического метода исследования выделить возбудителя из крови, по данным разных авторов, получить положительную культуру крови удается в 38-90% случаев; культура костного мозга позитивна в 90%, хотя шансы успешного выделения убывают со временем.

Характерной особенностью рода *Brucella* является медленный рост на питательных средах, особенно в первых генерациях. При посевах крови, костного мозга и мочи культуры бруцелл обнаруживаются через 5 - 10 дней, а иногда через 20-30 дней после засева. При этом первые генерации культур *B. abortus* и *B. ovis* способны расти только при наличии в атмосфере повышенного содержания углекислоты (5-10%). Биовары *B. abortus* 5, 6 и 7 могут расти в обычных аэробных условиях.

Для выделения культур бруцелл рекомендуются следующие среды: сывороточно-декстрозный агар, агар из картофельного настоя + сыворотка и кровяной агар (5% овечьей крови в среде), Albimi - агар, среда "Д", печеночные и мясопептонные агары и бульоны (рН сред - 6,8 - 7,2). В настоящее время в практике широко используется коммерческая среда для выделения бруцелл - эритрит агар (г. Махачкала).

Посевы следует производить на предварительно проверенные питательные среды. Для проверки агара из 2-суточной культуры *B. melitensis* или *B. abortus* готовят суспензию бруцелл в концентрации 200 мк в 1 мл (по стандарту мутности ГИСК им. Л.А. Тарасевича). Посев проводят на 4 чашки по 0,1 мл - 20 мкл суспензии. Агар признается пригодным, если через 5 суток пребывания в термостате при 37⁰С в среднем вырастает не менее 18 колоний на чашку.

Посевы крови рекомендуется делать во время лихорадочного состояния больного, т.к. в этот период наблюдается наибольший процент выделения культур. Однако не исключена возможность получения гемокультуры и при нормальной температуре. Кровь для посева следует брать до лечения антибиотиками. Посевы крови рекомендуется проводить во флаконы (желательно прямоугольные) емкостью 100 - 200 мл, в которые наливают по 30 - 50 мл агара. После стерилизации их укладывают так, чтобы агар застыл на одной из сторон флакона. Затем в каждый флакон стерильно добавляют по 25-30 мл предварительно простерилизованного бульона и выдерживают в термостате при 37⁰С в течение 2-3 суток (агар с бульоном может быть использован не позднее 5-7 дней). Кровь в количестве не менее 10 мл стерильно берут шприцем из локтевой вены и засевают по 5 мл в два флакона. Один из флаконов инкубируют при повышенном содержании углекислоты (5-10%), а другой - в обычных условиях. Начиная с четвертого дня после посева, флаконы просматривают и при отсутствии роста культуры поверхность агара орошают бульоном. При положительном результате на поверхности агара появляются колонии бруцелл. Если в течение месяца бруцеллы не обнаруживаются, то в этом случае делают контрольный высеv из бульона на твердую питательную среду. При бактериологическом обследовании больных, прошедших курс лечения антибиотиками, через 1 месяц и спустя 4-6 месяцев после окончания курса антибиотикотерапии, а также больных хронической формой бруцеллеза в период обострения (особенно при субфебрилитете) перед началом лечения рекомендуется проводить посевы

крови, пунктатов костного мозга и лимфатических узлов на специальную питательную среду для выделения L-культур бруцелл. Способ посева бактериологического материала для выделения L-культур идентичен с методом выделения бактериальных гемокультур. Посевы выдерживаются в термостате не менее 35 - 40 дней.

Бруцеллы можно выделить также из костного мозга, мочи, спинномозговой жидкости, экссудата из бурситов, грудного молока, желчи, мокроты, трупного материала и т.д.

Биологический метод

Для выделения бруцелл из материалов, загрязненных посторонней микрофлорой и при малой концентрации бруцелл в исследуемом материале, используются морские свинки (весом 300-350 г) или белые мыши (весом 17-18 г). Исследуемый материал вводят подкожно в паховую область в дозах не более 0,5 мл для мышей и 1 мл для морских свинок.

Вскрытие белых мышей производится через 20-25 дней, а морских свинок - через 30 - 35 дней после введения исследуемого материала. Перед вскрытием у свинок следует взять кровь из сердца для исследования сыворотки в реакции агглютинации. Для посевов у морских свинок берут целиком лимфатические узлы (регионарные к месту введения исследуемого материала): паховый, подчелюстной, шейный, парааортальный, кусочки селезенки, печени, костный мозг, кровь, мочу; у белых мышей лимфатические узлы: паховый, аксельлярный, парааортальный, подчелюстной, кусочки селезенки и печени. Лимфатические узлы, кусочки печени и селезенки помещают в стерильную чашку. Костный мозг для засева берут пипеткой из рассеченной бедренной кости. Посевы крови из сердца, а также мочи и костного мозга производят стерильной пипеткой непосредственно на питательные среды (агар и бульон). Лимфатические узлы животных перед посевом рекомендуется надсекать ножницами. После этого каждый лимфатический узел и кусочки органов (по возможности больше) берут "уколом" стерильной деревянной палочки (палочка должна быть длиной 25-30 см, диаметром 4-5 мм, хорошо отструганная, с несколько заостренным концом) и вносят первоначально в пробирку с агаром, где той же палочкой материал раздавливают и тщательно втирают в поверхность питательной среды. Затем остатки посевного материала переносят в пробирку с бульоном. После использования палочки погружают на 1 час в дезраствор (5% раствор фенола), затем автоклавируют, после чего тщательно промывают и стерилизуют для последующего употребления.

Посевы выдерживают при 37⁰С в термостате 20-25 дней. Просмотр посевов на пробирках с агаром и бульоном производят каждые 3-4 дня, из помутневших бульонов делают высевы на пробирки со скошенным агаром.

Методы идентификации бруцелл

Для определения принадлежности выделенных культур к роду *Brucella* можно использовать следующие методы: изучение морфологии колоний, микроскопия окрашенных препаратов по Граму или Козловскому, люминесцентная микроскопия и проба со специфической сывороткой в реакции агглютинации на стекле.

Морфология колоний.

Колонии бруцелл на агаре бесцветны, выпуклы (холмиком), с гладкой поверхностью, гомогенны, иногда с нежной зернистостью в центре колонии. С возрастом нежные и прозрачные колонии постепенно мутнеют. Величина колоний может быть различной. Наряду с крупными, достигающими в диаметре 3 - 4 мм и больше, могут быть очень мелкие - точечные колонии 0,1 - 0,05 мм.

Для изучения структуры колоний целесообразно использовать стереоскопическую лупу МБС-1 или обычный микроскоп с объективом наименьшего увеличения.

Микроскопия окрашенных препаратов.

Бруцеллы грамтрицательные (окрашиваются в красный цвет). Окрашивание

препаратов по способу Козловского: препараты, фиксированные на пламени горелки или спиртовки, окрашивают 0,5% водным раствором сафранина при подогревании до появления пузырьков, промывают дистиллированной водой и докрашивают 0,5%-ным водным раствором малахитовой или бриллиантовой зелени в течение 40-50 секунд. Бруцеллы сохраняют красную окраску сафранина, а остальные бактерии окрашиваются в зеленый цвет.

Проба со специфической сывороткой.

Для предварительной, быстрой идентификации ставят реакцию агглютинации на стекле. На предметное стекло наносят каплю специфической сыворотки, разведенной в соотношении 1:25 0,5% карболизированным физиологическим раствором, в которой эмульгируется одна петля исследуемой культуры. В положительных случаях быстро (в течение 1 минуты) наступает агглютинация с образованием хорошо выраженных хлопьев, в отрицательных - суспензия остается гомогенной. Для контроля исследуемую культуру эмульгируют в капле нормальной сыворотки или физиологическом растворе.

Методы дифференциации бруцелл

После идентификации культуры бруцелл проверяют на диссоциацию. С этой целью применяют пробу с триафлавином и реакцию термоагглютинации (проба с нагреванием).

Проба с раствором триафлавина (на стекле).

На предметное стекло наносят каплю солевого (0,85%) раствора триафлавина 1:500, в котором эмульгируется капля испытуемой культуры.

У диссоциированных культур быстро через 1-2 минуты наступает агглютинация с образованием хорошо выраженных хлопьев. Взвесь из S-форм культур остается гомогенной.

Реакция термоагглютинации.

2-3 мл 1×10^8 мкл/мл двухсуточной культуры бруцелл в физиологическом растворе подогревают в пробирке на водяной бане при 90°C в течение 30 минут. Результаты учитывают через 30 минут, 1 час и окончательно через 24 часа пребывания при комнатной температуре. В эти сроки наступает, при наличии диссоциации, ясно выраженная агглютинация клеток бруцелл, тогда как суспензия недиссоциированных (S) штаммов остается гомогенной. Дифференциации подлежат культуры бруцелл, находящиеся только в S-форме.

Тестами дифференциации бруцелл являются: их отношение к росту в присутствии CO_2 , образование H_2S , устойчивость к фуксину и тионину, способность агглютинироваться монорецепторными сыворотками, отношение к фагу "Тб".

Выделенные штаммы возбудителя бруцелллёза передаются в установленном порядке в Референс-центр по мониторингу за возбудителем бруцелллёза (ФГУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора), в Центр Минздрава России по бруцеллезу НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН и Национальный центр верификации результатов диагностической деятельности, выполняющий функции Государственной коллекции патогенных бактерий (ГКПБ «М») (РосНИПЧИ «Микроб») для проведения окончательной идентификации и генетического типирования штаммов возбудителя бруцелллёза и пополнения национального коллекционного фонда штаммов возбудителя бруцелллёза.

Иммунологические и молекулярно-биологические тесты выявления бруцелл и их растворимых антигенов

Учитывая, что бруцеллы относятся к медленно растущим микроорганизмам и окончательный ответ бактериологического и биологического методов исследования можно ожидать только через 3-5 недель, были разработаны тесты, основанные на иммунологическом взаимодействии специфического антигена и антител, реакция

иммунофлюоресценции (РИФ) - прямой метод, реакция нейтрализации антител (РНАт), иммуноферментный анализ (ИФА), а также молекулярно-биологический метод - полимеразная цепная реакция (ПЦР).

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 Бюрне.

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

Для диагностики острого и подострого бруцеллеза проводят бактериологические исследования, ставят реакцию агглютинации и РПГА. В случаях отрицательного результата используют реакцию Кумбса. Может быть использована ИФА.

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

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*).

Пластинчатая реакция агглютинации (реакция Хеддльсона)

Преимущество этого метода заключается в простоте постановки реакции, быстром получении результатов и чувствительности реакции. В качестве антигена для постановки реакции Хеддльсона и Райта применяют единый бруцеллезный диагностикум. Реакцию ставят на обычном оконном, тщательно вымытом, обезжиренном стекле, расчерченном на квадраты величиной 4x4 см каждый, по горизонтали должно быть 5 квадратов. На первом квадрате с левой стороны записывается номер испытуемой сыворотки, в последующие квадраты слева направо разливают (микропипеткой или 1 мл градуированной пипеткой) испытуемую сыворотку в следующих дозах: 0,04, 0,02, 0,01 и 0,03 (контроль сыворотки). К первым трем дозам сыворотки добавляют по 0,03 мл антигена. К последней дозе сыворотки

(0,03) добавляют 0,03 мл физиологического раствора. Сыворотку осторожно смешивают с антигеном палочкой, начиная с минимальной дозы сыворотки. Контроль антигена ставят, добавляя 0,03 мл физиологического раствора к 0,03 мл антигена. Затем стекло слегка подогревают над пламенем спиртовки так, чтобы происходило равномерное нагревание всей поверхности стекла.

В случае положительной реакции в первые же минуты в каплях сыворотки с антигеном появляются хлопья (агглютинат). Максимальный срок наблюдения 8 минут:

- а) контроль сыворотки ставят с каждой испытуемой сывороткой для исключения спонтанной агглютинации;
- б) контроль антигена ставят один (при любом числе испытуемых сывороток) для исключения спонтанной агглютинации применяемого антигена.

Учет реакции проводят невооруженным глазом по следующей схеме:

- а) полное просветление жидкости с крупными и мелкими хлопьями, т.е. 100% агглютинации (4+);
- б) почти полное просветление жидкости с ясно заметными хлопьями, т.е. 75% агглютинации (3+);
- в) незначительное просветление жидкости с заметными хлопьями, т.е. 50% агглютинации (2+);
- г) мутная жидкость с едва заметной зернистостью (+);
- д) равномерная мутная жидкость (-).

Для оценки результатов рекомендуется следующая схема:

- а) агглютинация на 4+ во всех дозах сыворотки - результат "резко положительный";
- б) агглютинация не менее 2+ во всех дозах сыворотки - результат "положительный";
- в) агглютинация только в первой или в первой и второй дозах сыворотки - результат "сомнительный";
- г) отсутствие агглютинации во всех дозах сыворотки - реакция "отрицательная".

Для диагностики бруцеллеза имеет значение только положительный результат реакции. При сомнительном или отрицательном результатах реакции и наличии эпидемических и эпизоотических показаний, а также в стационаре и при обследовании доноров, где необходимо определение титра агглютининов и их динамики, следует применять реакции Райта и Кумбса, РПГА и ИФА.

Реакция агглютинации в пробирках (реакция Райта)

Реакция агглютинации является одним из основных методов диагностики бруцеллеза у людей. Наибольшую диагностическую ценность реакция агглютинации представляет при острой и подострой форме бруцеллеза.

Техника постановки реакции.

В пробирки разливают физиологический раствор: в первую - 2,4 мл, в остальные по 0,5 мл. В первую пробирку добавляют 0,1 мл исследуемой сыворотки, перемешивают, переносят 0,5 мл в третью пробирку и т.д. Из последней пробирки 0,5 мл смеси выливают, в результате получают в каждой пробирке по 0,5 мл следующих разведений 1:25, 1:50, 1:100, 1:200 и т.д. Из первой пробирки 0,5 мл переносят в чистую пробирку и добавляют туда 0,5 мл физиологического раствора (контроль сыворотки в разведении 1:50), а 1,0 мл выливают.

Диагностикум разводят физиологическим раствором согласно прилагаемому к нему наставлению и добавляют по 0,5 мл во все пробирки, кроме контроля. После добавления диагностикума разведение сыворотки соответственно удваивается, т.е. получается 1:50, 1:100 и т.д.

Сыворотки с антигеном смешивают путем встряхивания и помещают в термостат (37⁰С) на 18-20 часов. После инкубации пробирки выдерживают 1-2 часа при комнатной температуре и проводят учет реакции.

Учет реакции проводят по стандарту мутности в зависимости от степени осаждения

агглютината и просветления жидкости. Для приготовления стандарта мутности антиген, применяемый для постановки РА, еще раз разводят в два раза. Дальнейшее разведение антигена физиологическим раствором производят по схеме 1.

Схема 1

Разведение антигена физиологическим раствором

	Степень агглютинации				
	++++	+++	++	+	-
Антиген, разведенный 1:2	0	0,25	0,5	0,75	1,0
Физ. раствор	1,0	0,75	0,5	0,25	0
% просветления	100	75	50	25	0

Стандарт мутности готовят каждый раз при постановке РА и ставят в термостат одновременно с основной реакцией. Титром сыворотки является максимальное ее разведение, дающее 50% агглютинации, - просветление, оцениваемое на 2+.

При применении стандартизированного диагностикума титры исследуемых сывороток соответствуют количеству международных единиц антител (МЕ/мл).

Так, титры 1:50, 1:100, 1:200 и т.д. соответственно равны 50, 100, 200 и т.д. МЕ/мл.

При диагностической оценке РА рекомендуется следующая схема:

- титр сыворотки 1:100 (100 МЕ/мл) - результат положительный;
- титр сыворотки 1:200 (200 МЕ/мл) - результат положительный;
- титр сыворотки 1:400 (400 МЕ/мл) - результат резко положительный.

Диагностическим титром принято считать реакцию агглютинации не менее 2+ при разведении сыворотки 1:100 и выше.

Антиглобулиновая проба (реакция Кумбса)

В диагностике бруцеллеза, особенно при хроническом течении инфекции, когда реакция агглютинации может быть отрицательной или положительной в низких титрах, важное место следует отвести выявлению неполных антител. При постановке реакции Кумбса используют предварительно оттитрованную антиглобулиновую сыворотку против глобулинов человека (например, антиглобулиновая сыворотка для иммуноэлектрофореза против глобулинов человека).

Техника постановки реакции Кумбса (РК).

Вначале ставят реакцию агглютинации (Райта). После учета реакции агглютинации (через 20 часов) берут не менее трех пробирок первых разведений при отрицательном результате реакции агглютинации или не менее трех пробирок, начиная со слабopоложительного результата (+, ++). Эти пробирки центрифугируют при 3000 об./мин. в течение 20 минут для осаждения антигена. Надосадочную жидкость осторожно отсасывают с помощью пастеровской пипетки и отбрасывают, затем в каждую пробирку наливают по 1 мл физиологического раствора, тщательно встряхивают и снова центрифугируют, таким образом, осадок промывают три раза. После последнего центрифугирования к осадку отмытого антигена добавляют 0,5 мл антиглобулиновой сыворотки в рабочем титре, пробирки тщательно встряхивают и помещают в термостат на 18 - 20 часов. Учет реакции проводят так же, как при реакции агглютинации. Диагностическим титром РК считается агглютинация не менее 2+ в разведении сыворотки 1:50. Для контроля антиглобулиновой сыворотки взять в опыт сыворотку, содержащую неполные антитела с известным титром.

Контроль антигена. Взвесь антигена в физиологическом растворе подвергается отмыванию центрифугированием, как в основной реакции, после чего добавляют 0,5 мл антиглобулиновой сыворотки. При учете в контроле антигена наблюдается равномерное помутнение.

Схема титрования антиглобулиновой сыворотки для РК.

Для титрования антиглобулиновой сыворотки (против глобулинов человека) необходимо иметь сыворотку крови человека, заведомо содержащую неполные антитела к бруцеллам в высоком титре. Титрование антиглобулиновой сыворотки производят следующим образом. Вначале титруют положительную бруцеллезную сыворотку в реакции агглютинации (Райта). При этом делают несколько рядов разведений сыворотки, приблизительно - 8 рядов (схема 2).

Схема 2

Результаты реакции агглютинации

N рядов	Разведения сыворотки, содержащей неполные антитела							
	1:50	1:100	1:200	1:400	1:800	1:1600	1:3200	1:6400
1	4+	4+	2+	-	-	-	-	-
2	4+	4+	2+	-	-	-	-	-
3	4+	4+	2+	-	-	-	-	-
4	4+	4+	2+	-	-	-	-	-
5	4+	4+	2+	-	-	-	-	-
6	4+	4+	2+	-	-	-	-	-
7	4+	4+	2+	-	-	-	-	-
8	4+	4+	2+	-	-	-	-	-

После учета реакции агглютинации во всех рядах отбирают пробирки, в которых отсутствует агглютинация (в схеме 1 - начиная с 1:400) и в каждой из них отмывают антиген согласно методике постановки реакции Кумбса. Затем (схема 3) делают несколько разведений титруемой антиглобулиновой сыворотки (в нашем примере от 1:10 до 1:250) и добавляют по 0,5 мл каждого разведения этой сыворотки в один ряд пробирок с оставшимся после отмывания антигеном. Объем жидкости в каждой пробирке должен быть доведен до 0,5 мл. Пробирки встряхивают и помещают в термостат при 37°C. Результаты учитывают так же, как реакцию агглютинации. За титр антиглобулиновой сыворотки принимают ее наибольшее разведение (в нашем примере 1:80 - 4 ряд), которое выявляет неполные антитела в максимальном титре (1:3200). Для реакции Кумбса антиглобулиновая сыворотка применяется в удвоенном титре (1:40).

Схема 3

Результаты реакции Кумбса

N рядов	Разведение антиглобулиновой сыворотки	Разведения сыворотки, содержащей неполные антитела				
		1:400	1:800	1:1600	1:3200	1:6400
1	1:10	4+	4+	4+	4+	-
2	1:20	4+	4+	4+	4+	-
3	1:40	4+	4+	4+	4+	-
4	1:80	4+	4+	3+	2+	-
5	1:100	4+	3+	2+	-	-
6	1:150	4+	3+	-	-	-
7	1:200	3+	2+	-	-	-
8	1:250	-	-	-	-	-

Реакция пассивной гемагглютинации (РПГА)

РПГА является специфичным и высоко чувствительным методом выявления бруцеллезных антител в сыворотке крови человека. Для титрования испытуемых сывороток применяется нормальная сыворотка кролика, инактивированная при 56°C в течение 30 минут и разведенная физиологическим раствором 1:100.

Испытуемую сыворотку разводят физиологическим раствором 1:25 (0,1 мл сыворотки + 2,4 мл физиологического раствора) и инактивируют в течение 30 минут при 56°С. Перед исследованием сыворотку адсорбируют 50% взвесью контрольных эритроцитов. К 1,2 мл инактивированной сыворотки добавляют 0,2 мл 50% эритроцитов, встряхивают и оставляют на 30 минут при комнатной температуре. Затем смесь центрифугируют при 1000 об./мин. в течение 2 минут. Можно оставить сыворотки с эритроцитами на ночь в холодильнике (+4°С), в этом случае исключается центрифугирование.

Эритроцитарный диагностикум перед применением разводят физиологическим раствором (рН 7,0-7,2) согласно указанию на этикетке и получают 2,5%-ную взвесь, которая применяется в РПГА. Контрольные (несенсибилизированные эритроциты также разводят согласно указанию на этикетке и применяют полученную 2,5%-ную взвесь для контроля сывороток).

Техника постановки РПГА.

Реакцию ставят в прозрачных полистироловых пластинках с лунками. Каждую сыворотку исследуют не менее чем в 6 - 8 разведениях, начиная с 1:50. Сначала нормальную разведенную 1:100 инактивированную сыворотку кролика разливают во все лунки по 0,5 мл. Затем в первую лунку (контроль сыворотки) вносят 0,5 мл испытуемой сыворотки, предварительно инактивированной и разведенной 1:25, перемешивают и 0,5 выливают. Во вторую лунку также добавляют 0,5 мл испытуемой сыворотки (1:25), перемешивают, переносят 0,5 мл в третью лунку и титруют сыворотку до конца ряда, из последней лунки 0,5 мл выливают. Таким образом получают ряд последовательных двукратных разведений испытуемой сыворотки, начиная с 1:50, в объеме 0,5 мл.

В первые лунки (контроль сыворотки) добавляют микропипеткой по 0,05 мл контрольных эритроцитов. Затем в каждую лунку, начиная со второй, с помощью микропипетки добавляют по 0,05 мл диагностикума. Пластины осторожно встряхивают до полного перемешивания содержимого лунки, следя, чтобы не было разбрызгивания жидкости, и оставляют при комнатной температуре. Учет реакции проводят через 2 - 3 часа.

Оценка реакции проводится по следующей схеме:

4+ - эритроциты покрывают все дно лунки равномерным слоем, иногда наблюдается зонтик.

3+ - эритроциты выстилают все дно лунки тонким равномерным слоем, но площадь его меньше, чем при 4-крестовой реакции, размеры зонтика также меньше.

2+ - агглютинат небольшой, расположен в центре лунки.

1+ - вокруг осадка эритроцитов в центре виден небольшой агглютинат.

Отрицательная реакция - осадок эритроцитов на дне лунки в виде пуговки или маленького кольца. За титр сыворотки принимают ее последнее разведение с оценкой реакции не менее чем 3+. Оценка результатов исследования сывороток на бруцеллез в РПГА у людей: титр 1:50 - реакция сомнительная, титр 1:100 и выше - реакция положительная. При записи результатов РПГА следует указывать титр сыворотки.

Иммуноферментный анализ (ИФА)

Метод используют для диагностики всех форм заболевания, а также при эпидемиологическом обследовании населения и при отборе лиц для вакцинации против бруцеллезной инфекции.

Для постановки ИФА используют диагностическую тест-систему, иммуноферментную для определения бруцеллезных антител. Выявление специфических антител в сыворотках людей происходит за счет взаимодействия бруцеллезного антигена (ЛПС), адсорбированного на полистироловом планшете (плоскодонном) с антителами исследуемой сыворотки. Образовавшийся комплекс "антиген + антитело" выявляют с помощью антител против иммуноглобулинов человека, меченных

пероксидазой хрена.

Техника постановки ИФА.

1. Сенсибилизация твердой фазы. В лунки планшета вносят с помощью дозатора по 200 мкл раствора бруцеллезного антигена в концентрации 10 мкг/мл в 0,02 М растворе фосфатно-солевого буфера (ФСБ), рН 7,2. Адсорбцию антигена на планшетах проводят в течение 2 часов в термостате при температуре 37⁰С или при 4⁰С в течение 18 часов. Затем антиген удаляют встряхиванием планшета с последующей трехкратной отмывкой (по 5 мин.) раствором ФСБ, содержащим 0,1% детергента - твит-20.

2. Внесение исследуемого материала. Испытуемые сыворотки, разведенные 1:200, вносят по 100 мкл в первую лунку ряда и далее последовательно путем двукратных разведений на ФСБ + твин, содержащий 1% бычьего сывороточного альбумина (БСА), титруют. Параллельно на каждом планшете ставят отрицательный и положительный контроль. Планшеты встряхивают и выдерживают при 37⁰С в течение 1 часа. После чего жидкость удаляют и отмывают планшеты, как указано в п. 1.

3. Внесение конъюгата. В каждую лунку планшета вносят по 100 мкл раствора конъюгата в рабочем разведении (конъюгат разводят на ФСБ + твин и 1% БСА). Планшеты помещают в термостат на 40 мин., после чего жидкость удаляют, а планшеты отмывают 4-5 раз, как указано в п. 1.

4. Проявление реакции. В каждую лунку вносят по 100 мкл субстратного раствора, содержащего 0,04% ОФД и 0,04% Н₂О₂ в 0,1М цитратно-фосфатном буфере, рН 5,5. Инкубацию проводят при комнатной температуре 15-30 мин. и останавливают реакцию внесением 50 мкл 0,5 моль/л серной кислоты.

5. Учет и оценка результатов ИФА. Результат реакции можно учитывать визуально с помощью сравнения окраски в опытных и контрольных лунках, а также с помощью спектрофотометра типа Multiskan при длине волны 492 нм. Появление желто-оранжевого окрашивания в опытных лунках при его отсутствии в лунках с отрицательными контролями свидетельствует о положительной реакции. При фотометрическом учете результатов проба считается положительной, если оптическая плотность (ОП) в 2 и более раз превосходит наивысшее значение ОП отрицательных контролей. Диагностическим титром в ИФА считается разведение сыворотки более чем 1:400.

Использование ИФА в эпидемиологической практике.

При проведении массовых обследований на бруцеллез для постановки ИФА может быть использована не сыворотка крови, а цельная кровь. Для этого кровь из пальца, с помощью микропипетки, в объеме 10 мкл вносится в микропробирку с физиологическим раствором в объеме 1 мл. Пробирку встряхивают и затем либо центрифугируют при 1000 об./мин 5 мин., либо дают отстояться в холодильнике при 4⁰С в течение 18 часов. Таким образом получают разведение сыворотки 1:200. Для постановки ИФА используют надосадочную жидкость.

Тесты, выявляющие повышенную сенсибилизацию организма к бруцеллезному антигену

Кожно-аллергическая проба Бюрне

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.

Техника постановки пробы.

Бруцеллезный аллерген вводится внутрикожно в количестве 0,1 мл. Инъекция делается с соблюдением асептики на ладонной поверхности предплечья шприцом с тонкой иглой (техника, тождественная реакции Манту, Шика и Дика). Учет реакции производится через 24 - 48 часов после введения аллергена путем осмотра и ощупывания кожи. В некоторых случаях аллергическая реакция становится положительной к 72 часам. При положительной реакции на месте введения аллергена появляется красноватая или бледная болезненная отечность удлиненной или овальной формы. Отек может быть хорошо контурирован с ясным возвышением над уровнем нормальной кожи. При слабо выраженной реакции отек распознается только при ощупывании (сравнить с аналогичным участком кожи на другой руке). Гиперемию кожи при отсутствии отека принимают за отрицательный результат. При учете реакции отмечается размер отека в сантиметрах (длина и ширина), степень болезненности через 24 и 48 часов. При отрицательном результате следует учитывать реакцию и через 72 часа.

Оценка реакции.

Наличие выраженного отека кожи на месте введения аллергена считается положительной аллергической реакцией. Отсутствие болезненности и гиперемии при наличии отека не исключает положительной оценки пробы. Реакция, появившаяся и исчезнувшая ранее шести часов после введения аллергена, считается неспецифической.

У людей, высоко сенсibilизированных к бруцеллезному антигену, возможна общая реакция организма на введение бруцеллина с повышением температуры, ознобом, головной болью и недомоганием.

Оценка реакции: слабо положительная - слабо выраженный отек не более 2 см в диаметре, положительная - отек размером от 2 до 6 см в диаметре, резко положительная - отек свыше 6 см, иногда сопровождающийся лимфаденитом и общей реакцией организма.

Реакция лизиса лейкоцитов

Введение специфического антигена в сенсibilизированный организм небезразлично для обследуемого. В этой связи заслуживает внимания эффективный метод выявления гиперчувствительности замедленного типа методом *in vitro* с помощью реакции лизиса лейкоцитов (РЛЛ). РЛЛ основана на учете разрушения лейкоцитов сенсibilизированного организма под влиянием специфического антигена, регистрируемого методом *in vitro*. РЛЛ обладает строгой специфичностью, дает возможность количественного учета степени сенсibilизации организма, позволяет получить ответ через 3 - 4 часа после взятия крови.

Техника постановки РЛЛ.

РЛЛ проводится в пробирках из химически чистого стекла. В качестве антигена используется взвесь убитых нагреванием бруцелл (может быть использован вакцинный штамм *V. abortus* 19ВА) в концентрации 1×10^8 мкл/мл.

Кровь для исследования берется в количестве 1 мл и вносится в колбочку с гепарином из расчета 75-80 МЕ гепарина на 1 мл крови. По 0,4 мл гепаринизированной крови помещается в 2 пробирки. В первую пробирку добавляют 0,1 мл бруцеллезного антигена (опытная пробирка), во вторую - 0,1 мл физраствора для установления неспецифического лизиса лейкоцитов (контрольная пробирка). Пробирки встряхивают в течение 2-3 мин., после чего проводят подсчет лейкоцитов в камере Горяева по принятому в гематологии методу. Затем пробирки помещают в термостат на 2 часа при 37°C и периодически встряхивают их через 15-20 мин. После инкубации пробирки вновь встряхивают в течение 2-3 мин. и проводят подсчет лейкоцитов. Подсчет производится не менее 2-3 раз для каждой пробирки, а затем выводится среднее их количество. Наличие лейкоцитов после инкубации в опытной и контрольной пробирках подсчитывается по формуле: количество лейкоцитов после инкубации $\times 100\%$ количество лейкоцитов до инкубации.

Показатель специфического лизиса лейкоцитов (ПСЛ) подсчитывается путем определения разницы - процент уменьшения лейкоцитов в опытной пробирке минус процент уменьшения лейкоцитов в контроле. ПСЛ выражается отрицательной величиной и колеблется в пределах от -10 до -30%. ПСЛ меньше -10% свидетельствует о неспецифическом лизисе.

Индикация бруцелл в патологическом материале

Микроскопия

Мазки, приготовленные из первичных посевов, из центрифугата или фильтрата (при исследовании воды, молока), и препараты-отпечатки из патологического материала после фиксации окрашивают по Граму или Козловскому и просматривают в световом микроскопе.

Реакция иммунофлуоресценции (РИФ), прямой метод

При исследовании патологического материала от больных людей и животных, а также из объектов внешней среды может быть эффективен прямой иммунофлуоресцентный метод, позволяющий выявлять как живые, так и нежизнеспособные бактерии по свечению в них специфического антигена. Для обнаружения бруцелл применяют флуоресцирующие бруцеллезные антитела.

А) Приготовление препаратов для люминесцентной микроскопии.

При исследовании материала от абортированных плодов, различных экссудатов и органов инфицированных животных и людей готовят препараты-отпечатки, прикладывая предметное стекло к поверхности свежего среза. Затем препараты подсушивают на воздухе и фиксируют этиловым спиртом в течение 15-20 минут при 37⁰С или метиловым спиртом при комнатной температуре 15 минут.

Б) Обработка препаратов флуоресцирующими антителами.

На фиксированные мазки наносят каплю бруцеллезной сыворотки. Для гашения неспецифического свечения фона применяют бычий альбумин, меченый родамином, который придает клеткам и другим органическим частицам тусклое оранжево-красное свечение. Перед обработкой препаратов бруцеллезную люминесцирующую сыворотку и альбумин разводят до удвоенного рабочего разведения, указанного на этикетке (например, если рабочее разведение равно 1:20, то разводят 1:10). После этого альбумин и сыворотку смешивают в равных объемах и наносят на исследуемый препарат, который помещают во влажную камеру (чашка Петри с влажной фильтровальной бумагой на дне) на 15-20 минут, затем промывают проточной водопроводной водой в течение 10 минут и высушивают на воздухе. На препарат наносят каплю забуференного глицерина (9 частей глицерина и 1 часть забуференного физиологического раствора), покрывают покровным стеклом и исследуют под люминесцентным микроскопом.

В) Микроскопия препаратов.

Для микроскопии используется люминесцентный микроскоп МЛ-2 при силе тока 4,5, объективы 90 и 100 и окуляры 5х или 7х (в зависимости от освещенности препарата). Светофильтры следует располагать следующим образом: (от источника света) СЭС-14-14, БС-8-2, ФЗ-1-2. Окулярный фильтр Т-2Н или Ж-18, вспомогательная линза - 1,6. При микроскопии препаратов следует пользоваться нефлуоресцирующим маслом.

В положительных случаях, т.е. когда в исследуемом материале имеются бруцеллы, в микроскопе на темном или оранжево-красном фоне видны клетки с ярким зеленым свечением по периферии. Центральная часть клетки не светится. Конгломераты бруцеллезного антигена имеют также яркое зеленое свечение.

Для оценки интенсивности специфического свечения используют четырехкрестовую систему. Сверкающая флуоресценция зеленого цвета с четко выраженной формой клетки - четыре креста. Яркая флуоресценция зеленого цвета - три креста. Заметная, но слабо

выраженная флюоресценция, - два и один крест.

Положительным результатом считается флюоресценция, оцениваемая на четыре и три креста при наличии 2 - 3 клеток в каждом поле зрения препарата.

Реакция нейтрализации антител (РНАт)

РНАт является модификацией реакции пассивной гемагглютинации и основана на нейтрализации антител специфическим антигеном, находящимся в исследуемом материале. Тем самым специфическая сыворотка лишается способности агглютинировать эритроциты, сенсibilизированные специфическим антигеном.

РНАт применяется для обнаружения бруцеллезного антигена в патологическом материале, пищевых продуктах и объектах внешней среды.

Подготовка исследуемого материала.

Материал, подозрительный на зараженность бруцеллами, перед постановкой реакции следует обезвредить путем прогрева при 100°C (в кипящей водяной бане) в течение 10 минут. Жидкости (вода, молоко) прогревают в нативном виде. После прогрева воду и молоко центрифугируют при 3000 об./мин 2 часа и берут для исследования осадок. Кусочки органов, брызгу и другой материал предварительно измельчают и растирают в ступке с добавлением 9 объемов физиологического раствора, полученную суспензию прогревают. Прогретую суспензию фильтруют через 2 слоя марли или бумажный фильтр и исследуют фильтрат или же центрифугируют его и берут для реакции надосадочную жидкость и осадок.

Реакцию ставят в полистироловых пластинах с лунками, которые должны быть тщательно вымыты, т.к. реакция отличается высокой чувствительностью и присутствие даже следов антигена может исказить ее результаты. Для постановки РНАт нужны те же ингредиенты, что и для РПГА, и, кроме того, взвесь убитых бруцелл в концентрации 5 x 10 мкл/мл и бруцеллезная сыворотка с высоким титром гемагглютинирующих антител. Бруцеллезную сыворотку предварительно титруют в РПГА, определяя ее предельное разведение, дающее реакцию не менее чем 3+. Это разведение принимают за одну сывороточную гемагглютинирующую единицу. Для РНАт берут разведение сыворотки, соответствующее 4 единицам. Например, если 1 единица соответствует разведению 1:25600, то 4 единицы - 1:6400. Поскольку в РНАт бруцеллезная сыворотка берется в объеме 0,25 мл, ее следует разводить в удвоенном титре (титр 1:3200). Реакцию ставят в 4-х рядах лунок, первый ряд - опытный (8-10 лунок), остальные - контрольные (6 лунок). В первом (опытном) ряду титруют испытуемый материал. Во втором ряду (контроль 1) контролируется возможность неспецифической реакции за счет тканевых антигенов или гетерогенных антител. В третьем ряду (контроль 2) контролируется специфичность РНАт с заведомо бруцеллезным антигеном. В четвертом ряду (контроль 3) проверяется активность бруцеллезной сыворотки. Если одновременно исследуют несколько проб, то для каждой пробы ставят только 1-й контроль, а второй и третий контроли ставят для всей партии проб.

Техника постановки РНАт.

В лунки первого, второго и третьего рядов вносят нормальную сыворотку кролика (разведенную 1:100) по 0,25 мл, а в четвертый ряд по 0,5 мл в каждую лунку, кроме первой лунки. Затем в 1-е лунки опытного и второго (контроль 1) рядов вносят по 0,25 мл исследуемого материала и титруют. В третий (контроль 2) ряд вносят бруцеллезный антиген в объеме 0,25 мл и также титруют. Во все лунки 1-го (опытного) и 3-го (контроль 2) рядов добавляют по 0,25 мл положительной бруцеллезной сыворотки 4 сывороточных гемагглютинирующих единиц (например, 1:3200).

Во все лунки второго (контроль 1) ряда добавляют 0,25 мл нормальной сыворотки кролика (1:100). В четвертом (контроль 3) ряду разводят бруцеллезную положительную

сыворотку в объеме 0,5 мл, начиная с разведения, которое было использовано в первом (опытном) и третьем (контроль 2) рядах и проверяют соответствие разведения сыворотки 4-м сывороточным единицам (например, 1:6400). Пластины встряхивают и ставят в термостат при 37⁰С на 2 часа. Затем во все лунки четырех рядов добавляют по 0,05 мл (1 капля) 2,5% взвеси бруцеллезного эритроцитарного диагностикума. Пластины встряхивают и оставляют при комнатной температуре на 2-3 часа.

Учет реакции.

При наличии бруцеллезного антигена в исследуемом материале эритроциты выпадают в осадок в виде "пуговки" или маленького колечка - реакция нейтрализации положительная. Если в исследуемом материале антиген отсутствует, то специфические антитела, добавленные в реакцию, остаются свободными и склеивают эритроциты - реакция нейтрализации отрицательная.

За титр РНАт принимают последнее разведение исследуемого материала, которое вызывало полное подавление гемагглютинации. Результат РНАт считается положительным, если подавление гемагглютинации отмечается не менее чем в первых 2 - 3 лунках.

Иммуноферментный анализ (ИФА)

Метод используется для выявления бруцеллезного антигена в объектах внешней среды, пищевых продуктах и биологических объектах, а также для идентификации выделенных культур бруцелл. Метод характеризуется высокой чувствительностью, специфичностью, возможностью количественной и автоматизированной оценки результатов, воспроизводимостью и стандартностью основных ингредиентов анализа. С помощью ИФА можно выявить бруцеллы в концентрации 1x10⁴ мкл/мл или 1-5 нг/мл бруцеллезного растворимого антигена.

Применение только одного ИФА при обследовании людей в очаге бруцеллеза крупного рогатого скота повышает эффективность диагностики бруцеллеза в 11,9 раз по сравнению с реакцией агглютинации, в 6 раз - реакцией Хеддльсона, в 1,2 раза - антиглобулиновой пробой Кумбса (РК). У больных хроническим бруцеллезом с большой давностью заболевания (более 5 лет) ИФА превосходит диагностические возможности реакции агглютинации в 2,33 раза, РПГА - в 7 раз, РК - в 1,4 раза.

Выявление бруцеллезного антигена в ИФА происходит за счет специфического взаимодействия бруцеллезных иммуноглобулинов, сорбированных на планшете, с бруцеллезным антигеном, содержащимся в исследуемом материале. Образовавшийся комплекс "антиген + антитело" выявляют с помощью конъюгата (бруцеллезные антитела, меченные пероксидазой хрена).

Техника постановки ИФА.

1. Сенсibilизация твердой фазы. В лунки планшета вносят с помощью дозатора по 200 мкл раствора бруцеллезных иммуноглобулинов в рабочем разведении (20 мкг/мл) в 0,02М растворе ФСБ, рН 7,2. Планшеты помещают в термостат на 2 часа при 37⁰С или в холодильник на 18 часов при 4⁰С. После окончания адсорбции иммуноглобулины удаляют из лунок планшета встряхиванием и трехкратно отмывают раствором ФСБ, содержащим 0,1% твина-20.

2. Внесение исследуемого материала. Исследуемый материал в разведениях (двух- или десятикратных) на ФСБ + твин, содержащий 1% БСА, вносят по 100 мкл в каждую лунку. Параллельно с исследуемыми образцами готовят серию последовательных разведений контрольного образца бруцеллезного антигена в концентрациях от 1 до 1000 нг/мл и каждое разведение антигена вносят в количестве 100 мкл в лунки планшета. Планшеты выдерживают в термостате при 37⁰С в течение часа, после чего жидкость из планшета удаляют встряхиванием и планшеты отмывают, как указано в п. 1.

3. Внесение конъюгата. В каждую лунку вносят по 100 мкл раствора конъюгата в рабочем разведении (конъюгат разводят на ФСБ + твин, содержащий 1% БСА). Планшеты помещают в термостат на 40 мин, а затем отмывают, как указано в п. 1.

4. Проявление реакции. В каждую лунку вносят по 100 мкл субстратного раствора, содержащего 0,04% ОФД и 0,04% H_2O_2 в 0,1М цитратно-фосфатном буфере, pH 5,5. Планшеты помещают в темное место при комнатной температуре на 15-20 мин. Реакцию останавливают внесением в лунки 50 мкл серной кислоты в концентрации 0,5 моль/л.

5. Оценка результатов. Оценку результатов проводят по изменению окраски субстрата (от светло-коричневой до оранжево-коричневой) визуально или с помощью фотометра при длине волны 492 нм, сравнивая интенсивность окраски контрольных и опытных проб. Появление желто-оранжевого окрашивания в опытных лунках и положительном контроле при его отсутствии в лунках с отрицательными контролями свидетельствует о наличии в пробе бруцеллезного антигена. При фотометрическом учете результатов анализа проба считается положительной, если ее оптическая плотность (ОП) в 2 и более раз превосходит наивысшее значение ОП отрицательных контролей, которое не должно превышать 0,2.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

В последние годы для определения ДНК бруцелл в различных объектах используется ПЦР. В основе метода ПЦР лежит многократное копирование (амплификация) специфического фрагмента ДНК-мишени, который является маркерным для данного вида. ПЦР обладает высокой чувствительностью, позволяет выявить 100-1000 бактериальных клеток в пробе. 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* O:9, *Y. pestis* EV, *S. typhimurium*).

Подготовку проб для исследования (выделение ДНК) и проведение ПЦР осуществляют с помощью специального набора, в который включены все необходимые ингредиенты. 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. Пробы упаковывают согласно Рекомендациям по правилам перевозки инфекционных материалов 2009-2010 (WHO/HSE/EPR/2008.10) с соблюдением принципа тройной упаковки.

4.5 Дифференциальная диагностика 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 39-40⁰ С, хотя при некоторых болезнях (лимфогранулематоз, туберкулез) самочувствие также может оставаться удовлетворительным при высокой температуре. При этих болезнях имеются характерные органы поражения - значительное увеличение какой-либо группы лимфатических узлов, изменения легких. Далее, при острой форме бруцеллеза нет очаговых органов 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. Monoартриты 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).

Дифференциальный диагноз бруцеллеза с другими природно-очаговыми инфекциями

Перечень критериев диагностики	Клещевой энцефалит	Острый бруцеллез	Омская геморрагическая лихорадка	Клещевой боррелиоз	Лептоспироз	Лихорадка Западного Нила
Инкубационный период	1-35 дней, в среднем 7-	1-6 недель, иногда до 2-3	1-10 дней, в среднем 5-7	2-60 дней, в среднем 12	6-10 дней, в среднем 6-8	1-8 дней, в среднем 3-4

	12	месяцев				
Температура	Фебрильная 4-6 дней, могут быть две волны	2-10 недель	Фебрильная 5-7 дней, могут быть две волны	Субфебрильная или фебрильная, 2-7 дней	Фебрильная 5-7 дней, могут быть две волны	Фебрильная 2-14 дней, могут быть две волны
Синдром инфекционного токсикоза	Выражен	Умеренно выражен	Выражен	Умеренно выражен	Выражен	Выражен
Изменения со стороны слизистой ротоглотки	Не характерны	Не характерны	«Пылающий» зев, энантема на мягком нёбе	Лёгкая гиперемия зева	Яркая гиперемия зева, кровоизлияния на мягком нёбе	Умеренная гиперемия зева
Внешний вид больного	Характерен (яркая гиперемия лица, шеи, верхней трети туловища)	Не характерен	Характерен	Не характерен	Характерен. Синдром «капюшона» склерит	Характерен
Изменения со стороны кожных покровов	Не изменены	Не изменены	Мелкие геморрагические высыпания	Первичный аффект, кольцевидная мигрирующая эритема, полиморфная сыпь, доброкачественная лимфоцитомы	Пятнисто-папулезная и петехиальная сыпь, желтушность кожи и слизистых	Пятнисто-папулезная сыпь
Поражение лимфоузлов	Не характерно	Регионарный лимфаденит	Не характерно	Регионарный лимфаденит	Не характерно	Не характерно
Поражения других органов и систем	Не характерны	Гепатолиенальный синдром	Бронхиты, пневмонии	Поражение глаз, суставов, сердца, печени	Поражение мышц, сердца, печени, почек	Не характерны
Менингеальный синдром	Выражен	Не характерен	Не характерен	Умеренно выражен	Выражен	Умеренно выражен
Нарушения сознания и психические расстройства	От сомнолентности до комы	Не характерны	Не характерны	Возможны психические расстройства	От сомнолентности до комы	От сомнолентности до комы
Очаговые симптомы	Вялый шейно-плечевой паралич, парезы черепных нервов	Отсутствуют	Отсутствуют	Синдром Банноварта, парезы черепных нервов	Полиневриты, мозжечковая атаксия, атетоз	Вялые парезы и параличи, парезы черепных нервов
Изменения общего анализа крови	Умеренный лейкоцитоз	Лейкопения, нейтрофилез со сдвигом влево	Лейкопения, нейтрофилез со сдвигом влево	Умеренный лейкоцитоз с нейтрофилёзом ускорение СОЭ	Высокий лейкоцитоз, нейтрофилёз, анемия, тромбоцитопения, ускорение СОЭ	Лейкоцитоз, нейтрофилёз без сдвига влево, ускорение СОЭ
Изменения ЦСЖ	Лимфоцитарный или	Без патологии	Без патологии	Умеренный лимфоцитарный	Смешанный или	Смешанный или

	смешанный цитоз от десятков, сотен до тысячи в 1мкл			ый цитоз от 200 до 300 клеток в 1мкл	лимфоцитарн ый цитоз от 100 до 500 клеток в 1 мкл	лимфоцитарны й цитоз от 20 до 1000 клеток в 1 мкл
--	--	--	--	--	---	--

4.6 Клиническая дифференциальная диагностика бруцеллезной инфекции

Клинические критерии диагностики бруцеллезной инфекции

Признак	Характеристика	Сила*
Лихорадка	Фебрильная 4-6 дней, могут быть две волны	С
Синдром инфекционного токсикоза	Умеренно выражен	С
Внешний вид больного	Кожные покровы влажные	D
Гепатолиенальный синдром	Выражен	С
Артралгии	Характерны	С

4.7 Эпидемиологическая диагностика

Эпидемиологические критерии диагностики бруцеллеза

1. Пребывание в эндемичном очаге бруцеллезной инфекции в весенне-летний период
2. Участие в окотной компании, стрижке, отеле скота, уборке и уходе за животными
3. Употребление сырого молока и мяса коз овец и коров

Путь передачи	Характеристика	Сила*
Контактный	Контакт со скотом (участие в окотной компании, стрижке, отеле скота, уборке и уходе за животными)	B
Алиментарный	Употребление сырого молока, молочных продуктов и мяса коз, овец и коров	B

Примечание: * - Оценка силы рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой

4.8 Лабораторная диагностика

Методы диагностики

Метод	Показания	Сила*
Бактериологический	Пациенты с клиническими симптомами бруцеллеза для подтверждения нозологии и определения степени тяжести	С
Серологический (ИФА, РПГА, реакции Хеддльсона, Райта, Кумбса, РНАт, РИФ)	Пациенты с клиническими симптомами бруцеллеза для подтверждения диагноза	B
Молекулярно-генетический метод (ПЦР)	Пациенты с клиническими симптомами бруцеллеза для подтверждения диагноза	B

Примечание: * - Оценка силы рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой

Критерии лабораторного подтверждения диагноза

Признак	Критерии	Сила*
IgM к бруцеллам, IgG к бруцеллам	Нарастание титра IgG-антител в парных сыворотках (в остром периоде инфекции и периоде выздоровления), а	B

	также повышение уровней IgG и IgM указывает на наличие бруцеллеза	
ДНК бруцелл в крови и ликворе	Выявление ДНК бактерии бруцелл методом ПЦР в крови и ликворе	В
Антитела к бруцеллам в крови и ликворе	Выявление антител к бактериям бруцеллеза в крови и ликворе	В

Примечание: * - Оценка силы рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой

4.9 Инструментальная диагностика

Методы инструментальной диагностики

Метод	Показания	Сила*
Рентгенография суставов и позвоночника	Пациенты с клиническими симптомами бруцеллеза при наличии очаговой симптоматики и с болевым синдромом	С
Ультразвуковое исследование печени и селезенки	Пациенты с клиническими симптомами бруцеллеза	С

Примечание: * - Оценка силы рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой

4.10 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.

4.11 Лечение

Общие подходы к лечению больных бруцеллезом

Медицинская помощь больным с подозрением на бруцеллез оказывается в условиях: **стационара** (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Для оказания медицинской помощи можно использовать только те методы, медицинские изделия, материалы и лекарственные средства, которые разрешены к применению в установленном порядке.

Принципы лечения больных бруцеллезом предусматривают одновременное решение нескольких задач:

▲ предупреждение дальнейшего развития патологического процесса, обусловленного заболеванием;

▲ предупреждение развития и купирование патологических процессов осложнений;

▲ предупреждение формирования остаточных явлений, рецидивирующего и хронического течения.

На выбор тактики лечения оказывают влияние следующие факторы:

- ▲ клиническая форма болезни;
- ▲ тяжесть заболевания;
- ▲ возраст больного;
- ▲ наличие и характер осложнений;
- ▲ доступность и возможность выполнения лечения в соответствии с необходимым видом оказания медицинской помощи.

Методы лечения

Лечение больных бруцеллезом представляет собой серьезную проблему. В ее основе лежит полиморфизм клинических форм заболевания, многообразие определяющих их механизмов, что требует строгой индивидуализации терапии. Так, при наличии активного острого, подострого инфекционного процесса, хронического бруцеллеза в стадии суб- и декомпенсации, сопровождающегося свободной циркуляцией возбудителя в кровеносном русле, требуется назначение антибактериальных средств. Недостатком этого способа является слабый эффект при применении антибиотиков с низкой способностью проникать внутрь клетки и с развивающейся резистентностью бруцелл к ним.

До настоящего времени оптимальный режим терапии больных бруцеллезом остается дискуссионным. С 1986 года ВОЗ для лечения больных острым бруцеллезом рекомендует применять рифампицин в дозе 600-900 мг и доксициклин 200 мг ежедневно на протяжении как минимум 6 недель. 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. Наиболее часто используются тетрациклин/аминогликозиды, тетрациклин/рифампицин, ко-тримоксазол, и тетрациклин/фторхинолоны.

Данные мета-анализа показывают, что монотерапия и длительность лечения антибиотиками менее 30 дней, дают более высокий процент рецидива, чем сочетание 2 и более антибиотиков и длительный (не менее 6 недель) курс терапии. Продолжительность лечения должна определяться клиническими проявлениями, наличием осложнений. Ряд авторов рекомендуют применение нескольких курсов антибиотикотерапии со сменой комбинаций препаратов (*уровень доказательности А*).

Высокая вероятность хронизации бруцеллеза с большой частотой обострения инфекционного процесса является одной из причин поиска методов повышения резистентности организма. В лечении больных бруцеллезом используются иммунокорректоры: тимогексин, левамизол, препараты тимуса (тималина, тимогена, Т-активина), ликопид, тамерит и др. Имеется положительный опыт применения цитокинов (ронколейкин, интерлейкина-1 β). Наряду с этим рекомендуются способы лечения больных хроническим бруцеллезом с включением препаратов интерферона, его индукторов, а также комбинаций интерферонов и их индукторов (*уровень доказательности В*).

Выбор метода лечения больных бруцеллезом зависит от клинической картины, степени проявлений симптомов, степени тяжести заболевания, наличия осложнений.

Лечение включает:

Режим.

Диета.

Методы медикаментозного лечения:

- средства этиотропной терапии;
- средства симптоматической терапии;
- средства иммунотерапии и иммунокоррекции.

Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации

Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (Код АТХ)	Лекарственные средства	Показания	Уровень* доказательности
Тетрациклины (J01AA07)	Тетрациклин	Клинические проявления бруцеллеза	2++
Фторхинолоны (J01MA)	Ципрофлоксацин	Клинические проявления бруцеллеза	2++
Ансамицины (J04AB02)	Рифампицин	Клинические проявления бруцеллеза	2++
Амфениколы (J01BA01)	Хлорамфеникол	Клинические проявления бруцеллеза	2++
Другие иммуностимуляторы (L03AX)	Азоксимера бромид	Иммуномодулирующая и антиоксидантная терапия, дезинтоксикация	2++
Интерлейкины (J03AC)	Интерлейкин человека рекомбинантный 2	Клинические проявления бруцеллеза	2++
Другие иммуностимуляторы (L03AX)	Имунофан	Клинические проявления бруцеллеза	2+
Производные пропионовой кислоты (M01AE)	Кетопрофен	Противовоспалительная, анальгетическая, жаропонижающая терапия	2+
Анилиды (N02BE)	Парацетамол	Противовоспалительная, анальгетическая, жаропонижающая терапия	2+
Производные уксусной кислоты и родственные соединения (M01AB)	Диклофенак	Противовоспалительная, анальгетическая, жаропонижающая терапия	2+
Салициловая кислота и ее производные (N02BA)	Ацетилсалициловая кислота	Противовоспалительная, анальгетическая, жаропонижающая терапия	2+
Пиразолонаты (N02BB)	Метамизол натрия	Противовоспалительная, анальгетическая, жаропонижающая терапия	2+

Аскорбиновая кислота (витамин С) (A11GA)	Аскорбиновая кислота	Регенерация тканей	2+
Витамин В1 (A11DA)	Тиамин хлорид	Нейропротекция	2+
Другие витаминные препараты (A11HA)	Пиридоксина гидрохлорид	Нейропротекция	2+
Цианокобаламин и его производные (B03BA)	Цианокобаламин	Нейропротекция	2+
Глюкокортикоиды (H02AB)	Преднизолон	При среднетяжелой и тяжелой форме бруцеллеза, при выраженном болевом синдроме	2+
	Дексаметазон	При среднетяжелой и тяжелой форме бруцеллеза, при выраженном болевом синдроме, неврологических осложнениях	2+
Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс (B05BB)	Калия хлорид + Натрия ацетат + Натрия хлорид	Дезинтоксикация	2+
Другие ирригационные растворы (B05CX)	Декстроза		2+

Примечание: * - Оценка силы рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой

4.12 Реабилитация

Основные принципы реабилитации:

1. реабилитационные мероприятия должны начинаться уже в периоде разгара или в периоде ранней реконвалесценции;

2. необходимо соблюдать последовательность и преемственность проводимых мероприятий, обеспечивающих непрерывность на различных этапах реабилитации и диспансеризации;

3. комплексный характер восстановительных мероприятий с участием различных специалистов и с применением разнообразных методов воздействия;

4. адекватность реабилитационных и восстановительных мероприятий и воздействий адаптационным и резервным возможностям реконвалесцента. При этом важны постепенность возрастания дозированных физических нагрузок, а также дифференцированное применение различных методов воздействия;

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

Критерии выздоровления/улучшения

- стойкая нормализация температуры

- отсутствие интоксикации
- нормализация или значительное уменьшение болевого синдрома

4.13 Диспансерное наблюдение

Все перенёвшие бруцеллез, независимо от клинической формы, подлежат диспансерному наблюдению в течение 3 лет. Диспансеризацию больных проводят врачи-инфекционисты, при необходимости невролог и терапевт. Основание для снятия с диспансерного учёта - полное восстановление работоспособности, удовлетворительное самочувствие, отсутствие клинических симптомов.

4.14 Общие подходы к профилактике

Показанием к вакцинации людей является угроза 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.

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

Специфическая профилактика постоянным и временным работникам животноводства проводится 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. Для иммунизации людей против бруцеллеза используется сухая живая вакцина, приготовленная из вакцинного штамма коровьего вида (В. abortus 19-ВА). Эпидемиологическая эффективность вакцинации зависит от правильного определения показаний к их проведению, полноты отбора подлежащих иммунизации профессиональных групп, в том числе временного персонала, соблюдения сроков вакцинации и ревакцинации, методики проведения прививок, иммунологических свойств вакцины и соблюдения необходимых условий ее хранения. 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). Ревакцинация проводится через 10-12 месяцев после вакцинации лицам с отрицательными серологическими и аллергическими реакциями на бруцеллез. Прививки против бруцеллеза могут быть достаточно эффективными лишь при одновременном проведении всего комплекса санитарных и ветеринарных мероприятий.

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 подлежат контингенты, подвергающиеся риску заражения бруцеллезом:

- 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.

Руководство диспансеризацией осуществляют краевые, областные и районные отделы здравоохранения. Территориальные ЦСЭН контролируют охват контингентов, подлежащих периодическим медицинским осмотрам на бруцеллез, составляют перечень объектов с числом работающих в них, оценивают значение неблагоприятных производственных факторов. Администрация отобранных объектов представляет поименные утвержденные списки работающих, подлежащих периодическим медицинским осмотрам на бруцеллез. Проведение медосмотров осуществляет терапевт (территориальный или цеховой). При этом проводится серологическое обследование на бруцеллез в РХ или ИФА. На территориях с длительным благополучием по бруцеллезу сельскохозяйственных животных (не менее 5 лет) серологическое обследование проводят один раз в два года. Лица, положительно реагирующие на бруцеллез, больные с клиническими проявлениями, характерными для бруцеллезной инфекции, подлежат углубленному медицинскому осмотру с привлечением специалистов по профилю клинических проявлений (инфекционист, невропатолог, гинеколог, уролог, хирург и др.). Уточнение или подтверждение диагноза проводится в инфекционных стационарах (отделениях, больницах) врачом-инфекционистом. Установление связи бруцеллеза с профессиональной деятельностью проводится в установленном порядке с обязательным участием инфекциониста и эпидемиолога. Основным документом, подтверждающим профессиональный характер заражения бруцеллезом, служит карта эпидобследования с заполненным вкладным листом. Лица с положительными и сомнительными серологическими реакциями без клинических проявлений (группа положительно реагирующих на бруцеллез) подлежат тщательному обследованию в динамике врачом-инфекционистом (два раза в год с обязательным лабораторным исследованием сыворотки крови на бруцеллез). Профилактические медицинские осмотры животноводов следует 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). Лица, временно привлекаемые к уходу за животными и к переработке сырья и продуктов животноводства, обследуются через 1-2 месяца после сезонных работ.

4.15 Организация оказания медицинской помощи больным бруцеллезом

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.

5. Характеристика требований

5.1 Модель пациента (вид медицинской помощи: первичная доврачебная медико-санитарная помощь)

Фаза	Острая
Стадия	Вне зависимости от степени тяжести
Осложнение	Вне зависимости от осложнений
Вид медицинской помощи	Первичная доврачебная медико-санитарная помощь
Условия оказания	Амбулаторно
Форма оказания медицинской помощи	Неотложная

Код по МКБ-10: A23

5.1.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

1. Категория возрастная – взрослые
2. Пол – любой
3. Данные эпидемиологического анамнеза (пребывание в эндемичном очаге бруцеллеза, контакт с крупным и мелким рогатым скотом, употребление сырого молока и молочных продуктов и др.)
4. Наличие лихорадки.
5. Наличие интоксикационного синдрома
6. Наличие полилимфаденита
7. Наличие гепатолиенального синдрома
8. Любая степень тяжести
9. Вне зависимости от осложнений

5.1.2 Требования к диагностике в амбулаторных условиях

Прием (осмотр, консультация) фельдшера

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
В01.044.002	Осмотр фельдшером	0,5	1
В01.044.002	Осмотр фельдшером скорой медицинской помощи	0,5	1
В01.044.002	Осмотр медицинской сестры	0,5	1
А01.31.001	Сбор анамнеза и жалоб при инфекционном заболевании	1	1
А01.31.002	Визуальное исследование при инфекционном заболевании	1	1
А01.31.003	Пальпация при инфекционном заболевании	1	1
А01.30.004	Перкуссия при инфекционном заболевании	1	1
А01.31.011	Пальпация общетерапевтическая	1	1
А01.31.012	Аускультация общетерапевтическая	1	1
А01.31.016	Перкуссия общетерапевтическая	1	1
А02.09.001	Измерение частоты дыхания	1	1
А02.12.001	Исследование пульса	1	1
А02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1	1
А02.31.001	Термометрия общая	1	1

5.1.3 Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения диагностических мероприятий

Диагностика направлена на установление диагноза, соответствующего модели пациента.

С этой целью производят сбор анамнеза, осмотр, а также другие необходимые исследования, результаты которых вносят в медицинскую карту амбулаторного больного (форма 025/у-04).

Клинические методы исследования

Сбор анамнеза. При сборе анамнеза выясняют наличие или отсутствие жалоб на повышение температуры, интоксикацию (слабость, снижение аппетита, головные боли и т.д.).

Целенаправленно выявляют данные эпидемиологического анамнеза (пребывание в эндемичном очаге, контакт с животными (участие в отеле, уходе, окоте и стрижке), употребление сырого молока, молочных продуктов и мяса коз и коров.

При внешнем осмотре оценивают состояние кожных покровов, обращают внимание на наличие/отсутствие увеличенных лимфоузлов, а также гепатоспленомегалии.

Оценивается состояние сознания, наличие/отсутствие головной боли, температуры, болей в суставах.

Лабораторные методы исследования

Не проводят

Инструментальные методы исследования

Не проводят

Специальные методы исследования

Не проводят

Лечение в амбулаторных условиях

Не проводят. Больные направляются на госпитализацию в стационар для оказания специализированной медицинской помощи.

5.1.4 Требования к диагностике в амбулаторных условиях

Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
V01.044.002	Осмотр фельдшером	0,5	1
V01.044.002	Осмотр фельдшером скорой медицинской помощи	0,5	1
V01.044.002	Осмотр медицинской сестры	0,5	1
A01.31.001	Сбор анамнеза и жалоб при инфекционном заболевании	1	1
A01.31.002	Визуальное исследование при инфекционном заболевании	1	1
A01.31.003	Пальпация при инфекционном заболевании	1	1
A01.30.004	Перкуссия при инфекционном заболевании	1	1
A01.31.011	Пальпация общетерапевтическая	1	1
A01.31.012	Аускультация общетерапевтическая	1	1
A01.31.016	Перкуссия общетерапевтическая	1	1
A02.09.001	Измерение частоты дыхания	1	1
A02.12.001	Исследование пульса	1	1
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1	1
A02.31.001	Термометрия общая	1	1

5.1.5 Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи в амбулаторных условиях

Не медикаментозная помощь направлена на:

- ▲ снижение температуры тела;
- ▲ предупреждение развития осложнений.

5.1.6 Характеристика алгоритмов и особенностей применения лекарственных средств в амбулаторных условиях

На этапе первичной доврачебной медико-санитарной помощи медикаментозная помощь направлена на:

- ▲ снижение температуры тела;
- ▲ предупреждение развития осложнений.

5.1.7 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия протокола

При выявлении в процессе диагностики признаков, требующих проведения дополнительных мероприятий по диагностике и лечению, пациент переводится в протокол лечения больных, соответствующий условиям его выполнения.

При выявлении признаков другого заболевания, требующего проведения диагностических и лечебных мероприятий, наряду с признаками бруцеллеза, медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями:

- а) раздела этого протокола лечения больных, соответствующего ведению бруцеллеза;
- б) протокола лечения больных с выявленным заболеванием или синдромом.

5.2. Модель пациента (вид медицинской помощи: первичная врачебная медико-санитарная помощь, первичная специализированная медико-санитарная помощь)

Фаза	Острая
Стадия	Вне зависимости от степени тяжести
Осложнение	Вне зависимости от осложнений
Вид медицинской помощи	Первичная врачебная медико-санитарная помощь, первичная специализированная медико-санитарная помощь
Условие оказания	Амбулаторно
Форма оказания медицинской помощи	неотложная

Код по МКБ-10: A23

5.2.1 Критерии и признаки определяющие модель пациента

1. Категория возрастная – взрослые
2. Пол – любой
3. Данные эпидемиологического анамнеза (пребывание в эндемичном очаге бруцеллеза, контакт с крупным и мелким рогатым скотом, употребление сырого молока и молочных продуктов и др.)
4. Наличие лихорадки.
5. Наличие интоксикационного синдрома
6. Наличие полилимфаденита
7. Наличие гепатолиенального синдрома
8. Любая степень тяжести
9. Вне зависимости от осложнений

5.2.2 Требования к диагностике в амбулаторных условиях

Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
V01.026.001	Прием (осмотр, консультация) врача общей практики (семейного врача) первичный	0,5	1
V01.044.002	Осмотр врачом скорой медицинской помощи	0,5	1
V01.014.001	Прием (осмотр, консультация) врача-инфекциониста первичный	0,2	1
A01.31.001	Сбор анамнеза и жалоб при инфекционном заболевании	1	1
A01.31.002	Визуальное исследование при инфекционном заболевании	1	1
A01.31.003	Пальпация при инфекционном заболевании	1	1
A01.31.011	Пальпация общетерапевтическая	1	1
A01.31.012	Аускультация общетерапевтическая	1	1
A01.31.016	Перкуссия общетерапевтическая	1	1
A01.30.004	Перкуссия при инфекционном заболевании	1	1
A01.30.005	Аускультация при инфекционном заболевании	1	1
A02.06.001	Измерение объема лимфоузлов	1	1
A02.09.001	Измерение частоты дыхания	1	1
A02.12.001	Исследование пульса	1	1
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1	1
A02.31.001	Термометрия общая	1	1

5.2.3 Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения диагностических мероприятий

Диагностика направлена на установление диагноза, соответствующего модели пациента.

С этой целью производят сбор анамнеза, осмотр, а также другие необходимые исследования, результаты которых вносят в медицинскую карту амбулаторного больного (форма 025/у-04).

Клинические методы исследования

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

Целенаправленно выявляют данные эпидемиологического анамнеза (пребывание в эндемичном очаге бруцеллеза, контакт с крупным и мелким рогатым скотом, употребление сырого молока и молочных продуктов и др.). При внешнем осмотре оценивают состояние кожных покровов, влажность, потливость.

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

Лабораторные методы исследования

Код медицинской		Усредненный показатель	Усредненный показатель
-----------------	--	------------------------	------------------------

услуги	Наименование медицинской услуги	частоты предоставления	кратности применения
В03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	1
В03.016.006	Анализ мочи общий	1	1
В03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	0,4	1

Инструментальные методы исследования

Инструментальные методы исследования - дополнительные			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	0,1	1

Специальные методы исследования

Не проводят

Лечение в амбулаторных условиях

Не проводят. Больные направляются на госпитализацию в стационар для оказания им специализированной медицинской помощи.

5.2.4 Требования к диагностике в амбулаторных условиях

Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
В01.026.001	Прием (осмотр, консультация) врача общей практики (семейного врача) первичный	0,5	1
В01.044.002	Осмотр врачом скорой медицинской помощи	0,5	1
В01.014.001	Прием (осмотр, консультация) врача-инфекциониста первичный	0,2	1
A01.31.001	Сбор анамнеза и жалоб при инфекционном заболевании	1	1
A01.31.002	Визуальное исследование при инфекционном заболевании	1	1
A01.31.003	Пальпация при инфекционном заболевании	1	1
A01.31.011	Пальпация общетерапевтическая	1	1
A01.31.012	Аускультация общетерапевтическая	1	1
A01.31.016	Перкуссия общетерапевтическая	1	1

A01.30.004	Перкуссия при инфекционном заболевании	1	1
A01.30.005	Аускультация при инфекционном заболевании	1	1
A02.06.001	Измерение объема лимфоузлов	1	1
A02.09.001	Измерение частоты дыхания	1	1
A02.12.001	Исследование пульса	1	1
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1	1
A02.31.001	Термометрия общая	1	1

5.2.5 Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи в амбулаторных условиях

Немедикаментозная помощь направлена на:

- снижение температуры тела;
- предупреждение развития осложнений.

5.2.6 Характеристика алгоритмов и особенностей применения лекарственных средств в амбулаторных условиях

На этапе первичной врачебной медико-санитарной помощи медикаментозная помощь направлена на:

- снижение температуры тела;
- предупреждение развития осложнений.

5.2.7 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия протокола

При выявлении в процессе диагностики признаков, требующих проведения дополнительных мероприятий по диагностике и лечению, пациент переводится в протокол лечения больных, соответствующий условиям его выполнения.

При выявлении признаков другого заболевания, требующего проведения диагностических и лечебных мероприятий наряду с признаками бруцеллеза, медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями:

- а) раздела этого протокола лечения больных, соответствующего ведению больных бруцеллезом;
- б) протокола лечения больных с выявленным заболеванием или синдромом.

5.3 Модель пациента (вид медицинской помощи: специализированная медицинская помощь)

Фаза	Острая, подострая
Стадия	Вне зависимости от стадии
Осложнение	Вне зависимости от осложнений
Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Условие оказания	Стационарно
Форма оказания медицинской помощи	Неотложная, экстренная
Продолжительность лечения	15 дней

Код по МКБ-10: A23

5.3.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Категория возрастная: взрослые

Пол: любой

Фаза: острая, подострая

Стадия: вне зависимости от стадии

Осложнения: вне зависимости от осложнений

Вид медицинской помощи: специализированная медицинская помощь

Условия оказания медицинской помощи: стационарно

Форма оказания медицинской помощи: неотложная, экстренная

Средние сроки лечения (количество дней): 15 дней

5.3.2 Требования к диагностике в стационарных условиях

Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления ¹ [1]	Усредненный показатель кратности применения
V01.014.001	Прием (осмотр, консультация) врача-инфекциониста первичный	1	1
Лабораторные методы исследования			
V03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	1
V03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	1
V03.016.006	Анализ мочи общий	1	1
A26.05.003	Бактериологическое исследование крови на бруцеллы (<i>Brucella spp.</i>)	0,5	1
A26.06.012	Определение антител к бруцеллам (<i>Brucella spp.</i>) в крови	1	1
A26.05.001	Бактериологическое исследование крови на стерильность	0,2	1
A12.06.011	Проведение реакции Вассермана (RW)	1	1
A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV1) в крови	0,1	1
A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV2) в крови	0,1	1
A26.19.010	Микроскопическое исследование кала на яйца и личинки гельминтов	1	1
Инструментальные методы исследования			
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	0,6	1

Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением

Прием (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
V01.014.003	Ежедневный осмотр врачом-инфекционистом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1	14
V01.054.001	Осмотр (консультация) врача-физиотерапевта	0,3	1
Лабораторные методы исследования			
V03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	2
V03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	1
V03.016.006	Анализ мочи общий	1	1
Инструментальные методы исследования			
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	0,3	1
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	1
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	0,3	1

5.3.3 Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения диагностических мероприятий

Диагностика направлена на установление диагноза, соответствующего модели пациента, выявление осложнений, определение возможности приступить к лечению без дополнительных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, определения необходимости использования инструментальных и специальных методов обследования.

С этой целью производят сбор анамнеза, осмотр, а также другие необходимые исследования, результаты которых вносят в медицинскую карту стационарного больного (форма 003/у).

Клинические методы исследования

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

Целенаправленно выявляют данные эпидемиологического анамнеза (пребывание в эндемичном очаге бруцеллеза, контакт с крупным и мелким рогатым скотом, употребление сырого молока и молочных продуктов и др.). При внешнем осмотре оценивают состояние кожных покровов, влажность, потливость.

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, при-

знаки 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. Оценивается объем движений в нижних конечностях (лежа): поднятие вверх выпрямленной ноги, поочередно, приведение, отведение бедра, сгибание, разгибание в коленных суставах, движения в голеностопных суставах: тыльное, подошвенное сгибание. Исследуется объем активных, пассивных движений.

Лабораторные методы исследования

Клинический анализ крови

Общий анализ мочи

Биохимический анализ крови

Серологическое исследование (ИФА)

Бактериологический метод

Инструментальные методы исследования

УЗИ внутренних органов

Электрокардиограмма

5.3.4 Требования к диагностике в стационарных условиях

Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
V01.014.001	Прием (осмотр, консультация) врача-инфекциониста первичный	1	1
Лабораторные методы исследования			
V03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	1
V03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	1
V03.016.006	Анализ мочи общий	1	1
A26.05.003	Бактериологическое исследование крови на бруцеллы (<i>Brucella spp.</i>)	0,5	1
A26.06.012	Определение антител к бруцеллам (<i>Brucella spp.</i>) в крови	1	1
A26.05.001	Бактериологическое исследование крови на стерильность	0,2	1
A12.06.011	Проведение реакции Вассермана (RW)	1	1
A26.06.048	Определение антител классов М, G(IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV1) в крови	0,1	1

A26.06.049	Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV2) в крови	0,1	1
A26.19.010	Микроскопическое исследование кала на яйца и личинки гельминтов	1	1
Инструментальные методы исследования			
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	0,6	1

Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением Прием (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
V01.014.003	Ежедневный осмотр врачом-инфекционистом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1	14
V01.054.001	Осмотр (консультация) врача-физиотерапевта	0,3	1

Лабораторные методы исследования			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
V03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	2
V03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	1
V03.016.006	Анализ мочи общий	1	1
Инструментальные методы исследования			
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	0,3	1
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	1

5.3.5 Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи в стационарных условиях

Не медикаментозная помощь направлена на:

- снижение температуры;
- предупреждение развития осложнений;

Включает проведение санитарно-гигиенических мероприятий.

5.3.6 Требования к лекарственной помощи в стационарных условиях

Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации

Код АТХ	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД***	СКД****
A11DA	Витамин В1	Тиамин	0,7	мг	50	500
A11GA	Аскорбиновая кислота	Аскорбиновая кислота (витамин С)	0,7	мг	500	5000
A11HA	Другие витаминные препараты	Пиридоксин	0,7	мг	50	500
B05BB	Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс	Калия хлорид + Натрия ацетат + Натрия хлорид	0,4	мл	400	4000
B05CX	Другие ирригационные растворы	Декстроза	0,7	мл	400	4000
M01AB	Производные уксусной кислоты и родственные соединения	Диклофенак	0,7	мг	100	700
M01AE	Производные пропионовой кислоты	Кетопрофен	мг	0,7	50	350
N02BE	Анилиды	Парацетамол	мг	0,8	500	7500
N02BA	Салициловая кислота и ее производные	Ацетилсалициловая кислота	мг	0,5	500	1500
J01MA	Фторхинолоны	Ципрофлоксацин	мг	0,7	800	8000
J02AC	Производные триазола	Флуконазол	мг	0,5	300	4200
J01AA07	Тетрациклины	Тетрациклин	мг	0,8	1000	10000
J01B A01	Амфениколы	Хлорамфеникол	мг	0,8	750	7500
V07AB	Растворители и разбавители, включая ирригационные растворы	Вода для инъекций	мл	0,8	20	400
A11DA	Витамин В1	Тиамин	0,7	мг	50	500
A11GA	Аскорбиновая кислота	Аскорбиновая кислота (витамин С)	0,7	мг	500	5000
A11HA	Другие витаминные препараты	Пиридоксин	0,7	мг	50	500

Код АТХ	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД***	СКД****
B05BB	Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс	Калия хлорид + Натрия ацетат + Натрия хлорид	0,4	мл	400	4000
B05CX	Другие ирригационные растворы	Декстроза	0,7	мл	400	4000
M01AB	Производные уксусной кислоты и родственные соединения	Диклофенак	0,7	мг	100	700
M01AE	Производные пропионовой кислоты	Кетопрофен	мг	0,7	50	350
N02BE	Анилиды	Парацетамол	мг	0,8	500	7500
N02BA	Салициловая кислота и ее производные	Ацетилсалициловая кислота	мг	0,5	500	1500
J01MA	Фторхинолоны	Ципрофлоксацин	мг	0,7	800	8000
J02AC	Производные триазола	Флуконазол	мг	0,5	300	4200
J01AA07	Тетрациклины	Тетрациклин	мг	0,8	1000	10000
J01BA01	Амфениколы	Хлорамфеникол	мг	0,8	750	7500
V07AB	Растворители и разбавители, включая ирригационные растворы	Вода для инъекций	мл	0,8	20	400
A11DA	Витамин В1	Тиамин	0,7	мг	50	500
A11GA	Аскорбиновая кислота	Аскорбиновая кислота (витамин С)	0,7	мг	500	5000
A11HA	Другие витаминные препараты	Пиридоксин	0,7	мг	50	500

5.3.7 Характеристика алгоритмов и особенностей применения лекарственных средств в стационарных условиях

На этапе лечения в стационарных условиях медицинская помощь пациенту оказывается в виде специализированной, в том числе и высокотехнологичной с использованием специальных методов лечения и обследования и обеспечения круглосуточного медицинского наблюдения.

5.3.8 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации

- сроки ограничения - до 15 дней;
- порядок снятия ограничений – выписка при клиническом выздоровлении или выписка из стационара на амбулаторное лечение;
- рекомендации для пациента – диспансерное наблюдение в течение 3 лет;

Не медикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской реабилитации			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A25.09.003	Назначение лечебно-оздоровительного режима	1	15

5.3.9 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

Виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания

Наименование вида лечебного питания	Усредненный показатель частоты предоставления	Количество (длительность - дни)
Основной вариант стандартной диеты	1	15

5.3.10 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

- Постельный режим в течение периода лихорадки;

5.3.11 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия протокола

При выявлении в процессе диагностики признаков, требующих проведения подготовительных мероприятий (проведение диагностики) к лечению, пациент переводится в протокол лечения больных, соответствующий выявленным заболеваниям и осложнениям.

При выявлении признаков другого заболевания, требующего проведения дополнительных диагностических и лечебных мероприятий, наряду с признаками бруцеллеза, медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями:

- а) раздела этого протокола лечения больных, соответствующего лечению больных бруцеллезом;
- б) протокола лечения больных с выявленным заболеванием или синдромом.

5.4 Модель пациента (вид медицинской помощи: специализированная медицинская помощь при хроническом бруцеллезе, стационарная)

Фаза	Хроническая
Стадия	Вне зависимости от стадии
Осложнение	Вне зависимости от осложнений
Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Условие оказания	Стационарно
Форма оказания медицинской помощи	Неотложная, внеплановая
Продолжительность лечения	15 дней

Код по МКБ-10: A23

5.4.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Категория возрастная: взрослые

Пол: любой

Фаза: хроническая

Стадия: вне зависимости от стадии

Осложнения: вне зависимости от осложнений

Вид медицинской помощи: специализированная медицинская помощь

Условия оказания медицинской помощи: стационарно

Форма оказания медицинской помощи: неотложная, внеплановая

Средние сроки лечения (количество дней): 15 дней

5.4.2 Требования к диагностике в стационарных условиях

Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления ² [1]	Усредненный показатель кратности применения
V01.014.001	Прием (осмотр, консультация) врача-инфекциониста первичный	1	1
V01.023.001	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	0,5	1
V01.001.001	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный	0,3	1
V01.026.001	Прием (осмотр, консультация) врача общей практики (семейного врача) первичный	0,5	1
V01.015.001	Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный	0,3	1
Лабораторные методы исследования			
V03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	1
V03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	1
V03.016.006	Анализ мочи общий	1	1
A26.05.003	Бактериологическое исследование крови на бруцеллы (<i>Brucella</i> spp.)	0,5	1
A26.06.012	Определение антител к бруцеллам (<i>Brucella</i> spp.) в крови	1	1
A26.05.001	Бактериологическое исследование крови на стерильность	0,2	1
A12.06.011	Проведение реакции Вассермана (RW)	1	1

A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV1) в крови	0,1	1
A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV2) в крови	0,1	1
A26.19.010	Микроскопическое исследование кала на яйца и личинки гельминтов	1	1
Инструментальные методы исследования			
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	0,6	1
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	1	1

Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением

Прием (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
V01.014.003	Ежедневный осмотр врачом-инфекционистом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1	14
V01.054.001	Осмотр (консультация) врача-физиотерапевта	1	1
Лабораторные методы исследования			
V03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	2
V03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	1
V03.016.006	Анализ мочи общий	1	1
Инструментальные методы исследования			
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	1	1
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	1

5.4.3 Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения диагностических мероприятий

Диагностика направлена на установление диагноза, соответствующего модели пациента, выявление осложнений, определение возможности приступить к лечению без дополнительных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, определения необходимости использования инструментальных и специальных методов обследования.

С этой целью производят сбор анамнеза, осмотр, а также другие необходимые исследования, результаты которых вносят в медицинскую карту стационарного больного (форма 003/у).

Клинические методы исследования

Сбор анамнеза. При сборе анамнеза выясняют наличие или отсутствие жалоб на повышение температуры, интоксикацию (слабость, снижение аппетита, бессонница и т.д.), длительность заболевания, наличие в анамнезе острого бруцеллеза.

Целенаправленно выявляют данные эпидемиологического анамнеза (пребывание в эндемичном очаге бруцеллеза, контакт с крупным и мелким рогатым скотом, употребление сырого молока и молочных продуктов и др.). При внешнем осмотре оценивают состояние кожных покровов, влажность, потливость.

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. Исследуются менингеальные знаки: симптом Кернига (прямой, перекрестный), симптом Брудзинского (верхний, средний, нижний), ригидность мышц затылка.

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 наличие поражения органов мочеполовой системы: в анамнезе – выкидыши и/или бесплодие, мертворождения, орхиты, эпидидимиты.

Лабораторные методы исследования

Клинический анализ крови

Общий анализ мочи

Биохимический анализ крови

Серологическое исследование (ИФА)

Бактериологический метод

Инструментальные методы исследования

УЗИ внутренних органов

Электрокардиограмма

5.4.4 Требования к лечению в стационарных условиях

Применение этиотропных, симптоматических, патогенетических средств по назначению врача специалиста. Возможность оказания медицинской помощи в условиях палаты интенсивной терапии. Соблюдение противоэпидемического и санитарно-гигиенического режима.

5.4.5 Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения не медикаментозной помощи в стационарных условиях

Не медикаментозная помощь направлена на:

▲ снижение температуры;

▲ предупреждение развития осложнений;
Включает проведение санитарно-гигиенических мероприятий.

5.4.6 Требования к лекарственной помощи в стационарных условиях

Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации

Код АТХ	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД***	СКД****
A11DA	Витамин В1	Тиамин	0,7	мг	50	500
A11GA	Аскорбиновая кислота	Аскорбиновая кислота (витамин С)	0,7	мг	500	5000
A11HA	Другие витаминные препараты	Пиридоксин	0,7	мг	50	500
B05BB	Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс	Калия хлорид + Натрия ацетат + Натрия хлорид	0,4	мл	400	4000
B05CX	Другие ирригационные растворы	Декстроза	0,7	мл	400	4000
M01AB	Производные уксусной кислоты и родственные соединения	Диклофенак	0,7	мг	100	700
M01AE	Производные пропионовой кислоты	Кетопрофен	мг	0,7	50	350
N02BE	Анилиды	Парацетамол	мг	0,8	500	7500
N02BA	Салициловая кислота и ее производные	Ацетилсалициловая кислота	мг	0,5	500	1500
J01MA	Фторхинолоны	Ципрофлоксацин	мг	0,7	800	8000
J02AC	Производные триазола	Флуконазол	мг	0,5	300	4200
J01AA07	Тетрациклины	Тетрациклин	мг	0,8	1000	10000
J01B A01	Амфениколы	Хлорамфеникол	мг	0,8	750	7500
V07AB	Растворители и разбавители, включая ирригационные растворы	Вода для инъекций	мл	0,8	20	400
A11DA	Витамин В1	Тиамин	0,7	мг	50	500
A11GA	Аскорбиновая кислота	Аскорбиновая кислота (витамин С)	0,7	мг	500	5000

Код АТХ	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД***	СКД****
A11HA	Другие витаминные препараты	Пиридоксин	0,7	мг	50	500

5.4.7 Характеристика алгоритмов и особенностей применения лекарственных средств в условиях стационара

На этапе лечения в стационарных условиях медицинская помощь пациенту оказывается в виде специализированной, в том числе и высокотехнологичной с использованием специальных методов лечения и обследования и обеспечения круглосуточного медицинского наблюдения.

5.4.8 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации

- сроки ограничения – до 15 дней;
- порядок снятия ограничений – выписка при клиническом выздоровлении или выписка из стационара на амбулаторное лечение;
- рекомендации для пациента – диспансерное наблюдение в течение 3 лет;

5.4.9 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия клинических рекомендаций (протокола ведения)

При выявлении в процессе диагностики признаков, требующих проведения дополнительных мероприятий по диагностике и лечению, пациент переводится в протокол лечения больных, соответствующий условиям его выполнения.

При выявлении признаков другого заболевания, требующего проведения диагностических и лечебных мероприятий наряду с признаками бруцеллеза, медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями:

- а) раздела этого протокола лечения больных, соответствующего ведению больных бруцеллезом;
- б) протокола лечения больных с выявленным заболеванием или синдромом.

6. Графическое, схематическое представление клинических рекомендаций (протокола лечения больных)

В данном разделе приводят графики, таблицы и схемы, облегчающие восприятие требований протокола и позволяющие упростить принятие решений специалистами, алгоритмы дифференциальной диагностики, последовательность выполнения медицинских технологий, оптимальные способы выполнения конкретных манипуляций и др.

7. Мониторинг клинических рекомендаций (протокола лечения) "Бруцеллез у взрослых"

Мониторинг клинических рекомендаций (анализ использования, сбор информации по недостаткам и замечаниям), внесение изменений и дополнений осуществляет ФГБУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» МЗ РФ при взаимодействии со всеми заинтересованными организациями. Обновление версии клинических рекомендаций осуществляется по мере необходимости, но не реже 1 раза в 3 года.

8. Экспертиза проекта протокола лечения больных

Экспертизу проекта протокола лечения больных проводят специалисты, представляющие медицинские организации, не участвующие в разработке протокола. Разработчики в сопроводительном письме ставят перед экспертом вопросы, на которые он должен ответить, определяют сроки представления экспертного заключения, обычно не превышающие 30 дней с момента получения протокола. В экспертном заключении эксперт должен указать свою фамилию, имя, отчество, место работы и должность и дать ответы на поставленные в сопроводительном письме вопросы. В случае несогласия с отдельными положениями протокола эксперт предлагает свои варианты с указанием страниц и пунктов, по которым предложены замены. В случае необходимости продления сроков экспертизы эксперт в письменном виде сообщает об этом разработчикам с указанием сроков окончания экспертизы и обоснованием переноса сроков. Отсутствие экспертного заключения в установленные сроки означает согласие эксперта со всеми пунктами проекта протокола. По результатам экспертизы разработчики составляют сводную таблицу предложений и замечаний, принятых решений и их обоснований по форме, приведенной в приложении Е, оформляют окончательную редакцию протокола.

9. Приложения

Приложение А

Примечание: при формировании перечней медицинских услуг указываются:

- в графах "Код" и "Наименование" - медицинские услуги и их коды согласно Номенклатуре работ и услуг в здравоохранении;

- в графе "Частота предоставления" - частота предоставления медицинской услуги в группе пациентов, подлежащих ведению по данной модели пациента: отражает вероятность выполнения медицинской услуги и принимает значение от 0 до 1. Частота предоставления, равная 1, означает, что всем пациентам необходимо оказать данную медицинскую услугу, менее 1 - означает, что медицинская услуга оказывается не всем пациентам, а лишь при наличии показаний;

- в графе "Кратность выполнения" указывается среднее число медицинских услуг в случае их назначения.

Каждой модели пациента соответствуют определенные перечни медицинских услуг двух уровней:

- основной перечень - минимальный набор медицинских услуг, оказываемых пациенту независимо от особенностей течения заболевания (указывается частота предоставления равная 1);

- дополнительный (рекомендуемый) перечень - перечень медицинских услуг, выполнение которых обусловлено особенностями течения заболевания (указывается частота предоставления менее 1).

Примечание:

Примечание: Каждой модели пациента соответствуют перечни групп лекарственных средств двух уровней:

1) основной перечень - минимальный набор групп лекарственных средств, применяемых у пациента независимо от особенностей течения заболевания (указывается частота предоставления равная 1);

2) дополнительный (рекомендуемый) перечень - перечень групп лекарственных средств, назначение которых обусловлено особенностями течения заболевания (указывается частота предоставления менее 1).

* - Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра

** - международное непатентованное или химическое наименование лекарственного препарата, а в случаях их отсутствия - торговое наименование лекарственного препарата

*** - средняя суточная доза

**** - средняя курсовая доза

Лекарственные препараты для медицинского применения, зарегистрированные на территории Российской Федерации, назначаются в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения и фармакотерапевтической группой по анатомо-терапевтическо-химической классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения, а также с учетом способа введения и применения лекарственного препарата. При назначении лекарственных препаратов для медицинского применения детям доза определяется с учетом массы тела, возраста в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

2. Назначение и применение лекарственных препаратов для медицинского применения, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в стандарт медицинской помощи, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии (часть 5 статьи 37 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации») (Собрание законодательства Российской Федерации)

Оформление сводной таблицы предложений и замечаний, принятых решений и их обоснований

Наименование нормативного документа	Рецензент (Ф.И.О., место работы, должность)	Результаты рецензирования (внесенные рецензентом предложения и замечания)	Принятое решение и его обоснование

10. Библиография

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, № 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, №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", №4, 2012., стр.28 - 33

11. Курманова Г.М. и др. Ронколейкин в лечении больных хроническим декомпенсированным бруцеллезом. // Медицинская иммунология, 2003. - Т.5. - №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. - №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. - №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. - №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. № 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. Молоткина 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> (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 бруцеллеза: дисс. ... 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. № 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. - №10 (часть 2). - С. 370-374
24. Сергеева И.В. Ошибки в диагностике хронического бруцеллеза // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4; URL: 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. - №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. - №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. - №1. - С.32-35.
30. Шульдяков А.А, Ляпина Е.П., Спирин В.Ф. Хронический бруцеллез. / Palmarium Academic Publishing ist ein Imprint der. Deutschland, 2012. — 168 с.
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.
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. e 317. p. 1872-1878
38. Corbel M (2006) Brucellosis in Humans and Animals: FAO, OIE, WHO. Available: <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 Emergging 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.

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 and 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 regimens in the treatment of human brucellosis. *CID* 1993; 16:671: - 6.
52. Oguz Karabay, Irfan Sencan, Derya Kayas, Idris Cahin. 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 doxycycline-rifampin regimens in the treatment of brucellosis. *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.
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.
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; Rodrigues – Zapata M; Geijo P; Largo J; Paulino J; Saez I; 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. Solís García del Pozo Julián, 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 I.E., Kulakov Y.K. Human brucellosis in Russia. / *Mat. Intern. Confer. Brucellosis 2008, UK.- London.- 2008.- P.125*