

Клинические рекомендации

## **Бруцеллез у детей и взрослых**

Кодирование по Международной  
статистической классификации  
болезней и проблем, связанных  
со здоровьем: **A/23**

Возрастная группа:  
**дети/взрослые**

Год утверждения: **2020**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням» (МОО «ЕАОИБ»)**
- **Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (МОО «АВИСПО»)**

## **Оглавление**

Оглавление .....	3
Список сокращений .....	4
<b>Термины и определения .....</b>	<b>5</b>
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний).....	8
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	8
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	8
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	11
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем .....	133
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	133
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)...	155
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики .....	20
2.1 Жалобы и анамнез.....	20
2.2 Физикальное обследование .....	222
2.3 Лабораторные диагностические исследования .....	23
2.3.1 Неспецифическая диагностика .....	233
2.3.2 Специфическая диагностика .....	244
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.....	322
3.1 Консервативное лечение.....	322
3.2 Хирургическое лечение .....	399
3.3 Иное лечение .....	399
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации.....	40
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	41
6. Организация оказания медицинской помощи .....	444
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	455
Список литературы.....	477

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	555
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	566
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	60
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	622
Приложение В. Информация для пациента.....	633

## Список сокращений

- АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспаратаминотрансфераза  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
ИФА – иммуноферментный анализ  
КВЧ – крайне высокие частоты  
КТ – компьютерная томография  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства  
ОАК – общий (клинический) анализ крови  
ОАМ – общий (клинический) анализ мочи  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РА – реакция агглютинации Райта  
РКИ – рандомизированные клинические исследования  
РПГА – реакция пассивной гемагглютинации  
УЗДГ – ультразвуковая доплерография  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФНО – фактор некроза опухоли  
ЭКГ – электрокардиография  
ЭхоКГ – эхокардиография

## Термины и определения

**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.

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

**Исходы заболеваний** – медицинские и биологические последствия заболевания.

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

**Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям** – нормативный документ системы стандартизации в здравоохранении, определяющий требования к выполнению медицинской помощи больному при определенном заболевании, с определенным синдромом или при определенной клинической ситуации.

**Клиническая ситуация** – случай, требующий регламентации медицинской помощи вне зависимости от заболевания или синдрома.

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

**Медицинское вмешательство** – выполняемые медицинским работником по отношению к 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.

**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.

**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.

**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.

**Пациент** – физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния.

**Последствия (результаты)** – исходы заболеваний, социальные, экономические результаты применения медицинских технологий.

**Симптом** – любой признак болезни, доступный для определения независимо от метода, который для этого применялся.

**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.

**Состояние** – изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и (или) физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи.

**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.

**Спинальная жидкость** – биологическая жидкость, постоянно циркулирующая в желудочках головного мозга, ликворопроводящих путях и субарахноидальном пространстве головного и спинного мозга.

**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.

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

**Функция органа, ткани, клетки или группы клеток** – составляющее физиологический процесс свойство, реализующее специфическое для соответствующей структурной единицы организма действие.

**S-форма** – типичный способ существования большинства болезнетворных бактерий.

**R-форма** – способ внутрипопуляционной изменчивости бактерий в условиях, неблагоприятных для исходной популяции.

**L-форма** – способ приспособления бактерии, полностью или частично утратившей клеточную стенку, но сохранившей способность к размножению.

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

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

Бруцеллез (лихорадка мальтийская, средиземноморская, гибралтарская, кипрская, ундулирующая, тифо-малярийная, болезнь Банга) – системная зоонозная инфекция с многообразными механизмами передачи возбудителя, острым или (чаще) хроническим течением, характеризующаяся лихорадкой, поражением опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой, нервной, половой систем. Бруцеллез относится к особо опасным и социально значимым инфекциям, приводящим к инвалидизации больных [1].

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

Возбудители бруцеллеза – аэробные неподвижные грамотрицательные бактерии рода *Brucella*. Бруцеллы являются факультативными паразитами, адаптированными к внутриклеточной жизни внутри мононуклеарных фагоцитов хозяина [2,3].

Бактерии отличаются выраженным полиморфизмом (могут быть шаровидной, овальной и палочковидной формы), небольшими размерами (0,3-0,6 мкм для кокковых и 0,6-2,5 мкм для палочковидных форм), спор не образуют, жгутиков не имеют [4]. Имеют липополисахаридную оболочку, которая менее пирогенна, чем у других грамотрицательных микроорганизмов, что обуславливает более редкие случаи высокой лихорадки при этом заболевании [2,5].

Факторами патогенности бруцелл являются: капсула (обеспечивает адгезию и протективное действие), фермент гиалуронидаза (расщепляет гиалуроновую кислоту соединительной ткани, способствуя распространению микроба в тканях), эндотоксин [2].

Бруцелла характеризуется значительным количеством антигенов, но антительный ответ определяет липополисахарид, имеющий 2 основных антигена: А-антиген (превалирует у *B. abortus* и *B. suis*) и М-антиген (превалирует у *B. melitensis*). По своей структуре антигены бруцелл имеют сходство с антигенами возбудителей туляремии, холеры, сальмонеллеза, иерсиниоза, а также с *E. coli*-0116, что может быть причиной ложноположительных реакций при проведении серологических исследований [5]. Липополисахарид стенки бактерий относится к факторам вирулентности бруцелл и участвует в блокировании врожденного и видового иммунитета на ранних стадиях

развития инфекции, а также защищает возбудитель от бактерицидной активности иммунной системы, ингибируя развитие апоптоза инфицированных клеток и нарушая способность инфицированной клетки к распознаванию чужеродного антигена молекулами МНС класса II.

Бруцеллы подвержены изменчивости и могут переходить из S-формы в R- и L-формы. В L-форме обладают пониженной вирулентностью, но склонны к персистенции с периодической реверсией в типичную S-форму. Медленно растут на сложных питательных средах, их рост иногда можно обнаружить лишь на 3-4-й неделе.

Возбудитель обладает устойчивостью к воздействию факторов окружающей среды, способен длительное время сохраняться в различных субстратах: в сыром молоке, хранящемся в холодильнике – 5-15 дней, сливочном масле – более 4 недель, в домашнем сыре (непастеризованном) – 3 недели, брынзе – 45 дней; в простокваше, сметане – 8-15 дней, в кумысе – до 3 суток, в замороженных мясных и молочных продуктах – в течение всего срока хранения [6].

По международной классификации род *Brucella* состоит из 10 самостоятельных видов: *B. abortus*, *B. suis*, *B. ovis*, *B. melitensis*, *B. canis*, *B. neotomae*, *B. pinnipedialis*, *B. ceti*, *B. microti* и *B. inopinata* [2,5].

Человека инфицируют 8 видов (не инфицируют – *B. ovis*, *B. neotomae*). Наиболее патогенными являются *B. melitensis* (основные хозяева – козы и овцы), *B. abortus* (хозяева – крупный рогатый скот), *B. suis* (хозяева разных биотипов – свиньи, зайцы, северные олени), *B. canis* (хозяева – собаки) [2,4]. *B. abortus* вызывает более легкое течение заболевания, чаще развивается первично-хроническая форма, возможно развитие первично-латентной формы. С заражением *B. canis* и *B. melitensis* ассоциируется тяжелое течение, высокая частота бактериемии, короткие периоды инкубации и выраженная клиническая картина [7].

Входными воротами инфекции являются микротравмы кожи и неповрежденные слизистые оболочки органов пищеварения и респираторного тракта [8]. Естественная восприимчивость к бруцеллезу высокая. Инфицирующая доза составляет всего 10-100 микробных тел [9].

В патогенезе бруцеллезной инфекции выделяются три стадии. В первой стадии возбудитель проникает в организм хозяина в течение 2 дней после заражения. Во второй стадии патоген размножается в различных органах ретикуло-эндотелиальной системы от 2 дней до 3 недель, клинически соответствуя острому бруцеллезу. В 3-й стадии, известной

как хронический бруцеллез, возбудитель формирует патологию различных органов в течение от 6 месяцев до 1 года и более [4].

Персистенция бруцелл происходит в тканях мононуклеарной фагоцитарной системы, включая костный мозг, лимфатические узлы, печень и селезенку. Бруцелла встречается в костях, суставах, мужских репродуктивных органах, инфицирует плаценту и плод [4,5].

Возбудитель имеет множество приспособительных реакций, позволяющих уклониться от защитных механизмов хозяина и сохранить персистенцию и репликацию в организме [4,10]. В числе механизмов сохранения бруцелл: создание безопасной репликативной ниши путем слияния собственных вакуолей с эндоплазматическим ретикулюмом хозяина; система контроля собственного клеточного цикла для выживания во внутриклеточной среде хозяина; система противомикробной резистентности к нейтрофилам; избегание генерации специфического ответа; ингибирование презентации антигена Т-клетками; нарушение бактерицидности нормальных киллеров и макрофагов путем ингибирования синтеза ФНО- $\alpha$ , моделирование экспрессии главного комплекса гистосовместимости; ингибирование аутофагии и апоптоза [3,4,5].

Бруцеллы способны переживать внутри фагоцитов, где вследствие незавершённого фагоцитоза длительно сохраняются в L-форме, вызывая воспалительную реакцию с образованием специфических гранул [2,5]. Аллергический компонент в патогенезе заболевания начинает проявляться в конце 1-го месяца от начала заболевания и при формировании хронического течения болезни. В условиях повышенной сенсибилизации особенно легко наступает повторная генерализация с выходом бруцелл из метастатических очагов, что определяет хронически-рецидивирующее течение бруцеллеза у части больных. В клинической картине появляются очаговые поражения различной локализации. В этот период уменьшается вероятность высева бруцелл из крови, но возможно выделение бруцелл в виде L-форм. Исход бруцеллеза завершается либо полным рассасыванием воспалительных образований, либо формированием стойких необратимых рубцовых изменений в пораженных органах и тканях.

После перенесенного бруцеллеза формируется недлительный иммунитет, с максимальной напряженностью 10-12 месяцев [4,9]. Организм остается восприимчивым к повторному заражению, причем при повторном попадании возбудителя возникают тяжелые аллергические процессы с органическими необратимыми поражениями паренхиматозных органов, соединительной ткани и нервной системы [4]. Повторные случаи наблюдаются у 2-7% пациентов [11].

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

Бруцеллез регистрируется на территории всего земного шара [12], но распространен преимущественно в Средиземноморском бассейне, Персидском заливе, на Индийском субконтиненте, в Мексике, Центральной и Южной Америке, Юго-Восточной Азии и Африке [13,14].

Бруцеллез является одним из наиболее распространенных зоонозов, в мире ежегодно регистрируется более чем 500 000 новых случаев [15,16,17]. Несмотря на то, что бруцеллез является регистрируемым заболеванием во многих странах, официальные данные не полностью отражают количество людей, инфицированных каждый год. Истинные показатели выше в 10-25 раз. Контроль бруцеллеза осуществляется в странах с высоким уровнем дохода, в то время как в развивающихся странах его не проводят [18].

Частота бруцеллеза различается в зависимости от демографических, профессиональных, социально-экономических факторов, степени распространенности инфицирования животных [8,19].

Заболеваемость в мире составляет 10-25 случаев на 100 000 населения, а в эндемичных районах (Сирия, Кувейт, Саудовская Аравия, Иран, Турция, Перу) превышает 200 на 100 000 населения [12,20,21].

Бруцеллез у детей составляет 10-30% всех случаев бруцеллеза человека. Общая заболеваемость бруцеллезом в детской популяции достигает 34-45 на 100 000 детского населения [17,22].

В Российской Федерации показатели официально регистрируемой заболеваемости бруцеллезом в течение последнего десятилетия сохраняются в пределах 0,22-0,27 на 100 000. Более 90% заболеваемости в стране приходится на долю Северо-Кавказского, Южного и Сибирского федеральных округов [23,24].

Естественным резервуаром и источником инфекции являются овцы, козы, крупный рогатый скот, свиньи, собаки, а также дикие животные [2,22]. Есть мнение, что высокая частота бруцеллеза человека связана с высокой плотностью овец и коз, а не с высокой плотностью свиней и крупного рогатого скота [25].

Ведущий путь передачи – контакт с инфицированными животными. Больные животные загрязняют бруцеллами почву, подстилку, корм, воду. Заражение происходит при проникновении бактерий через поврежденную кожу, конъюнктиву, реже – через пищеварительный тракт при потреблении контаминированных продуктов, в наименьшем количестве случаев – при ингаляции аэрозолями [8,12,24].

Заражение может произойти при переработке мясного сырья, кожи, шерсти животных, больных бруцеллезом. В таких случаях проникновение бруцелл в организм человека происходит через кожные покровы, слизистые оболочки глаза, носа, ротовой полости.

Особенно высок риск инфицирования при оказании помощи животным во время родов и при абортах, когда проводят ручное отделение плаценты [26]. На лиц, занятых в животноводстве и производстве животноводческой продукции, приходится свыше половины заболевших бруцеллезом [24].

Охота на диких животных (лоси, зубры, дикие свиньи, олени, карибу) является риском заражения бруцеллезом. Описаны случаи заражения бруцеллезом при работе с инфицированными морскими млекопитающими [10].

Алиментарный путь связан с употреблением в пищу зараженных продуктов животного происхождения: сырого молока и молочных продуктов (брынзы, сметаны, кумыса и др.) [12,16,26,27], реже – мяса и мясных продуктов при их недостаточной термической обработке ввиду национальных особенностей приготовления пищи (строганина, шашлык с кровью, сырой фарш и др.) [12,27]. В США пищевой путь составляет 70-75% в связи с употреблением непастеризованных молочных продуктов из стран Средиземноморского бассейна [10].

Аэрогенный путь возможен при попадании возбудителя в организм при стрижке шерсти, вычесывании пуха и последующей их обработке, а также при уборке помещений и территорий, где содержатся животные или обрабатывается сырье от них [12,28].

Роль человека в передаче бруцеллезной инфекции эпидемиологического значения не имеет, но в редких случаях доказана возможность передачи бруцелл от матери к плоду во время беременности, родов и с грудным молоком [29]. Описаны случаи заражения бруцеллезом при половых контактах, переливании крови и трансплантации органов [30-32].

Бруцеллезу подвержены дети в возрасте 2-18 лет, преимущественно – старше 5 лет. Мальчики инфицируются чаще, чем девочки. Клинико-лабораторная характеристика бруцеллеза у детей изменчива и неспецифична, поэтому поставить диагноз при отсутствии эпидемиологических данных проблематично [13,17,20,21,36].

Риском заражения *B. canis* является тесный контакт с инфицированными собаками и работа с культурой *B. canis* в лабораторных условиях.

Бруцеллез является наиболее распространенной лабораторно-приобретённой инфекцией. Лабораторно-приобретенный бруцеллез составляет до 2% от всех *Brucella* инфекций [33,34].

Бруцеллез классифицируется по CDC (Центр по контролю и профилактике заболеваний, США) в качестве биотеррористического агента класса В, так как *Brucella spp.* может легко распространяться воздушно-капельным путём, и, таким образом, может быть использован для разработки биологического оружия [34,35].

**1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

A23. Бруцеллез

A23.0. Бруцеллез, вызванный *Brucella melitensis*

A23.1. Бруцеллез, вызванный *Brucella abortus*

A23.2. Бруцеллез, вызванный *Brucella suis*

A23.3. Бруцеллез, вызванный *Brucella canis*

A23.8. Другие формы бруцеллеза

A23.9. Бруцеллез неуточненный

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

Общепринятой клинической классификации бруцеллеза нет. Клиническая классификации, представленные ниже, основаны на предшествующем опыте отечественных авторов (Г.А. Пандиков, А.Ф. Билибин, 1947, Н.И. Рагоза, 1952, А.В. Выговский, Л.В. Яровой, Г.П. Руднев, 1955, Н.Д. Беклемишев, 1957, Е.С. Белозеров, Н.Н. Островский, 1987, Ю.Ф. Щербак, В.И. Покровский, 2004) (табл. 1).

Таблица 1

**Клиническая классификация бруцеллеза**

Клиническая форма		Продолжительность от начала клинических проявлений	Тяжесть или выраженность клинических проявлений	Стадия инфекционного процесса
I	Первично-латентная (субклиническая)	начало заболевания установить не удается	нет клинических проявлений	первичная латенция
II	Манифестная			
1	острая	до 3-х месяцев	легкая форма среднетяжелая форма	

			тяжелая форма	вторичная латенция рецидив обострение осложнения
2	подострая	до 6 месяцев		
3	первично-хроническая	начало заболевания установить не удается	компенсация субкомпенсация декомпенсация	
4	вторично-хроническая	> 6 месяцев от начала острых проявлений		
5	резидуальная	давность заболевания > 2 лет	оценка тяжести в соответствии с органными нарушениями	
III	Вторично-латентная (субклиническая)	после исчезновения клинических симптомов при сохранении бруцелл в организме	нет клинических проявлений	первичная латенция

Классификация хронического бруцеллеза, предложенная Г.П. Рудневым (1955 г.) до настоящего времени используется в клинической практике (табл. 2).

Таблица 2

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

Клиническая форма		Проявления	
I	Висцеральная форма	сердечно-сосудистая	миокардит, эндокардит
		легочная	фарингит, бронхит, пневмонии
		гепатолиенальная	гепатит, редко абсцессы печени и селезенки
II	Костно-суставная или локомоторная форма	поражение суставов поражение костей поражение мягкого скелета комбинированная	артрит, бурсит, тендовагинит, периостит, перихондрит, целлюлит, фиброзит, редко эпидуральный абсцесс
III	Нервная форма (нейробруцеллез)	поражение центральной нервной системы	энцефалит, менингоэнцефалит, редко миелит
		поражение периферической нервной системы	неврит, полиневрит, радикулит, неврит слухового нерва
IV	Урогенитальная форма	поражение мочеполовой системы	орхит, эпидидимит, сальпингит, оофорит, эндометрит, спонтанные аборт, бесплодие
V	Комбинированная форма	висцеральная + локомоторная и/или др.	сочетанные проявления со стороны различных органов и систем
VI	Редкие формы	поражение глаз	ирит, хориоретинит, кератит, атрофия зрительного нерва
		поражение молочных желез	мастит

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

Инкубационный период при бруцеллезе длится от 1 до 4 недель, но может колебаться от 5 дней до 6 месяцев [33,37].

Заболевание проявляется в трех формах в зависимости от продолжительности симптомов: острая (25-77%), подострая (12-29%) и хроническая (5-27%) [12,38].

**Острая форма бруцеллеза** характеризуется острым или постепенным началом с появления лихорадки и одного или нескольких неспецифических признаков: выраженной потливости, головной боли, нарушения сна, ухудшения аппетита, снижения работоспособности, болей в мышцах и суставах [38]. При повышении температуры могут наблюдаться возбуждение, эйфория, бессонница [14]. Температурная кривая может быть волнообразного, интермиттирующего, ремиттирующего и субфебрильного типов [10,12,21]. Редко наблюдается септический характер заболевания с большим суточным размахом температурной кривой, приступами озноба и пота.

При постепенном начале заболевания больные в течение нескольких суток – нескольких недель жалуются на недомогание, разбитость, нарушения сна, снижение работоспособности, боли в суставах, различных группах мышц и пояснице [6,12].

У детей раннего возраста начало бруцеллеза острое, температура повышается до высоких цифр, общее состояние нарушено, имеются признаки интоксикации. У детей дошкольного и школьного возраста начало болезни носит постепенный характер [20].

Наиболее распространенными проявлениями детского бруцеллеза являются лихорадка, артрит, вялость, и потливость [12,13,17,21].

В острый период заболевания развивается генерализованная лимфаденопатия с умеренным увеличением всех групп лимфатических узлов [10].

К концу первой недели болезни может появляться гепатоспленомегалия, обнаруживается у 50% больных детей. Может развиваться безжелтушный гепатит, редко – гепатит с желтухой, абсцессом печени. Увеличение лимфоузлов, печени и селезенки чаще отмечаются у детей, чем у взрослых [12,13,17,21].

В подкожной клетчатке можно определить фиброзиты или целлюлиты, представляющие собой болезненные плотные узелки или узлы размером от горошины до мелкого куриного яйца.

У детей повреждения кожи регистрируются чаще, чем у взрослых, в виде эритемы, папул, петехий, экзематозной сыпи, импетиго, узловатой эритемы, кожного васкулита [12,13,36].

В 10-15% случаев в остром периоде развиваются очаговые поражения преимущественно со стороны опорно-двигательного аппарата, половой системы, периферической нервной системы. Возможно развитие миокардита и эндокардита, которые могут стать причиной смерти в острой стадии бруцеллеза [12,13,19,21,36].

При поражении дыхательной системы могут развиваться ангина, фарингит, бронхит, интерстициальная и долевая пневмония, плеврит и эмпиема. Бруцеллезная пневмония отличается вялым течением и резистентностью к антибиотикотерапии [36]. У детей поражение дыхательной системы встречается чаще, чем у взрослых, примерно в 5% случаев, проявляется преимущественно фарингитами, бронхитами и пневмонией [7,12,19].

В случаях пищевого бруцеллеза могут развиваться илеит, колит, спонтанный бактериальный перитонит. У детей желудочно-кишечные осложнения относительно редки и составляют в среднем 2%. Наиболее распространенные желудочно-кишечные проявления – тошнота, рвота, диарея или запор, болезненность при пальпации живота [36,39,40].

Возможно развитие гемофагоцитарного синдрома, чаще у детей, в основе которого лежит расстройство регуляции иммунного ответа, приводящее к неконтролируемой активации цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов и, как следствие, к тяжелому воспалительному повреждению органов [12,41].

При **подострой форме бруцеллеза**, кроме рецидивирующей лихорадки разной степени выраженности, выявляются очаговые поражения аллергического характера – реактивные артриты, плекситы, синовиты, бурситы, тендовагиниты, невриты [9].

**Хронический бруцеллез** характеризуется лабильностью и полиморфизмом симптомов, частыми обострениями и рецидивами, вовлечением в патологический процесс различных органов и систем [39]. У пациентов с первично-хроническим и вторично-хроническим бруцеллезом часто развиваются симптомы интоксикации, вегето-сосудистая дистония, астено-невротический, депрессивный, болевой, суставной, другие очаговые поражения. Нередко отмечаются головная боль ноющего, распирающего, диффузного характера, головокружение при перемене положения тела, ощущение шума в голове [40]. Хронический бруцеллез может длиться 2-3 года, а при повторном инфицировании – значительно дольше.

Детский бруцеллез редко переходит в хроническую форму, чаще имеет острое течение легкой или средне-тяжелой степени [17].

**Опорно-двигательная система** при бруцеллезе поражается чаще других систем, в 25-47% случаев [38,42,43]. Поражение суставов при бруцеллезе может наблюдаться на

всех стадиях развития инфекционного процесса и протекать как периферический артрит, сакроилеит, анкилозирующий спондилоартрит или болезнь Бехтерева [19,38,44].

Артриты сопровождаются артралгией, отеком, гипертермией и ограничением движения сустава, частым вовлечением в процесс околоуставной клетчатки (периартриты), развитием бурситов, тендовагинитов, периоститов, перихондритов [9]. Характерны поражения нескольких суставов, преимущественно крупных: плечевых, коленных и тазобедренных. Реже поражаются мелкие суставы кистей и стоп. Анкилозирующий спондилоартрит характеризуется поражением позвоночника (спондилит) и крестцово-подвздошных сочленений (сакроилеит).

У детей моноартрит встречается чаще, чем полиартрит. Поражаются преимущественно коленный и тазобедренный суставы, характерна артралгия. В отличие от взрослых, крестцово-подвздошный сустав и осевой скелет поражаются редко [7,12,21].

При хронических формах бруцеллеза часто поражаются не только суставы, но и мышцы. Миозиты проявляются тупыми, продолжительными болями в пораженных мышцах, их интенсивность нередко связана с изменениями погоды. Частота встречаемости миозитов колеблется до 50% [9,19].

Помимо миозита, у больных бруцеллезом часто выявляется фиброзит (целлюлит), который может локализоваться в подкожной клетчатке на голеньях, предплечьях и, особенно часто, на спине и пояснице. Размеры области фиброзитов могут колебаться от 5-10 мм до 3-4 см [9].

**Поражение нервной системы** при бруцеллезе может развиваться на любой стадии заболевания, но чаще на фоне хронической формы. Иногда нейробруцеллез является первым клиническим проявлением бруцеллеза. Частота поражения нервной системы при бруцеллезе колеблется в диапазоне 0,5-25%. Наибольшая частота нейробруцеллеза регистрируется в эндемичных регионах. Общий уровень смертности колеблется в диапазоне 0-27% всех случаев нейробруцеллеза [14,38,46,47].

В патологический процесс могут вовлекаться как центральная, так и периферическая нервная системы. В структуре нейробруцеллеза выделяют серозный менингит, менингоэнцефалит, арахноидит, диэнцефальный синдром, невриты, атрофию зрительного и слухового нервов, описаны случаи абсцесса головного мозга [9,46,48,49].

Нейробруцеллез с поражением периферических нервов дебютирует после уменьшения лихорадки в острой фазе инфекции или на стадии хронического течения. Периневральное распространение бактерий обуславливает постепенное прогрессирование поражения. Отмечаются моно- и полиневриты, невралгии, плекситы, ишиорадикулиты,

корешковые синдромы, чаще с воспалением седалищного нерва, поражением сплетений и корешков. Отличительной особенностью бруцеллезного поясничного плексита и радикулита является разлитой болевой синдром, охватывающий всю ягодичную область [6,45]. Полиневриты бывают асимметричными, не всегда распространяются на все конечности, сопровождаются вегетативной симптоматикой: похолодание, синюшность, потливость, отечность дистальных отделов конечностей [6,45].

Поражения центральной нервной системы протекают длительно и тяжело, сопровождаясь потерей ориентации, памяти, внимания, нарушением сознания, афазией, атаксией, психическими расстройствами, параличом черепных нервов. Гидроцефалия в последующем может развиваться у 1-2% пациентов [45,49].

Психические расстройства могут проявляться в виде недлительного abortивного делирия, оглушенности, волнообразного течения депрессии на фоне резко выраженной астении. При прогрессировании бруцеллеза ремиссии сокращаются, депрессивные приступы удлиняются, возможно формирование психического дефекта [49].

У детей поражение нервной системы – редкое осложнение, распространенность которого составляет в подростковом возрасте 2-7%, у детей младшего возраста – 1,0-2,2% [7,17]. Нейробруцеллез у детей в большинстве случаев проявляется острым менингитом или менингоэнцефалитом, реже встречаются миелит, периферическая невропатия, радикулопатия, абсцесс головного мозга, остеомиелит [7,14,17]. Психические нарушения у детей проявляются дезориентацией, апатией, психозами, депрессией, эйфорией и расстройством личности [14].

**Глазной бруцеллез** (увеит, кератит, конъюнктивит) у детей встречается редко [17].

**Поражения репродуктивной системы** чаще протекают остро, реже – подостро или хронически, с частотой выявления 3-7%. Изменения половой системы у мальчиков и мужчин выражены орхитом, эпидидимитом. Бруцеллез может привести к гнойному некротическому орхиту, тестикулярному абсцессу, атрофии яичек. Описаны случаи аспермии и бесплодия. [38,50-52]. У девочек и женщин наблюдают сальпингит, метрит, эндометрит (18-26%). Возникает аменорея, может развиваться бесплодие [9].

**Поражение печени** при бруцеллезе обычно носит доброкачественный характер и проявляется гепатоспленомегалией, цитолитическим синдромом и отклонением от нормы других функциональных тестов. Гепатоспленомегалия встречается на всех стадиях заболевания и во всех возрастных группах. Патоморфологическое поражение печени носит характер хронического гранулематозного гепатита. Описаны случаи абсцессов печени и селезенки [12,19,21,38].

*Патология сердечно-сосудистой системы* отмечается редко, но в процесс могут вовлекаться все слои сердца с развитием перикардита, миокардита и эндокардита [43,53]. Эндокардит – редкое осложнение (1-2%), но он является основной причиной смерти больных бруцеллезом [38]. Вовлечение эндокарда в процесс может вызвать клапанную регургитацию (аортальную и/или митральную), сердечные свищи, микроабсцессы, обызвествления клапанов. Обычно поражается левая сторона сердца, чаще в процесс вовлекается аортальный клапан, который может привести к абсцессу корня аорты. При осмотре у больных с эндокардитом наблюдаются сердечные шумы, изменения на ЭКГ или ЭхоКГ. Диагноз миокардита можно предположить при наличии болей в груди, лихорадки 38-39°C, одышки, а также в связи с положительным тестом тропонина, кардиомегалией по данным рентгенографии органов грудной клетки, изменениями на ЭКГ. При перикардите у пациента выявляется систолический шум. По данным лабораторно-инструментального обследования обнаруживается повышение аминотрансфераз и кардиомегалия, при этом данные ЭКГ могут быть в пределах нормы [53,54].

Общая частота рецидивов у пациентов с бруцеллезом составляет в среднем 5%. Наибольшая частота рецидивов (до 9%) наблюдается у пациентов с поражением костно-суставной системы. Большинство рецидивов развивается в течение первого года после завершения лечения, почти 90% рецидивов – в течение 6 месяцев [20,38,43,55]. Выздоровление может наступить как после острого, так и хронического бруцеллеза. Переход хронической формы в стадию последствий бруцеллеза характеризуется отсутствием образования свежих очагов и интоксикации.

**Резидуальный бруцеллез** отражает исходы болезни в виде стойких необратимых изменений различных органов и систем, как правило, при давности заболевания более 2 лет. Остаточные явления носят преимущественно функциональный характер вследствие иммуноаллергической перестройки и расстройств вегетативной нервной системы. Более тяжелые последствия связаны с развитием необратимых фиброзно-рубцовых изменений с вовлечением нервных стволов, сплетений, корешков, что провоцирует появление разнообразных неврологических симптомов. Органические изменения опорно-двигательного аппарата, иногда развивающиеся у перенесших бруцеллез (деформации суставов, анкилозы, контрактуры, атрофии мышц, спондилез), в ряде случаев требуют хирургического лечения и определения группы инвалидности. У детей в резидуальном периоде зарегистрировано развитие несахарного диабета и слепоты [9,14,45,56].

Бруцеллез у беременных женщин чаще встречается в первом триместре. Клинические признаки у беременных женщин неспецифичны, начиная от бессимптомного

течения до повторных эпизодов чрезмерного потоотделения, артралгии, лихорадки и вагинального кровотечения. Характерно прерывание беременности, мертворождение, преждевременные роды. Частота самопроизвольных аборт и внутриутробная гибель плода у женщин с бруцеллезом колеблется в пределах 31-46%, возможно развитие неонатального или врожденного бруцеллеза. Своевременная диагностика и лечение значительно снижают риски выкидыша и других побочных явлений [57,58,59].

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

Диагностика бруцеллеза проводится путем сбора эпидемиологического и клинического анамнеза, клинического осмотра, лабораторных и инструментальных методов обследования и направлена на определение нозологии и клинической формы, тяжести состояния, выявление осложнений и показаний к терапии.

### **2.1 Жалобы и анамнез**

- **Рекомендуется** тщательный сбор эпидемиологических сведений при опросе больных с подозрением на бруцеллез [1,9,16,28,60,61].

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

**Комментарии:** *Эпидемиологическими критериями, типичными для возможного инфицирования бруцеллезом, являются: проживание в эндемичном по бруцеллезу регионе, особенно в сельской местности, контакт с крупным и мелким рогатым скотом, употребление в пищу сырого молока и молочных продуктов и участие в их производстве, профессиональная деятельность: чабаны, доярки, скотоводы, ветеринары, фермеры, зооветперсонал, работники ветеринарных лабораторий, люди, принимающие участие в сезонных работах по стрижке скота, работники скотобоен и мясоперерабатывающих предприятий, работники шерстомойных комбинатов, сотрудники службы осеменения.*

- **Рекомендуется** выявить жалобы на наличие фебрильной или субфебрильной температуры, продолжающейся от нескольких дней до 3-4 недель [1,9,19,21,60,62,63].

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

**Комментарии:** Для больных с бруцеллезом характерно длительное повышение температуры (в настоящем или прошлом), которое может сопровождаться выраженными астено-невротическими проявлениями в виде астении, бессонницы, снижения аппетита, головной боли.

- **Рекомендуется** расспросить больного о наличии потливости, особенно по ночам [1,7,9,43].

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

**Комментарии:** Для больных с бруцеллезом характерна потливость, особенно выраженная по ночам: «больные купаются в своем поту».

- **Рекомендуется** выявить жалобы на наличие болей в области суставов, в костях, ограничение подвижности в суставах [1,19,21,36,42,44,56,64].

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

**Комментарии:** Отмечаются боли в суставах, костях, мышцах, изменяется объем пассивных и активных движений в суставах, ограничение движений в конечностях. На развитие анкилозирующего спондилоартрита указывают постоянные или пароксизмальные тупые боли, нередко иррадиирующие в поясницу, крестец, ягодицы и бедра, усиливающиеся при наклонах туловища, особенно в больную сторону, при сидении, длительном стоянии, ходьбе.

- **Рекомендуется** выявить жалобы на боли в животе [6,9,36,39,40].

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

**Комментарии:** К концу первой недели болезни часто развивается гепатолиенальный синдром, что может обуславливать абдоминальный дискомфорт.

- **Рекомендуется** выявить жалобы на головную боль, боли по ходу нервных стволов, появление непривычных ощущений (парестезий), изменения поведения [45-47].

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

**Комментарии:** О развитии нейробруцеллеза могут свидетельствовать головная боль, невралгии, парестезии, изменения поведения.

## **2.2 Физикальное обследование**

Для бруцеллеза характерны многочисленные поражения различных органов и систем с преимущественными проявлениями со стороны опорно-двигательного аппарата и нервной системы. Основные синдромы бруцеллеза: артритический, вегетативный, астенический, лимфопролиферативный, поражение печени, спленомегалия [9,13,28].

- **Рекомендуется** обратить внимание на влажность кожных покровов [1,7,9,12,62].  
**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**  
**Комментарии:** У больного с бруцеллезом отмечают влажные кожные покровы, возможны приступы проливного пота.
- **Рекомендуется** провести пальпацию всех групп лимфатических узлов с характеристикой их размеров, болезненности, эластичности [7,10].  
**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**  
**Комментарии:** Для бруцеллеза характерна генерализованная лимфаденопатия, причем, наряду с относительно недавно появившимися увеличенными узлами (мягкими, чувствительными или болезненными при пальпации), могут отмечаться мелкие плотные безболезненные склерозированные лимфатические узлы (0,5-0,7 см в диаметре).
- **Рекомендуется** оценить состояние костно-суставной системы [1, 19,21,36,40,43,44,56,60,61,64].  
**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**  
**Комментарии:** Для бруцеллеза характерны множественные упорные поражения крупных (коленных, плечевых, тазобедренных, крестцово-подвздошных) и мелких (лучезапястных и голеностопных) суставов, позвоночника. Сакроилеит чаще бывает двусторонним, его диагностическая значимость крайне велика, так как другие этиологические агенты вызывают его очень редко. Анкилозирующий спондилоартрит проявляется скованностью движений, болью и неприятными ощущениями в области крестца и бедренных суставов. Болезнь Бехтерева в редких случаях может осложниться эпидуральным абсцессом.

- **Рекомендуется** оценить неврологический статус ввиду возможного развития нейробруцеллеза [7,45,46].

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

**Комментарии:** *При нейробруцеллезе возможны головные боли, боли в спине, спутанность сознания, судороги, дизартрия, менингеальные симптомы, гипер-, гипо- или парестезии, гемипарезы или параличи. При поражении ЦНС поведение больного не соответствует выраженности лихорадки, может наблюдаться эйфория, неадекватная оценка состояния, расстройство личности, психоз, депрессия.*

- **Рекомендуется** при пальпации живота обратить внимание на зоны болезненности и увеличение печени и селезенки [7,39,40,45,65].

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

**Комментарии:** *К концу первой недели болезни определяется значительное увеличение печени и селезенки, которые в период ремиссии медленно возвращаются к своим нормальным размерам.*

- **Рекомендуется** провести физикальное исследование сердца [12,19,21,36,40].

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

**Комментарии:** *При бруцеллезе в процесс могут вовлекаться все слои сердца с развитием перикардита, миокардита и эндокардита. Необходимо оценить частоту сердечных сокращений, ритм сердца, ясность тонов, появление шумов в зоне проекции клапанов, границы сердца, реакцию сердца на нагрузку.*

## **2.3 Лабораторные диагностические исследования**

### **2.3.1 Неспецифическая диагностика**

- **Рекомендуется** выполнить общий (клинический) анализ крови развернутый [17,41,66,67,68].

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

**Комментарии:** В общем анализе крови у больных с бруцеллезом отмечаются анемия, лейкопения/лейкоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения, ускорение СОЭ. Показатели общего анализа крови позволяют судить о тяжести заболевания. В большинстве случаев отмечаются небольшие отклонения, но при выраженной воспалительной реакции наблюдаются лейкоцитоз, ускорение СОЭ. Может развиваться вторичный гемофагоцитарный синдром (у детей чаще, чем у взрослых).

- **Рекомендуется** выполнить биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, билирубин, С-реактивный белок, креатинин, мочевины крови) [17,20,39,68].

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

**Комментарии:** Биохимический анализ крови проводится для комплексной оценки степени тяжести бруцеллеза у детей, выявления поражения органов и систем. При бруцеллезе могут наблюдаться отклонения острофазовых воспалительных реакций (СРБ), изменения активности ферментов печени (АСТ, АЛТ), в редких случаях – нарушение функции почек (повышение уровня креатинина, мочевины).

### **2.3.2 Специфическая диагностика**

Заболевание бруцеллезом должно подтверждаться специфическими лабораторными тестами, которые включают группы методов: выявление возбудителя, растворимого антигена, ДНК; определение специфических антител; выявление сенсибилизации организма к бруцеллезным антигенам.

Клиническим материалом, предназначенным для исследования на бруцеллез, являются кровь, костный мозг, спинномозговая жидкость, пунктат из лимфоузлов, моча, желчь, синовиальная жидкость, гной<sup>1</sup>. Забор, транспортировку, хранение биологического материала, исследования по выделению из материала возбудителя или его генома проводятся в лабораториях особо опасных инфекций, имеющих лицензию на работу с возбудителями I-II групп патогенности<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> Эпидемиологический надзор и лабораторная диагностика бруцеллеза: Методические указания. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2017. – 60 с.

<sup>2</sup> СП 3.1.7. 2613-10 «Профилактика бруцеллеза». Утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 26.04.2010 № 39

- **Рекомендуется** применять несколько методов обследования для подтверждения/исключения диагноза бруцеллез<sup>3</sup> [61,69,70,73,74].

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

**Комментарии:** *В регионах с низкой распространенностью бруцеллеза нет единого лабораторного теста, с помощью которого можно диагностировать заболевание. Целесообразно выделить комплексы лабораторных тестов для диагностики бруцеллеза в зависимости от поставленных целей и уровня организации медицинской помощи.*

- *При проведении эпидемиологического обследования населения в очагах применяются реакция Хеддльсона, РА, РНГА, ИФА, непрямой иммунофлюоресцентный метод, кожно-аллергическая проба Бюрне;*
- *Для диагностики острого и подострого бруцеллеза используются бактериологические исследования, ПЦР, серологические исследования (РА, РПГА, ИФА). В случаях отрицательного результата – реакция Кумбса.*
- *Для диагностики хронического бруцеллеза и при проведении диспансерного наблюдения за переболевшими пациентами применяются реакция Кумбса, ИФА и аллергические тесты.*
- *При обследовании населения перед профилактической вакцинацией проводятся реакция Хеддльсона, РНГА или ИФА и алерготесты (кожно-аллергическая проба Бюрне или реакция лизиса лейкоцитов).*

- **Рекомендуется** проведение реакции пластинчатой агглютинации (Хеддльсона) для скринингового обследования на бруцеллез [28,61,70].

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

**Комментарии:** *Реакция агглютинации Хеддльсона (на стекле) используется в эндемичных районах для скрининга острых и подострых форм бруцеллеза. Реакция Хеддльсона проста в исполнении и обладает высокой чувствительностью. Является более чувствительной, чем реакция Райта, поскольку протекает в условиях контакта неразведенной сыворотки и антигена, и может выявлять*

---

<sup>3</sup> Эпидемиологический надзор и лабораторная диагностика бруцеллеза: Методические указания. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2017. – 60 с.

*специфические агглютинины, находящиеся в небольшой концентрации. Отрицательная реакция может выявляться у вновь инфицированных лиц, у пациентов с хроническим бруцеллезом (у которых уровень агглютининов достиг нулевого значения), у лиц с нарушенным иммунитетом.*

- **Рекомендуется** проведение реакции агглютинации Райта для ранней диагностики бруцеллеза и при обследовании доноров [13,20,61,67,69,70].

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

**Комментарии:** *Реакция агглютинации Райта (количественный анализ, основанный на агглютинации инактивированных бруцелл) должна быть выполнена одной из первых, так как обладает высокой чувствительностью. Серологические реакции оказываются положительными почти в 98% случаев. Высокие титры антител почти всегда указывают на наличие инфекции. Диагностическая ценность метода наиболее высока в ранние сроки от начала заболевания (в первые 6 месяцев). Преимущество реакций агглютинации заключается в простоте постановки реакции, быстром получении результатов и чувствительности реакции. При проведении реакции агглютинации Райта в эндемичных районах положительным считается разведение 160 и выше, а в эндемичных районах – 320. В реакции Райта 92% детей с острым бруцеллезом имеют титр 1:320 и более.*

*В использовании реакции Райта есть ограничения: неспособность диагностировать *V. canis* и возникновение перекрестных реакций с другими инфекционными заболеваниями. Положительную реакцию агглютинации с бруцеллезным антигеном могут давать сыворотки, содержащие антитела к микроорганизмам, имеющим общие антигенные детерминанты с бруцеллами (*Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica*, *Francisella tularensis*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*). Низкие титры антител или их полное отсутствие не исключают возможности заболевания.*

*Для мониторинга хронического бруцеллеза и диспансерного наблюдения за переболевшими реакция Райта не имеет диагностической ценности ввиду отсутствия сероконверсии после излечения в течение двух и более лет, что может быть связано с наличием блокирующих антител. У 29% детей в течение 2 лет после излечения сохраняются титры 1:320.*

- **Рекомендуется** проводить серологические исследования методом парных сывороток для мониторинга состояния пациента [61,67,69,70].

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

**Комментарии:** Для диагностики и мониторинга состояния пациентов необходимо определение титра агглютининов в динамике (четырёхкратный рост титра антител в РПГА, РА или любой количественный тест в парных сыворотках, взятых с интервалом 2 недели). По мере удлинения срока заболевания (особенно при хронической инфекции), когда процент положительных серологических реакций начинает падать, особое значение приобретает выявление неполных антител в реакции Кумбса.

- **Рекомендуется** проведение ИФА для определения бруцеллезных IgG, IgA, IgM [10,61].

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

**Комментарии:** ИФА является наиболее эффективным серологическим методом для диагностики и мониторинга всех форм бруцеллеза, диагностики рецидивов, оценки эффективности терапии, при эпидемиологическом обследовании населения, при отборе лиц для вакцинации. Метод ИФА является специфическим (95%) и чувствительным (98%). Позволяет определить отдельно титр IgG, IgA, IgM. Бруцеллезные IgM-антитела появляются в течение первой недели после заражения, сохраняются в остром периоде и снижаются в течение нескольких недель в подостром периоде. IgA и IgG-антитела увеличиваются в течение второй недели после заражения, сохраняются длительно, повышаются при рецидивах [17,20,61,69]. ИФА-диагностика наиболее информативна для острого бруцеллеза, в меньшей степени – для диагностики хронических форм и нейробруцеллеза.

- **Рекомендуется** провести кожно-аллергическую пробу Бюрне и реакцию лизиса лейкоцитов при бессимптомных формах заболевания [28,71].

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

**Комментарии:** Кожно-аллергическая проба Бюрне и реакция лизиса лейкоцитов проводятся для выявления повышенной сенсibilизации организма к бруцеллезному антигену. Являются строго специфическими. Проба Бюрне выявляется у больных

позднее, чем антитела, и сохраняется очень долго, иногда годами, после исчезновения клинических симптомов. Кожно-аллергическая реакция может быть положительной в случаях бессимптомной инфекции, у привитых живой бруцеллезной вакциной и у лиц, длительно контактировавших со специфическим антигеном.

- **Рекомендуется** провести бактериологическое исследование клинического материала с определением чувствительности к лекарственным средствам [10,17,61,69,73].

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

**Комментарии:** Выделение чистой культуры бруцелл является «золотым стандартом» диагностики бруцеллеза и используется для подтверждения диагноза и контроля эффективности терапии. Материал следует забирать до начала и после завершения курса антибактериальной терапии, а также в период обострения у больных с хронической формой. Рекомендуется проводить посевы крови, пунктатов костного мозга и лимфатических узлов на специальную питательную среду для выделения L-форм бруцелл<sup>4</sup>. Недостатком метода является длительный срок получения ответа (3-5 недель), поскольку бруцеллы относятся к медленно растущим микроорганизмам.

- **Рекомендуется** провести ПЦР для экспресс-диагностики бруцеллеза [5,17, 20,55,69,73,74].

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

**Комментарии:** Молекулярная детекция ДНК бруцелл может быть признаком острого или хронического бруцеллеза, может быть обнаружена при бессимптомном течении. Метод ПЦР имеет преимущества перед методом изоляции культуры: легко и быстро выполняем, исключает риск лабораторно приобретенного бруцеллеза. Обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Позволяет в течение 24 часов определить наличие

---

<sup>4</sup> Эпидемиологический надзор и лабораторная диагностика бруцеллеза: Методические указания. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2017. – 60 с.

*специфической последовательности ДНК бруцелл и видовую принадлежность выделенных штаммов. Позволяет выявить 100-1000 бактериальных клеток в пробе. Преимуществом метода ПЦР перед иммунологическими тестами является высокая специфичность ПЦР (отсутствуют перекрестные реакции с ДНК *E. coli*, *V. cholerae*, *F. tularensis*, *Y. enterocolitica* 0-9, *Y. pestis* EV, *S. typhimurium*). ПЦР в реальном времени (как и выделение культуры) имеет ограниченную ценность в диагностике пациентов с подозрением на хронический бруцеллез из-за возможного отсутствия бактериемии. Однако является ценным прогностическим инструментом для раннего обнаружения рецидива.*

- **Рекомендуется** провести количественный анализ ПЦР для диагностики рецидивов и контроля эффективности терапии [72,73].

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

**Комментарии:** *Количественный анализ ПЦР – быстрый и эффективный тест для диагностики и наблюдения за больными бруцеллезом. Обладает 100% специфичностью. Бактериальная нагрузка ДНК бруцелл до лечения составляет  $1,9-2,1 \times 10^4$  копий/мкл, на 4-й неделе лечения – 259 копий/мкл, через 6 недель – 14-38 копий/мкл, через 3 недели после лечения – отрицательная или до 36 копий/мкл. Средняя бактериальная нагрузка у пациентов с рецидивами –  $2 \times 10^4$  копий/мкл.*

- **Рекомендуется** определять уровень неоптерина методом ИФА для выявления сохраняющейся активности процесса [75,76].

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

**Комментарии:** *Неоптерин (маркер сохраняющейся активности клеточного иммунного ответа) повышается при бруцеллезе в результате постоянной миграции моноцитов/макрофагов в зону локального воспаления или место, где остаются жизнеспособными бруцеллы.*

- **Рекомендуется** определять уровень олигомерного матриксного протеина хряща (СОМР) методом ИФА для выявления костно-суставных осложнений бруцеллеза [75].

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

**Комментарии:** *Повышение уровня СОМР указывает на метаболические изменения хрящевого матрикса при различной патологии суставов. Нарастание уровня СОМР свидетельствует о прогрессировании деструкции суставов. В некоторых случаях возможно повышение этого показателя и без костно-суставных поражений.*

- **Рекомендуется** выполнить иммунограмму пациентам с хроническим бруцеллезом [66].

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

**Комментарии:** *У больных хроническим бруцеллезом наблюдается снижение уровня CD4+ лимфоцитов и повышение уровня CD8+ лимфоцитов, дисбаланс Th1/Th2 в сторону Th2, что проявляется подавлением иммунного ответа и макрофагальной системы и ассоциируется с длительной персистенцией возбудителя. У больных острой формой бруцеллеза не отмечается значимых изменений в иммунограмме.*

- **Рекомендуется** провести люмбальную пункцию при наличии симптомов поражения ЦНС [14,47,48].

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

**Комментарии:** *При нейробруцеллезе в ликворе наблюдается лимфоцитарный плеоцитоз, повышение уровня белка и снижение глюкозы.*

**Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий [9]**

**Основные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном этапе:**

- ОАК
- ОАМ
- реакция Райта;
- реакция Хеддльсона;
- ИФА для обнаружения противобруцеллезных антител классов IgG, М, А.

**Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном этапе:**

- рентгенография органов грудной клетки (дифференциальная диагностика с туберкулезом легких);

- рентгенография пораженных суставов и позвоночника.

***Основные диагностические обследования, проводимые на стационарном этапе:***

- ОАК;
- ОАМ;
- биохимический анализ крови (билирубин, АОТ, АСТ, глюкоза);
- посев крови на транспортную среду (для выделения гемокультуры бруцелл);
- реакция Райта;
- реакция Хеддльсона;
- ИФА для обнаружения противобруцеллезных антител классов IgG, М, А.
- ПЦР крови для детекции ДНК *Brucella spp.*;
- УЗИ органов брюшной полости (гепатоспленомегалия).

***Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном этапе:***

- ЭКГ (нарушение сердечного ритма и проводимости);
- ЭхоКГ (очаговый миокардит, эндокардит);
- посев крови на стерильность (сепсис);
- спинномозговая пункция;
- осмотр глазного дна (при нейробруцеллезе);
- УЗДГ сосудов головного мозга (при васкулите сосудов головного мозга);
- КТ, МРТ головного мозга (дифференциальная диагностика с острым нарушением мозгового кровообращения, онкологическими заболеваниями головного мозга);
- МРТ позвоночника (при формировании спондилита, спондилодисцита, остеомиелита, эпидурального натечника).

***Показания для консультации специалистов:***

- невропатолога (нейробруцеллез);
- офтальмолога (для осмотра глазного дна при отеке мозга, поражении органа зрения);
- уролога (орхит, орхоэпидимит);
- гинеколога (беременные, нарушение менструального цикла, бесплодие, сальпингоофориты);
- реаниматолога (нарушение сознания при менингите/менингоэнцефалите);
- физиотерапевта (для определения показаний к физиотерапии).

***Лабораторные критерии диагноза «Бруцеллез»:***

- изоляция *Brucella spp.* из крови или других биологических материалов;
- положительный результат выделения ДНК *Brucella spp.* методом ПЦР в комбинации с положительными реакциями Райта, ИФА, Кумбса, РПГА;
- для диагностики острого и подострого бруцеллеза: четырехкратное увеличение титра антител в реакциях Райта, РПГА, а при низком уровне антител – в р. Кумбса и ИФА.
- для диагностики хронического бруцеллеза: положительная проба Бюрне (отек > 2 см) в комплексе с положительными серологическими реакциями (РПГА, ИФА, Кумбса);
- для диагностики резидуального бруцеллеза: положительная проба Бюрне.

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

#### **3.1 Консервативное лечение**

Своевременная диагностика и лечение являются наиболее эффективными стратегиями предотвращения смертности и хронизации бруцеллеза у детей и взрослых. Основными предпосылками выздоровления являются своевременное начало антибиотикотерапии, достаточная продолжительность этиотропного лечения, выбор эффективных схем терапии [36,39,77]. На эффективность терапии может влиять возраст пациентов моложе 40 лет и принадлежность к мужскому полу [78].

Этиотропная терапия назначается пациентам с острым бруцеллезом, при подострой форме и декомпенсации хронического бруцеллеза [77]. Антибиотики наиболее эффективны в период свободной циркуляции возбудителя в кровеносном русле [13,77,79].

- Для этиотропной терапии бруцеллеза могут быть **рекомендованы** тетрациклины, аминогликозиды, хинолоны, сульфаниламиды, рифамицины [36,39,77,78,80,81].

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

**Комментарии:** Доказана восприимчивость бруцелл к большому количеству антибактериальных препаратов (тетрациклину\*\*, доксициклину\*\*, гентамицину\*\*, стрептомицину\*\*, ципрофлоксацину\*\*, пefлоксацину, спарфлоксацину\*\*, ко-тримоксазолу\*\*, рифампицину\*\*). Вместе с тем,

*недостаточная эффективность антибиотикотерапии связана с внутриклеточной локализацией возбудителя и с низкой способностью большинства антибиотиков проникать внутрь клетки. Есть мнение о невысокой эффективности фторхинолонов для лечения бруцеллеза как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антибиотиками ввиду риска формирования устойчивых штаммов.*

- **Рекомендуется** антибактериальную терапию при остром, подостром и хроническом бруцеллезе проводить несколькими курсами со сменой комбинаций препаратов на протяжении как минимум 6 недель, без перерывов после смены антибактериальной схемы и длительностью применения одной схемы не менее 2-х недель [33,63,77,82,83,84].

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

*Комментарии: Длительность терапии менее 6 недель приводит к высокой частоте развития рецидивов и низкому уровню эрадикации бруцелл. Необходимость в непрерывной терапии объясняется неэффективностью и большим процентом рецидивов при прерывистой схеме лечения.*

- **Рекомендуется** терапию бруцеллеза начинать не позднее 3 месяцев после появления клинических симптомов [85].

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

*Комментарии: Начало лечения бруцеллеза через 3 месяца после появления первых симптомов и постановки диагноза приводит к значительному снижению эффективности лечения. Частота рецидивов соответствует частоте поздно начатой терапии (8%).*

- **Не рекомендуется** при бруцеллезе применять монотерапию антибактериальными препаратами [20,80,81,86].

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

*Комментарии: Монотерапия антибиотиками приводит к высокой частоте развития рецидивов [47%] и низкому уровню эрадикации бруцелл. Монотерапия доксициклином может быть экономически эффективным лечением у пациентов без очагового заболевания ввиду низкого риска рецидива.*

- **Рекомендуется** в терапии острого бруцеллеза применять комбинации: «доксциклин\*\* + рифампицин\*\*» или «доксциклин\*\* + стрептомицин\*\*», длительность 6 недель, в дозировке: доксициклин\*\* внутрь 2-4 мг/кг/сут, (не более 200 мг/сут) в 2 приема, рифампицин\*\* внутрь 15-20 мг/кг/сут (не более 600-900 мг/сут) в 1-2 приема, стрептомицин\*\* в/м 1 г/сут в течение первых 15-21 дней терапии [10,36,39,77-82,84,86].

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

**Комментарии:** Комбинированная антибактериальная терапия применяется из-за трудностей в эрадикации возбудителя ввиду сложности проникновения антибиотика в фагоциты через клеточную мембрану. Комбинации препаратов «доксциклин\*\* + рифампицин\*\*», «доксциклин\*\* + стрептомицин\*\*» имеют наибольшую терапевтическую эффективность в отношении острого неосложненного бруцеллеза. Самая высокая эффективность и меньший риск рецидивов отмечаются в комбинации «доксциклин\*\* + стрептомицин\*\*». Тройная схема терапии (+гентамицин\*\* в течение 7-10 дней) преимуществ перед двойными схемами не имеет. Тройная схема терапии (+стрептомицин\*\* в течение 2 недель) устраняет нагрузку ДНК бруцелл в ПЦР, существенно не влияя на клиническую эффективность.

- **Рекомендуется** в терапии острого бруцеллеза при наличии противопоказаний к препаратам 1 ряда применять альтернативные схемы: «ко-тримоксазол\*\* + рифампицин\*\*» или «ко-тримоксазол\*\* + стрептомицин\*\*», длительностью терапии не менее 1,5 мес., в дозировке: ко-тримоксазол\*\* внутрь 960 мг/сут в 2 приема, рифампицин\*\* внутрь 10-20 мг/кг/сут (не более 600-900 мг/сут), стрептомицин\*\* в/м 1,0 г/сут в первые 14 дней; «доксциклин\*\* + гентамицин\*\*» в дозировке: доксициклин\*\* внутрь по 100 мг × 2 раза в день в течение 45 дней, гентамицин\*\* по 5 мг/кг/сут в/м в течение 7 дней [10,13,84].

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

**Комментарии:** Комбинированная терапия с ко-тримоксазолом\*\* может быть использована, если тетрациклины противопоказаны.

- **Рекомендуется** у детей старше 8 лет применять комбинации «доксциклин\*\* + рифампицин\*\*», «доксциклин\*\* + гентамицин\*\*», «доксциклин\*\* +

стрептомицин\*\*», в дозировке: доксициклин\*\* внутрь 2-5 мг/кг/сут (не более 200 мг/сут) в 2 приема, рифампицин\*\* 15-20 мг/кг/сут (не более 600-900 мг/сут) в 1-2 приема в течение 6 недель, гентамицин\*\* в/м или в/в 5 мг/кг/сут в 2 введения в течение 7 дней, стрептомицин\*\* в/м 20-30 мг/кг/сут 1 раз в день в течение 14-21 дней [10,17,20,81,86].

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

**Комментарии:** Комбинации «доксициклин\*\* + гентамицин\*\*», «доксициклин\*\* + стрептомицин\*\*» «доксициклин\*\* + рифампицин\*\*» являются наиболее эффективными в терапии детей старше 8 лет.

- **Рекомендуется** у детей до 8 лет применять комбинации «рифампицин\*\* + ко-тримоксазол\*\* (триметоприм\*\*-сульфаметоксазол\*\*)) в течение 45 дней, а также комбинации «ко-тримоксазол\*\* + гентамицин\*\*» или «ко-тримоксазол\*\* + стрептомицин\*\*» в дозировке: ко-тримоксазол\*\* внутрь (триметоприм\*\* 10 мг/кг/сут в 2 приема, не более 480 мг/сут, сульфаметоксазол\*\* 50 мг/кг/сут) в течение 6 недель, гентамицин\*\* в/в, в/м 5 мг/кг/сут в 2 введения в течение 5-7 дней или стрептомицином\*\* в/м 20-30 мг/кг/сут в течение 14 дней [7,10,17,65,81].

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

**Комментарии:** У детей до 8 лет препаратами выбора являются комбинации без доксициклина \*\* («рифампицин\*\* + ко-тримоксазол\*\*», «ко-тримоксазол\*\* + гентамицин\*\*, «ко-тримоксазол\*\* + стрептомицин\*\*»). Частота излечения (89-95%). Доксициклин\*\* следует избегать ввиду того, что он приводит к образованию нерастворимых комплексов с кальцием, отложению их в костном скелете, эмали и дентине зубов, риску окрашивания зубов [7,65,86].

- **Рекомендуется** беременным женщинам, больным бруцеллезом, применять схему лечения: «рифампицин\*\* + ко-тримоксазол\*\*» или «аминогликозиды + рифампицин\*\* + ко-тримоксазол\*\*» длительностью: рифампицин\*\* и ко-тримоксазол\*\* – в течение 6 недель, аминогликозиды – одну неделю [10,29,57,59,77,81].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – GPP)**

**Комментарии:** Применение антибиотиков при бруцеллезе во время беременности позволяет улучшить прогноз для плода. Однако оптимальная антибактериальная терапия для беременных до сих пор не определена, поскольку все антибиотики проникают через плаценту и могут оказать тератогенное воздействие на плод. Терапия основана на экспертных рекомендациях. Ко-тримоксазол\*\* и рифампицин\*\* могут применяться в качестве монотерапии или в комбинации друг с другом. Рифампицин\*\* и ко-тримоксазол\*\* не рекомендуется применять до 13 недель беременности в связи с тератогенным эффектом и после 36 недель беременности в связи с повышенным риском появления желтухи у детей. Короткий курс аминогликозидов объясняется ототоксичностью этого препарата при длительном применении. Не рекомендованы тетрациклины ввиду риска задержки внутриутробного развития плода и жирового гепатоза беременных. Следует избегать во время беременности применения стрептомицина\*\*. Противопоказаны хинолоны.

- **Рекомендуется** для лечения бруцеллеза с костно-суставными осложнениями (артрит, сакроилеит) применять сочетания «доксциклин\*\* + стрептомицин\*\*», «доксциклин\*\* + гентамицин\*\*» или «рифампицин\*\* + доксициклин\*» продолжительностью 3-6 месяцев [13,42,79,83,86].

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

**Комментарии:** Наибольшая эффективность у больных с остеоартикулярными осложнениями бруцеллеза наблюдается при включении в схему комбинированной антибактериальной терапии аминогликозидов.

- **Рекомендуется** для лечения бруцеллезного спондилита использовать схему тройной терапии «доксциклин\*\* + рифампицин\*\* + стрептомицин\*\*» коротким курсом в 45 дней [81].

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

- **Рекомендуется** при нейробруцеллезе проводить антибактериальную терапию следующими комбинациями препаратов: «ко-тримоксазол\*\* + рифампицин\*\* + доксициклин\*\*»; «доксциклин\*\*\*» или «доксциклин\*\*\*\*» в течение 4-6 мес. [10,14,47,87].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – GPP)**

**Комментарии:** *Терапия при нейробруцеллезе основана на экспертных рекомендациях, клинические исследования в этой группе не проводились [81].*

- **Рекомендуется** у детей при тяжелых формах бруцеллеза с поражением нервной системы и сердца применять 3-5 антибактериальных препаратов в течение от 3 до 12 месяцев, чаще – 6 месяцев [20,88].

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

**Комментарии:** *При бруцеллезном эндокардите и нейробруцеллезе у детей младше 8 лет применяются рифампицин\*\*, ко-тримаксозол\*\*, ципрофлоксацин\*\* длительным курсом, а также гентамицин\*\*, рифампицин\*\*, ко-тримаксозол\*\*, а также гентамицин\*\* в течение первых 2 недель. В начальную терапию нейробруцеллеза также может быть включен цефтриаксон\*\* в течение первых 2-4 недель.*

- **Рекомендуется** лечение нейробруцеллеза у детей и взрослых проводить до полной санации ликвора [14].

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

- **Рекомендуется** при бруцеллезе с поражением сердца (миокардит, эндокардит, перикардит) применять схемы тройной антибиотикотерапии в течение 3 месяцев (рифампицин\*\*, доксициклин\*\* – 3 мес. аминогликозиды 2-3 нед.) [53,81].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – GPP)**

**Комментарии:** *Терапия при поражении сердца основана на экспертных рекомендациях, клинические исследования в этой группе не проводились. Курс антибиотикотерапии может варьировать от 2 до 10 месяцев.*

- **Рекомендуется** при бруцеллезе, осложненном почечной недостаточностью, использовать схему лечения: «доксициклин\*\* + ко-тримоксазол\*\*» [39].

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

- **Рекомендуется** для лечения больных бруцеллезным эпидидимоорхитом применять схемы: «стрептомицин\*\* + доксициклин\*\*» или «гентамицин\*\*» продолжительностью не менее 6 недель непрерывно [13,83].

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

**Комментарии:** *Продолжительность терапии у пациентов с эпидидимоорхитом аналогична терапии острого неосложненного бруцеллеза.*
- **Рекомендуется** назначить антибактериальную терапию перед плановым оперативным вмешательством [10].

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

**Комментарии:** *Соответствующая антибактериальная терапия пациенту с бруцеллезом перед оперативным вмешательством назначается с целью снижения бактериальной нагрузки на окружающие ткани.*
- **Рекомендуется** в комплексном лечении бруцеллеза нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [89].

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

**Комментарии:** *Выбор препарата НПВС, курса, способа введения определяется ожидаемым эффектом (обезболивающий, противовоспалительный), возможностями применения у взрослых и детей, сопутствующими заболеваниями пациента, особенностями действия препарата и его активностью.*
- **Рекомендуется** применять глюкокортикоиды при тяжелых формах нейробруцеллеза: метилпреднизолон\*\* внутривенно в течение 3 дней с последующим пероральным введением преднизолона\*\* 1 мг/кг/день в течение 4-6 недель [91].

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

**Комментарии:** *Стероидная терапия коротким курсом используется для минимизации остаточного дефицита у пациентов с арахноидитом, невритом зрительного нерва, диффузным поражением ЦНС (рассеянным склерозом).*
- **Рекомендуется** включать в терапию бруцеллеза витамины группы В и С [89].

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

**Комментарии:** Назначение витаминов группы В и С проводят с нейтропротективной и антиоксидантной целью.

- **Рекомендуется** использовать иммуномодуляторы в терапии пациентов с хроническим бруцеллезом [89].

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

**Комментарии:** Включение в состав комбинированной терапии меглюмина акридоацетата в дозе 2,0 мл в/м по схеме способствует четкой клинико-лабораторной динамике.

### **3.2 Хирургическое лечение**

- **Рекомендуется** хирургическое вмешательство при развитии костно-суставных осложнений, в случаях инфекции протезного клапана сердца, развитии абсцессов; в том числе абсцессов головного мозга [32,37,42,44,53,81].

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

**Комментарии:** При лечении костно-суставных осложнений для санации очага инфекции проводят эксплантацию (протезирование) сустава, ламинэктомию позвоночника. При лечении поражения сердца можно провести замену клапана, эмболэктомию, дренирование абсцесса. При нейробруцеллезе ранняя операция рекомендуется для хирургического иссечения абсцесса при прогрессировании неврологических нарушений.

### **3.3 Иное лечение**

- **Рекомендуется** больным хроническим бруцеллезом применять физиотерапевтическое лечение [90].

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

**Комментарии:** Воздействие на патологический очаг низкоинтенсивным электромагнитным излучением крайне высоких частот (КВЧ) способствует более быстрому и эффективному купированию клинических проявлений воспаления,

*вегетативной дисфункции, полинейропатии. Стандартная схема лечения: сочетание КВЧ-пунктуры с использованием точек общеукрепляющего и профилактического действия (E36 и GI4 по 5 мин с обеих сторон) и физиотерапевтического с облучением патологического очага (10 мин).*

- **Не рекомендуется** использовать вакцину бруцеллезную \*\* в процессе лечения [56].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** *Вакцина бруцеллезная\*\* не рекомендована в связи с развитием осложнений, а также с тем, что антибиотики обладают большей эффективностью.*

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

Больным бруцеллезом необходимо проводить реабилитацию и восстановительное лечение [93]. Начинать реабилитационные мероприятия следует уже в периоде разгара заболевания, активно проводить – в периоде реконвалесценции. Реабилитация больных бруцеллезом делится на три группы: медицинская, социальная, профессиональная [94]. Медицинская реабилитация при остром, подостром и хроническом бруцеллезе представляет собой стационарное, амбулаторное и санаторно-курортное лечение [93,94]. Социальная реабилитация подразумевает денежные выплаты по проценту утраты трудоспособности и группе инвалидности при их установлении<sup>5</sup>. Профессиональная реабилитация включает бесплатное переобучение или обучение новой профессии, рациональное трудоустройство [94]. Комплекс восстановительного лечения может включать лечебную физкультуру, электрофорез, парафиновые аппликации, амплипульстерапию, ультравысокочастотную терапию, рефлексотерапию и назначается специалистами в зависимости от формы бруцеллеза и варианта поражения органов и систем.[93].

---

<sup>5</sup> Постановление Правительства РФ от 21.04.2011 N 294 (ред. от 13.11.2019) "Об особенностях финансового обеспечения, назначения и выплаты в 2012-2020 годах территориальными органами Фонда социального страхования... профессиональных заболеваний»

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

Профилактика бруцеллеза включает:

- защиту людей от инфицирования;
- профилактические осмотры профессиональных контингентов;
- вакцинопрофилактику;
- санитарно-просветительную работу.

Людей из профессиональных групп риска следует осведомить о симптомах бруцеллеза, о необходимости лечения при заболевании и о возможных осложнениях при отсутствии лечения [33].

Потребление непастеризованных молочных продуктов, термически необработанного мяса может привести к передаче бруцелл и потенциальному риску заболевания [20]. Рекомендуется обеззараживать молоко и молочные продукты (сливки, сливочное масло, мягкий сыр) посредством кипячения и пастеризации, употреблять мясо животных, прошедших тщательную термическую обработку [38]. Замораживание, копчение, сушка и маринование не убивает бруцелл [10]. Твердый сыр и кисломолочные продукты опасности не представляют из-за пропионовой и молочной ферментации [20].

Рекомендуется проводить профилактические медицинские осмотры профессиональных групп риска через 1-2 мес. после контакта с животными<sup>6</sup>.

Профилактические медицинские осмотры животноводов следует проводить через 1-2 мес. после окончания массового окота и отела животных (обычно II квартал), работников предприятий по переработке сырья и продуктов животноводства – через 1-2 мес. после массового забоя скота (не позднее III квартала). Лиц, временно привлекаемых к уходу за животными и к переработке сырья и продуктов животноводства – через 1-2 мес. после сезонных работ. При проведении медицинского осмотра осуществляется серологическое обследование работников на бруцеллез. На территориях, благополучных по бруцеллезу сельскохозяйственных животных (в течение 5 лет) серологическое обследование людей проводят один раз в два года. Во время проведения периодических медицинских осмотров проводится информационно-разъяснительная работа среди обследуемых контингентов.

---

<sup>6</sup> СП 3.1.7. 2613-10 «Профилактика бруцеллеза». Утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 26.04. 2010 №39.

Рекомендуется проведение вакцинации лицам из профессиональных групп риска по заболеваемости бруцеллезом<sup>7</sup>. В России для профилактики людей от бруцеллеза применяется бруцеллезная живая сухая вакцина, содержащая вакцинный штамм *Brucella abortus* 19 ВА, подкожно или внутримышечно. В очагах козье-овечьего типа бруцеллеза вакцинации подлежат лица, выполняющие работы по заготовке, хранению, обработке сырья и продуктов животноводства, полученных из хозяйств, где регистрируются заболевания скота бруцеллезом; по убою скота, больного бруцеллезом, заготовке и переработке полученных от него мяса и мясопродуктов; животноводы, ветеринарные работники, зоотехники в хозяйствах, энзоотичных по бруцеллезу; лица, работающие с живыми культурами возбудителя бруцеллеза. Вакцинация проводится лицам с четкими отрицательными серологическими и аллергическими реакциями на бруцеллез [23]. Нельзя проводить вакцинацию людей после состоявшегося контакта с больными животными или сырьем от них [95]. В районах, свободных от бруцеллеза козье-овечьего вида, иммунизация персонала хозяйств, неблагополучных по бруцеллезу, вызванному *B. abortus, suis, ovis, canis*, не рекомендуется. В случае необходимости многократных прививок против бруцеллеза и других инфекционных заболеваний, рекомендовано инъекцию вакцины делать за один месяц после или до введения других вакцин. [96]. Тем не менее, совместное введение вакцины против бруцеллеза с живыми вакцинами против Q-лихорадки, туляремии и чумы переносится хорошо. Рекомендуется ревакцинацию проводить через 10-12 месяцев после вакцинации лицам с отрицательными серологическими и аллергическими реакциями на бруцеллез<sup>8,9</sup>[95].

Иммунитет сохраняет наивысшую напряженность в течение 5-6 месяцев.

Рекомендуется проводить диспансерное наблюдение профессиональных групп риска по бруцеллезу<sup>10</sup>[9].

Профессиональные группы риска по бруцеллезу подлежат постоянному диспансерному наблюдению в течение всего периода работы. Лица, взятые на учет как подозрительные на заболевание бруцеллезом (без клинических проявлений, но с

---

<sup>7</sup> Там же. - СП 3.1.7. 2613-10 «Профилактика бруцеллеза»

<sup>8</sup> Инструкция по применению вакцины бруцеллезной живой для профилактики бруцеллеза человека. Производитель: Микроген НПО, Россия.

<sup>9</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. N 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря по эпидемическим показателям (с изменениями и дополнениями от 16.06.2016, 13.04.2017, 24.04.2019).

<sup>10</sup> СП 3.1.7. 2613-10 «Профилактика бруцеллеза». Утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 26.04. 2010 №39.

положительными серологическими реакциями или аллергической пробой Бюрне), должны обследоваться не реже одного раза в квартал. Если титр серологических реакций нарастает, больных повторно обследуют не реже одного раза в 2 мес. Диспансеризацию групп риска проводят лечебно-профилактические учреждения, имеющие лицензию на соответствующую медицинскую деятельность.

Рекомендуется проводить диспансерное наблюдение в течение 2 лет после стихания клинических признаков<sup>11</sup>[9].

После выписки из стационара больные подлежат диспансерному наблюдению врача-инфекциониста 2 раза в год до угасания активности инфекционного процесса (не менее 2-х лет). Дополнительные дезинфекционные мероприятия по месту нахождения больного не проводятся.

Цель диспансерного наблюдения реконвалесцентов острого и подострого бруцеллеза: предупреждение формирования хронического бруцеллеза. Срок наблюдения: 2 года. Периодичность: в первый год – через 1, 3, 6, 9, 12 мес., в течение второго года – ежеквартально. Проводится клиническое наблюдение и серологическое обследование (реакции Райта, РПГА, Хеддльсона). Осуществляется профилактическое противорецидивное лечение: в первый год – при каждом обследовании, в течение второго года – два раза (весной и осенью). Снятие с диспансерного учета: комиссионное в составе врача-инфекциониста, терапевта и эпидемиолога, если на протяжении 2 лет не отмечалось признаков хронизации процесса.

Цель диспансерного наблюдения пациентов с хроническим бруцеллезом: профилактика рецидивов и обострений. Ежеквартальное обследование с обязательной термометрией и серологическим исследованием (реакции Райта и РПГА). Противорецидивное лечение весной и осенью. Снятие с диспансерного учета: комиссионное в составе врача-инфекциониста, терапевта и эпидемиолога, если на протяжении 2 лет не отмечалось рецидивов и обострений.

Пациентов с резидуальным бруцеллезом направляют на лечение к соответствующим специалистам в зависимости от преимущественного поражения органов

---

<sup>11</sup> СП 3.1.7. 2613-10 «Профилактика бруцеллеза». Утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 26.04. 2010 №39.

и систем.. Следует предусмотреть отбор контингентов, нуждающихся в санаторно-курортном, физиотерапевтическим и бальнеологическом лечении [9].

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

Выявление больных бруцеллезом и лиц с подозрением на это заболевание осуществляют врачи всех специальностей, средние медицинские работники лечебно-профилактических, детских, подростковых, оздоровительных и других организаций, независимо от организационно-правовой формы, медицинские работники, занимающиеся частной медицинской практикой, при всех видах оказания медицинской помощи:

- при обращении населения за медицинской помощью;
- при оказании медицинской помощи на дому;
- при проведении медицинских осмотров;
- при приеме у врачей, занимающихся частной медицинской практикой<sup>12</sup>.

Каждый случай заболевания бруцеллезом подлежит регистрации и учету в лечебно-профилактических организациях, независимо от форм собственности и ведомственной принадлежности, а также лицами, занимающимися частной медицинской практикой, в установленном порядке.

О каждом случае заболевания бруцеллезом, подозрения на это заболевание в течение 12 часов посылают экстренное извещение по установленной форме в органы, осуществляющие государственный санитарно-эпидемиологический надзор (независимо от места проживания больного).

Больных бруцеллезом госпитализируют по клиническим показаниям в инфекционные стационары или, в случае отсутствия такой возможности, помещают в отдельные терапевтические палаты. Лечение бруцеллеза в амбулаторных условиях не проводят.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) впервые выявленные больные;
- 2) больные с признаками обострения бруцеллеза;
- 3) экстренная госпитализация проводится при нейробруцеллезе: менингите,

---

<sup>12</sup> СП 3.1.7. 2613-10 «Профилактика бруцеллеза». Утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 26.04. 2010 №39.

менингоэнцефалите – в инфекционное отделение, при миелите бруцеллезной этиологии – в неврологическое отделение.

Уточнение или подтверждение диагноза проводится в инфекционных стационарах (отделении, больнице) или специализированных инфекционных бруцеллезных отделениях.

На этапе первичной медико-санитарной помощи медикаментозная терапия направлена на снижение температуры и предупреждение развития осложнений.

На этапе лечения в стационаре оказывается специализированная, в том числе высокотехнологичная помощь.

Показания к выписке пациента из медицинской организации: исчезновение клинических проявлений.

### Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Выполнен объем сбора жалоб и анамнеза	1	A
2.	Выполнен объем физикального обследования	1	A
3.	Выполнен клинический анализ крови развернутый	2	A
4.	Выполнен анализ крови биохимический (АЛТ, АСТ, билирубин, СРБ, креатинин, мочевины крови)	2	A
5.	Выполнено определение специфических антител к антигенам <i>Brucella</i> в крови методами Хеддльсона, Райта, РПГА, ИФА, Кумбса	1	A
6.	Выполнено бактериологическое исследование клинического материала с определением чувствительности к лекарственным средствам	1	A
7.	Выполнено ПЦР исследование количественным и качественным методом	2	A
8.	Проведено определение неоптерина методом ИФА	2	A
9.	Выполнено определение СОМР методом ИФА	2	A
10.	Выполнено иммунологическое исследование (по показаниям)	1	A
11.	Проведена люмбальная пункция (по показаниям)	2	A
12.	Выполнены инструментальные методы исследования: рентгенологическое исследование суставов и позвоночника, УЗИ органов брюшной полости, ЭКГ, ЭхоКГ, УЗДГ сосудов головного мозга, КТ мозга, МРТ позвоночника (по показаниям)	5	C
13.	Проведено комбинированное лечение 2-мя и более антибактериальными препаратами в зависимости от клинической формы и с учетом	1	A

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
	чувствительности <i>Brucella</i> в течение $\geq 6$ недель		
14.	Проведено лечение неспецифическими противовоспалительными препаратами	3	B
15.	Проведена витаминотерапия группы B и C	3	B
16.	Проведено лечение глюкокортикостероидами (по показаниям)	5	C
17.	Проведена иммуномодулирующая терапия (по показаниям)	2	A

## Список литературы

1. Moosazadeh M., Nikaeen R., Abedi G., et al. Epidemiological and clinical features of people with maltafever in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology and clinical features of Malta fever* 2016; №7: 157-167.
2. De-Figueiredo P., Ficht T.A. Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: review of Brucella-host interactions. *Am j Pathol.* 2015; №185 (6): 1505-17.
3. Rodríguez-Zapata M., Matías M.J., Prieto A., et al. Human brucellosis is characterized by an intense Th1 profile associated with a defective monocyte function. *Infection and immunity* 2010; №78 (7): 3272-3279.
4. Ahmed W., Zheng K., Lui Z.F. Establishment of Chronic Infection: Brucella's Stealth Strategy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2016; №30: 1-12.
5. Elfaki M.G., Alaidan A.A., Al-Hokail A.A. Host response to Brucella infection: review and future perspective. *Infect Dev Ctries.* 2015; 9 (7): 697-701.
6. Akhvlediani T., Bautista C.T., Garuchava N., et al. Epidemiological and Clinical Features of Brucellosis in the Country of Georgia. *PLoS ONE* 2017; №12 (1): 1-12. URL: doi:10.1371/journal.pone.0170376.
7. Roushan M.R., Amiri M.J. Update on childhood brucellosis. *Recent patents on anti-infective drug discovery* 2013; №8: 42-46.
8. Mufinda F.C., Boinas F., Nunes C. Prevalence and factors associated with human brucellosis in livestock professionals. *Rev. Saude Publica* 2017; №51 (57): 1-10.
9. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни: национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа, 2009; с.398-400.
10. Brucellosis reference guide: exposures, testing and prevention. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, 2017: 35.
11. Perkins S.D., Smither S.J., Atkins H.S. Towards a Brucella vaccine for humans. *FEMS Microbiol Rev.* 2010; №34: 379-394.
12. Zheng R., Xie S., Lu X., et al. A systematic review and meta-analysis of epidemiology and clinical manifestations of human brucellosis in China. *BioMed Research International* 2018; №10: 1-10.
13. Roushan M.R.H., Ebrahimpour S. Human brucellosis: An overview. *Caspian. J. Intern Med.* 2015; №6 (1): 46-47.

14. Hendaus M.A., Qaqish R.M., Alhammadi A.H. Neurobrucellosis in children 2015; №5 (2): 158-161.
15. Njeru J., Wareth G., Melzer F., et al. Systematic review of brucellosis in Kenya: disease frequency in humans and animals and risk factors for human infection. BMC Public Health 2016; №16: 1-15.
16. Asiiimwe B.B., Kansiime C., Rutebemberwa E., et al. Annual trends of human brucellosis in pastoralist communities of southwestern Uganda: a retrospective ten-year study. Infectious Diseases of Poverty 2015; №4: 39.
17. Bukhari E.E. Pediatric brucellosis. An update review for the new millennium. Saudi Med J. 2018; 39(4): 336-341.
18. Guzman-Hernández R.L., Contreras-Rodríguez A., Ávila-Calderón E.D. et al. Brucellosis: zoonosis de importancia en México. Zoonosis 2016; №33 (6): 656-662.
19. Dean A.S., Crump L., Greter H., et al. Clinical manifestations of human brucellosis: A systematic review and meta-analysis. Basel, University of Basel 2012; №6 (12):1-9.
20. Alshaalan M.A., Alalola S.A., Almuneef M.A., et al. Brucellosis in children: Prevention, diagnosis and management guidelines for general pediatricians endorsed by the Saudi Pediatric Infectious Diseases Society. International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine 2014; №1: 40-46.
21. Djalalinia S., Arjmand R., Gholami M., et al. Frequency and clinical manifestations of pediatric brucellosis in Iran: A systematic review. Int. J. Pediatr 2019; №62: 9037-9047.
22. Khazaei S., Shojaeian M., Zamani R., et al. Epidemiology and risk factors of childhood brucellosis in West of Iran. Int. J. Pediatr 2016; №31: 2099-2104.
23. Лямкин Г.И., Тихенко Н.И., Русанова Д.В., и др. Эпидемическая и эпизоотическая обстановка по бруцеллезу в Северо-Кавказском Федеральном округе Российской Федерации. ЗНиСО. 2011; №11: с.29-31.
24. Санникова И.В., Махиня О.В., Малеев В.В. и др. Бруцеллез в Ставропольском крае: результаты 15-летнего наблюдения эпидемиологических и клинических особенностей. Терапевтический архив. 2015; 87 (11): с.11-17.
25. Ran X., Chen X., Wang M., et al. Brucellosis seroprevalence in ovine and caprine flocks in China during 2000-2018: a systematic review and meta-analysis. BMC Veterinary research 2018; №14 (393): 1-9.
26. Tumwine G., Matovu E., Kabasa J.D. et al. Human brucellosis: sero-prevalence and associated risk factors in agro-pastoral communities of Kiboga District, Central Uganda. BMC Public Health 2015; №15: 900.

27. Migisha R., Nyehangane D., Boum Y., et al. Prevalence and risk factors of brucellosis among febrile patients attending a community hospital in south western Uganda. *Scientific Reports* 2018; №8: 1-8.
28. Galinska E.M., Zagorski J. Brucellosis in humans – etiology, diagnostics, clinical forms. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 2013; №2 (20): 233-238.
29. Alsaif M., Dabelah K., Featherstone R. et al. Consequences of brucellosis infection during pregnancy: A systematic review of the literature. *International Journal of Infectious Diseases* 2018; №73: 8-26.
30. Tuon F.F., Gondolfo R.B., Cerchiari N. Systematic review human-to-human transmission of *Brucella* – a systematic review. *Tropical medicine and international health* 2017; №5: 539-546.
31. Meltzer E., Sidi Y., Smolen G., et al. Sexually transmitted brucellosis in humans. *Clin Infect Dis* 2010; №51: 12-15.
32. Klassov Y., Klassov T.M., Peretz O. et al. Review of periprosthetic infection of brucellosis with presentation of a case report. *American Journal of Infectious Diseases* 2016; №12 (3): 64-71.
33. Traxler R.M., Lehman M.W., Bosserman E.A., et al. A literature review of laboratory-acquired brucellosis. *J. Clin. Microbiol.* 2013; №51 (9): 3055-3062.
34. Yagupsky P., Baron E. J. Laboratory exposures to brucellae and implications for bioterrorism. *Emerging Infectious Diseases* 2005; №11 (8): 1180-1185.
35. Doganay G.D., Doganay M. *Brucella* as a Potential Agent of Bioterrorism. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery* 2013; №8: 27-33.
36. Bosilkovski M., Krteva L., Caparoska S., et al. Childhood brucellosis: Review of 317 cases. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2015; №8 (12): 1027-1032.
37. Lewis J.M., Folb J., Kalra S., et al. *Brucella melitensis* prosthetic joint infection in a traveller returning to the UK from Thailand: Case report and review of the literature. *Travel Med infect Dis.* 2016; №14 (5): 444-450.
38. Kursun E., Turunc T., Demiroglu Y., et al. Evaluation of fourhundred and forty seven brucellosis cases. *Intern. Med.* 2013; №52: 745-750.
39. Casallas J.C.G., Monsalve W.V., Villate S.C.A., Solano I.M.F. Acute liver failure complication of brucellosis infection: a case report and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports* 2018; №12: 62.

40. Курманова Г.М., Баратова Г.М., Акешова Н.А., и др. Клиническая характеристика хронического бруцеллеза с тяжелыми полиочаговыми проявлениями. Вестник КазНМУ. 2016; №3: с.36-45.
41. Yaman Y., Gözmen S., Özkaya A.K., et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children with brucellosis: report of three cases *Infect Dev Ctries*. 2015; №9 (10): 1172-1176.
42. Resorlu H., Sacar S., Inceer B.S., et al. Cervical spondylitis and epidural abscess caused by brucellosis: a casereport and literatuare review *folia medica*. 2016; №4 (58): 289-292.
43. Buzgan T. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int. J. Infect. Dis*. 2010; №14 (6): 469-478.
44. Kutlu S.S., Kutlu M., Torun T. et al. Spondylodiscitis: a common complication of brucellosis. *Infect. Dev. Ctries* 2018; №12 (7): 550-556.
45. Gul H.C., Erdem H., Bek S. Overview of neurobrucellosis: a pooled analysis of 187 cases. *Intern. J. Infect. Dis*. 2009; №13: 339-343.
46. Erdem H., Senbayrak S., Meric K., et al. Cranial imaging findings in neurobrucellosis: results of Istanbul 3 study. *Infection* 2016; №44: 623-631.
47. Guven T., Ugurlu K., Ergonul O., et al. Neurobrucellosis: clinical and diagnostic features. *Clin. Infect. Dis*. 2013; №56: 1407-1412.
48. Jiao L-D., Chu C-B., Kumar C.J., et al. Clinical and laboratory findings of nonacute neurobrucellosis. *Chinese Medical Journal*. 2015; №128 (13): 1831-1833.
49. Yilmaz M., Arslan F., Bas O. Splenic abscess due to brucellosis: a case report and a review of the literature. *International Journal of Infectious Diseases* 2014; №20: 68-70.
50. Bosilkovski M., Kamiloski V., Miskova S., et al. Testicular infection in brucellosis: report of 34 cases. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2018; №51: 82-87.
51. Ron-Roman J., Saegerman C., Minda-Aluisa E., et al. Case report: first reports of orchites in man caused by *Brucella abortus* biovar 1 in Ecuador. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2012; №87 (3): 524-528.
52. Oguz M.M., Oztek-Celebi F.Z. Brucellar terminal ileitis and epididymo-orchitis in an adolescent; case report and review of the literature. *J. Infect. Dev. Ctries* 2018; №12 (10): 919-921.

53. Gatselis N.K., Makaritsis K.P., Gabranis I., et al. Unusual cardiovascular complications of brucellosis presenting in two men: two case reports and a review of the literature. *Journal of Medical Case Reports*. 2011; №5 (1): 22.
54. Inan M.B., Eyiletten Z.B., Ozcinar E., et al. Native valve brucella endocarditis. *Clin. Cardiol*. 2010; №33: 20-26.
55. Roushan M.R., Marashi S.M., Moulana Z. Polymerase Chain reaction–based assays for the diagnosis of active and relapsed cases of human brucellosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg* 2016; №95 (6): 1272-1276.
56. Akhvlediani T., Clark D., Hepburn M. et al. The changing pattern of human brucellosis: clinical manifestations, epidemiology, and treatment outcomes over three decades in Georgia. *BMC Infectious Diseases* 2010; №10: 346.
57. Al-Tawfiq J.A., Memish Z.A. Pregnancy associated brucellosis. *Recent patents on anti-infective drug discovery* 2013; №8: 47-50.
58. Arenas-Gamboa M., Rossetti C.A., Chaki S.P., et al. Human Brucellosis and Adverse Pregnancy Outcomes. *Angela Curr. Tropical MedRep* 2016; №3: 164-172.
59. Vilchez G., Espinoza M., D’Onadio G., et al. Brucellosis in pregnancy: clinical aspects and obstetric outcomes. *International Journal of Infectious Diseases* 2015; №38: 95-100.
60. Guler S., Kokoglu O.F., Ucmak H., et al. Human brucellosis in Turkey: different clinical presentations. *J. Infect .Dev. Ctries*. 2014; №8 (5): 581-588.
61. Adetunji S.A., Ramirez G., Foster M.J., A.M. Arenas-Gamboa. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of osteoarticular brucellosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019; №13 (1): e0007112.
62. Liu J., Zhao X. Clinical features and serum profile of inflammatory biomarkers in patients with brucellosis. *Infect. Dev. Ctries*. 2017; №11 (11): 840-846.
63. Yoldas T., Tezer H., Ozkaya-Parlakay A., et al. Clinical and laboratory findings of 97 pediatric brucellosis patients in central Turkey. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2015; №48: 446-449.
64. Ye C., Shen G., Li S., et al. Human brucellosis mimicking axial spondyloarthritis: a challenge for rheumatologists when applying the 2009 ASAS Criteria. *Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci*. 2016; №36 (3): 368-372.
65. Megged O., Chazan B., Ganem A., et al. Brucellosis Outbreak in children and adults in two areas in Israel. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2016; №95 (1): 31-34.

66. Zheng R., Xie S., Niyazi S., et al. Meta-analysis of the changes of peripheral blood. Cell subsets in patients with brucellosis. *Journal of Immunology Research* 2018; №16: 1-10.
67. Andriopoulos P., Kalogerakou A., Rebelou D., et al. Prevalence of Brucella antibodies on a previously acute brucellosis infected population: sensitivity, specificity and predictive values of Rose Bengal and Wright standard tube agglutination tests. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015; 43: 325-330.
68. Balin S.Ö., Tartar A.S., Akbulut A. The predictive role of hematological parameters in the diagnosis of osteoarticular brucellosis. *Afri Health Sci.* 2018; №18 (4): 988-994.
69. Alsayed Y., Monem F. Brucellosis laboratory tests in Syria: what are their diagnostic efficacies in different clinical manifestations? *J. Infect. Dev Ctries* 2012; №6 (6): 495-500.
70. Rahman A.K.M.A., Saegerman C., Berkvens D. Latent class evaluation of three serological tests for the diagnosis of human brucellosis in Bangladesh. *Tropical Medicine and Health* 2016; № 44: 32-38.
71. Саидова Б.М., Ахмедов Д.Р., Саидов М.С. Аллергодиагностика бруцеллеза. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2013; №3: с.15-18.
72. Thakur S., Bedi J.S., Singh R., et al. Quantitative polymerase chain reaction based quantification of Brucella DNA in serum of pre- and post-therapeutic occupationally exposed infected human population. *Journal of Infection and Public Health* 2018; №11: 514-520.
73. Sohrabi M., Mobarez A.M., Khoramabadi N., et al. Efficient Diagnosis and Treatment Follow-up of Human Brucellosis by a Novel Quantitative Taq Man Real-Time PCR assay: a Human Clinical Survey. *Clin. Microbiol.* 2014; №52 (12): 4239-4243.
74. Wang Y., Wang Z., Zhang Y., et al. Polymerase chain reaction–based assays for the diagnosis of human brucellosis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2014; №13: 31.
75. Zhao Z., Li Q., Li M., et al. The early diagnostic value of serum neopterin and cartilage oligomeric matrix protein for osteoarticular changes among brucellosis patients at an early period *Journal of Orthopedic. Surgery and Research.* 2018; №13: 222.
76. Санникова И.В., Махиня О.В., Ковалевич Н.И. и др. Липополисахарид-связывающий белок, неоптерин и интерферон-γ как показатели активности воспаления больных острым бруцеллезом. *Журнал инфектологии.* 2018; №4(10): с.96-103.

77. Skalsky K., Yahav D., Bishara J. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2008; №336: 1-8.
78. Meng F., Pan X., Tong W. Rifampicin versus streptomycin for brucellosis treatment in humans: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2018; №13 (2): 1-12.
79. Hashemi S.H., Gachkar L., Keramat F., et al. Comparison of doxycycline–streptomycin, doxycycline–rifampin, and ofloxacin–rifampin in the treatment of brucellosis: a randomized clinical trial. *International Journal of Infectious Diseases* 2012; №16: 247-251.
80. Бердалиева Ф.А. Влияние компонентов этиотропной терапии острого бруцеллеза на развитие рецидивов у больных. *Инфекционные болезни*. 2015; №3: с.18-22.
81. Del Pozo G.J.S., Solera J. Treatment of human brucellosis – review of evidence from clinical trials. In book: updates on brucellosis: Intech, Editors: 2015: 185-199.
82. Нанаева Г.К., Исмаилова Ж.С., Сергеева Г.С. Новые подходы в лечении бруцеллеза. (Обзор зарубежной и отечественной литературы). 2012; URL: <http://rudocs.exdat.com/doxs/index-134962.html>
83. Roushan M.R., Amiri M.J., Janmohammadi N., et al. 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. *Antimicrob. Chemother* 2010; №65: 1028-1035.
84. Vrioni G., Bourdakis A., Pappas G., et al. Administration of a triple versus a standard double antimicrobial regimen for human brucellosis more efficiently eliminates bacterial DNA load. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; №58 (12): 7541-7544.
85. Ke Y., Zhen Q., Wang Y., et al. Window of treatment initiation for human brucellosis, implications for treatment efficacy, and prevention of chronic infection. *Correspondence*. 2013; №56: 1350-1352.
86. Al-Tawfiq J.A., Memish Z.A. Antibiotic susceptibility and treatment of brucellosis. *Recent patents on anti-infective drug discovery* 2013; №8: 51-54.
87. Erdem H., Ulu-Kilic S., Kilic S., et al. Efficacy and tolerability of antibiotic combinations in neurobrucellosis: results of the Istanbul study. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; №56:1523-1528.
88. Kanık-Yüksek S., Gülhan B., Ozkaya-Parlakay A., et al. A case of childhood Brucellosis with neurological involvement and epididymo-orchitis. *J. Infect. Dev.Ctries* 2014; №8 (12): 1636-1638.

89. Кошерева Б.Н. Эффективность этиопатогенетического лечения хронического бруцеллеза. Медицина и экология. 2012; №3: с.69-72.
90. Ляпина Е.П., Чесноков И.А., Шульдяков А.А. и др. Совершенствование физиотерапевтических методов лечения больных хроническим бруцеллезом. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2010; №1 (7): с.1762-1764.
91. Kesav P., Vishnu V.Y., Khurana D. Is neurobrucellosis the Pandora's Box of modern medicine. Clin. Infect. Dis. 2013; №57: 1056-1057.
92. Montazeri M., Sadeghi K., Khalili H., et al. Fever and psychosis as an early presentation of brucella-associated meningoencephalitis: a casereport Med. Princ. Pract. 2013; №22: 506-509.
93. Агранович Н.В., Мусхаджиева Р.М., Амалаев К.Р. Влияние восстановительного лечения на клинический профиль и показатели жизни у больных бруцеллезным артритом. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2017; №4: с.378-381.
94. Пономарева О.Г., Ерениев С.И. Оптимизация алгоритма реабилитационных мероприятий для больных профессиональным бруцеллезом. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2010; №6 (76): с.87-91.
95. Цирельсон Л.Е., Желудков М.М. Обзор проблем вакцинопрофилактики бруцеллеза. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика, 2013; №3 (70): с.77-81.
96. Feodorova V.A., Sayarina L.V., Corbel M.J., Motin V.L. Russian vaccines against especially dangerous bacterial pathogens. Emerg Microbes Infect 2014; №3 (12): e86.

## **Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

1. Голубева Марина Викторовна. ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, д.м.н., профессор. Адрес места работы: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310; тел. (8652) 24-32-60.
2. Ткачева Лариса Ивановна. ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующая кафедрой инфекционных болезней и фтизиатрии с курсом ДПО, д.м.н., профессор. Адрес места работы: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Тел. (8652) 24-19-86.
3. Барычева Людмила Юрьевна. ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующая кафедрой иммунологии с курсом ДПО, д.м.н., профессор. Адрес места работы: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Тел. (8652) 35-15-05.
4. Погорелова Лариса Витальевна. ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, доцент кафедры детских инфекционных болезней к.м.н., доцент. Адрес места работы: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Тел. (8652) 24-32-60.

Конфликт интересов: отсутствует

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных. Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных PubMed, Scopus, Springer, Web of Science, электронную библиотеку (www.elibrary.ru).

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:** консенсус экспертов; оценка значимости в соответствии с уровнями достоверности доказательств и уровнями убедительности рекомендаций.

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

1. врачи-педиатры;
2. врачи-инфекционисты;
3. врачи-эпидемиологи;
4. врачи общей практики (семейные врачи);
5. врачи-паразитологи;
6. студенты медицинских ВУЗов;
7. обучающиеся в ординатуре.

**Таблица П-1 – Уровни достоверности доказательств для диагностических вмешательств**

<b>Уровень достоверности</b>	<b>Тип данных</b>
1	Систематический обзор исследований с контролем референсным методом <sup>13</sup> .
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

<sup>13</sup> Общепринятым стандартом КИ диагностических вмешательств является одномоментный дизайн исследования, в котором к каждому включённому пациенту параллельно и в одинаковых условиях применяются исследуемый диагностический метод и референсный метод, являющийся «золотым стандартом» диагностики изучаемого заболевания или состояния, при этом исследуемый и референсный методы должны применяться независимо друг от друга (т.е. исследуемый метод не может быть частью референсного) и должны интерпретироваться исследователем без знания результатов применения другого метода (рекомендуется использовать ослепление)

**Таблица II-2 – Уровни достоверности доказательств для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств**

<b>Уровень достоверности</b>	<b>Тип данных</b>
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Таблица II-3 – Уровни убедительности рекомендаций для диагностических вмешательств**

<b>Уровень убедительности</b>	<b>Основание рекомендации</b>
А	Однозначная (сильная) рекомендация (все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Низкая (слабая) рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

**Таблица II-4 – Уровни убедительности рекомендаций для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств**

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

	являются согласованными)
--	--------------------------

**Таблица 1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Таблица 2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Таблица 3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по

	интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

### **Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

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

1. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724);
2. Федеральный закон Российской Федерации от 29.11.2010 № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации»;
3. Федеральный закон от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (Собрание законодательства Российской Федерации, N 14, ст. 1650; 2002, N 1 (ч. I), ст. 2; 2003, N 2, ст. 167; N 27 (ч. I), ст. 2700; 2004, N 35, ст. 3607; 2005, N 19, ст. 1752; 2006, N 1, ст. 10; 2007, N 1 (ч. I), ст. 21, 29; N 27, ст. 3213; N 46, ст. 5554; N 49, ст. 6070; 2008, N 24, ст. 2801; N 29 (ч. I), ст. 3418);
4. Приказ Минздравсоцразвития России от 5.05.2012 № 521н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям с инфекционными заболеваниями», зарегистрирован в Минюсте РФ 10 июля 2012г., регистрационный № 24867;
5. Приказ Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 № 1664н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг», зарегистрирован в Минюсте 24 января 2012, регистрационный № 23010;
6. Приказ Минздравсоцразвития России от 23.07.2010 № 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;
7. Приказ Минздрава СССР, Минсельхоза СССР от 09.12.1977 № 307/1100 «О мерах по профилактике заболеваемости людей бруцеллезом».
8. Приказ Минздрава СССР от 11.11.1981 № 1164 «О дополнительных мерах по профилактике заболеваний людей бруцеллезом и туберкулезом».
9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. N 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря по эпидемическим показаниям (с изменениями и дополнениями от 16.06.2016, 13.04.2017, 24.04.2019).

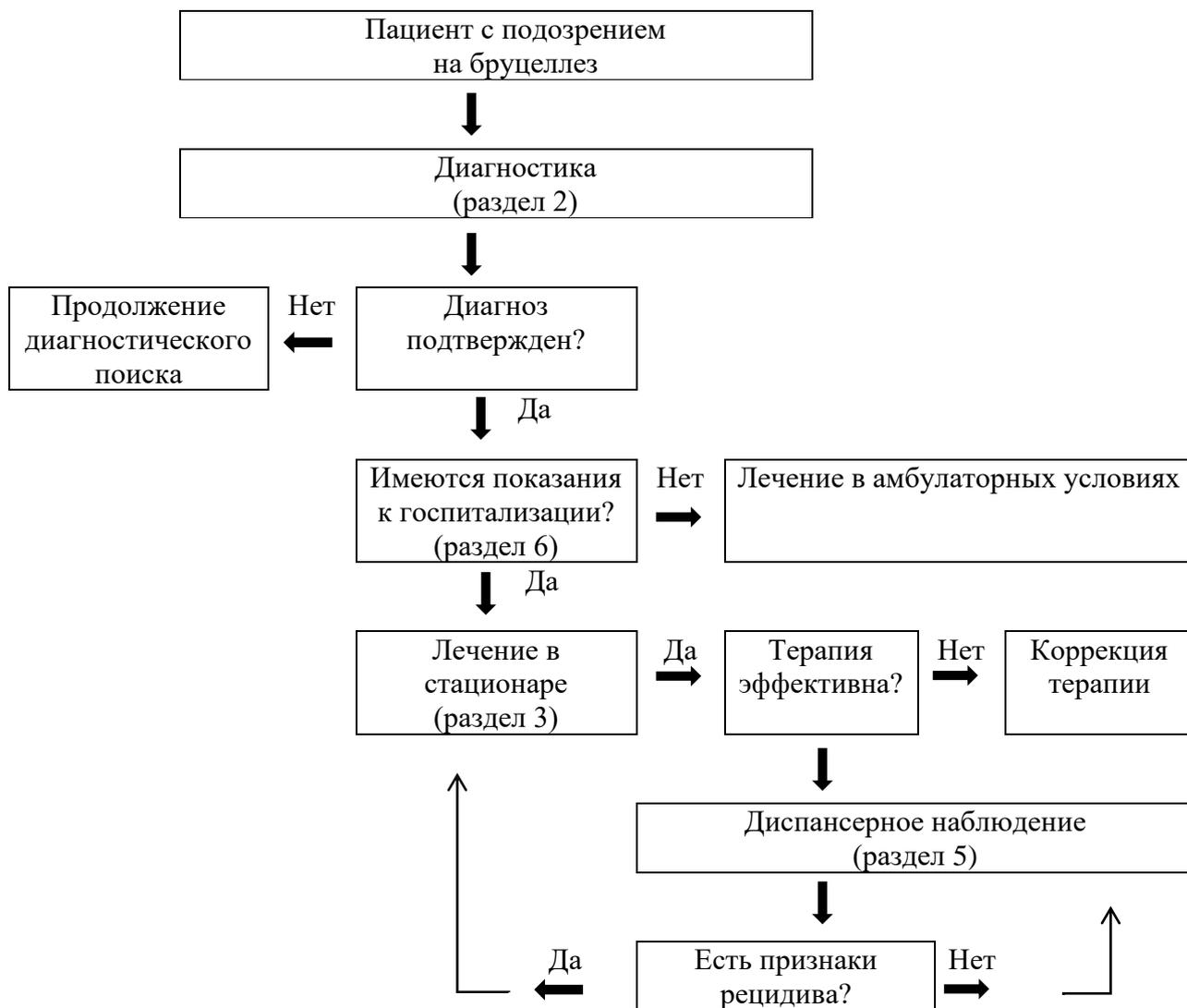
10. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10).

11. СП 3.1.7. 2613-10 «Профилактика бруцеллеза». Утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 26.04.2010 № 39.

12. Эпидемиологический надзор и лабораторная диагностика бруцеллеза: Методические указания. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2017. – 60 с.

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача

### Алгоритм ведения пациента с бруцеллезом



## **Приложение В. Информация для пациента**

**Бруцеллез** – инфекционное заболевание, протекающее с поражением опорно-двигательного аппарата, нервной, половой систем и нередко принимающее хроническую форму.

Человек заражается от больных бруцеллезом домашних животных (коров, овец, коз, свиней), при уходе за ними, через предметы, зараженные их выделениями, а также при употреблении в пищу непастеризованных молочных продуктов и недостаточно термически обработанных мясопродуктов.

### **Правила безопасности для человека**

Использовать в пищу качественную и безопасную мясную и молочную продукцию. Не покупать молочные и мясные продукты у частных владельцев, которые не имеют ветеринарных сопроводительных документов, свидетельствующих, что продукция безопасна.

Готовить мясные продукты с проведением термической обработки не менее часа.

Не употреблять в пищу сырое молоко и молочные продукты, изготовленные из непастеризованного молока (сыр, масло, творог, брынза).

При наличии животных (овцы, козы, коровы, свиньи) своевременно обследовать их на бруцеллез.

Соблюдать правила личной гигиены при уходе за животными.