

Одобрен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «29» марта 2019 года
Протокол №60

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

БРУЦЕЛЛЕЗ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

Код	Название
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

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2015 год (пересмотр 2018 г.)

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

СД	– суточная доза
IgG	– иммуноглобулины класса G
IgM	– иммуноглобулины класса M
IgA	– иммуноглобулины класса A
per os	– перорально (внутрь)
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ВНС	– вегетативная нервная система
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ИФА	– иммуноферментный анализ
НПВП	– нестероидные противовоспалительные препараты
ОАК	– общий анализ крови
ОАМ	– общий анализ мочи
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ПНС	– периферическая нервная система
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РА	– реакция agglutination Райта

РБТ	- Роз Бенгал проба
РХ	- реакция агглютинации пластинчатая Хеддльсона
РФ	- ревматоидный фактор
СМЖ	спинномозговая жидкость
ССС	- сердечно-сосудистая система
ТМП-СМЗ	- триметоприм- сульфаметоксазол
УЗДГ	- ультразвуковая доплерография
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ЦНС	- центральная нервная система

1.4 Пользователи протокола: инфекционисты, терапевты, врачи общей практики, терапевты, акушер-гинекологи, невропатологи, урологи, ревматологи, клинические фармакологи.

1.5 Категория пациентов: взрослые, в том числе беременные.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортных или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая клиническая практика.

1.7 Определение [1,2]:

Бруцеллэз – зоонозное инфекционно-аллергическое заболевание, вызываемое бактериями рода Brucella, протекающее в латентной, острой и хронической формах. Острые формы протекают по типу токсико-бактериемической инфекции. Хронические формы характеризуются выраженным полиморфизмом с

преимущественным поражением опорно-двигательной, нервной, мочеполовой и др. систем; склонностью к рецидивирующему течению с развитием инвалидизирующих последствий.

1.8 Клиническая классификация [1]:

Клиническая форма	Степень тяжести и стадия компенсации инфекционного процесса	Органопатология (очаговые проявления)
Латентный бруцеллез (субклиническая форма, положительно реагирующие по серо-и\или аллергическим реакциям)	-	-
Острый бруцеллез (длительность болезни до 3 месяцев)	<ul style="list-style-type: none"> • Легкое течение • Среднетяжелое течение • Тяжелое течение 	Опорно-двигательный аппарат: артрит, пери- и параартрит, сакроилеит, остеоартрит, артроз, спондилоартрит, спондилит, спондилодисцит, спондилез, бурсит, тендовагинит, фиброзит, периостит, перихондрит, остеохондроз и т.д. Нервная система ЦНС: менингит, энцефалит, миелит, васкулит сосудов головного мозга, вертебробазилярная недостаточность, гипертензионный, диэнцефальный, гипоталамический синдромы и т.д. ПНС: неврит, радикулит, плексит, солярит, корешковый синдром и т.д.
Подострый бруцеллез (длительность болезни от 3 до 6 месяцев)		
Хронический бруцеллез (длительность болезни свыше 6 мес.): Первично-хронический бруцеллез (отсутствие острой фазы при хроническом течении болезни); Вторично-хронический бруцеллез (следующая после острого и\или подострого бруцеллеза стадия болезни)	<ul style="list-style-type: none"> • Компенсация (трудоспособность сохранена) • Субкомпенсация (трудоспособность снижена) • Декомпенсация (трудоспособность утеряна) 	Нервная система ЦНС: менингит, энцефалит, миелит, васкулит сосудов головного мозга, вертебробазилярная недостаточность, гипертензионный, диэнцефальный, гипоталамический синдромы и т.д. ПНС: неврит, радикулит, плексит, солярит, корешковый синдром и т.д. ВНС: вегето-сосудистая дистония, метеочувствительность, нарушения микроцикуляции, атония кишечника и т.д. Психобруцеллез: астеноневротический синдром, депрессивный синдром, галлюциноз и т.д.
Остаточные явления перенесенного бруцеллеза (наличие дегенеративно-дистрофических изменений в тканях при отсутствии в организме возбудителя)	-	
Повторный бруцеллез (с указанием формы): суперинфекция – повторное заражение на фоне продолжающегося инфекционного процесса; реинфекция – повторное заражение после завершения предшествующего инфекционного процесса	<p>В зависимости от клинической формы</p> <ul style="list-style-type: none"> • Острый бруцеллез • Подострый бруцеллез • Вторично-хронический бруцеллез • Первично-хронический бруцеллез 	Органы чувств: невриты зрительного и слухового нерва,uveит,uveonейрохориоретинит и т.д. ССС: миокардит, перикардит, эндокардит, нарушения ритма и проводимости, миокардиодистрофия, флебит, тромбофлебит и т.д.

		<p>Половая система: орхит, орхоэпидидимит, сальпингоофорит, нарушения менструального цикла, бесплодие и т.д.</p> <p>Мочевыделительная система: гломерулонефрит и др.</p> <p>Дыхательная система: бронхит, пневмония – редко.</p> <p>Пищеварительная система: гепатит, холецистит, гастрит – редко</p>
--	--	---

Бруцеллёз человека – это системная инфекция, вовлекающая в патологический процесс многие органы и ткани (см. «Органопатология»).

Острый бруцеллез (длительность заболевания до 3 месяцев) протекает по типу токсико-бактериемической инфекции, характеризуется ремиттирующей лихорадкой с ознобами и потами, полимикролимфаденопатией, гепато/гепатосplenомегалией, полиартронейромиалгиями.

Подострый бруцеллез (длительность заболевания от 3 до 6 месяцев) – следующая за острым бруцеллезом стадия болезни, характеризуется появлением очагового поражения органов и систем инфекционно-аллергического и септико-метастатического характера на фоне клинических проявлений бактериемической инфекции (лихорадка, ознобы, поты, лимфаденопатия, гепатосplenомегалия).

При развитии острого бруцеллеза на сенсибилизированном фоне (в эндемичном регионе) отмечается раннее вовлечение в патологический процесс (в сроке до 3 месяцев) преимущественно опорно-двигательной, нервной, половой и других систем с развитием воспалительного процесса инфекционно-аллергического (быстро проходящего «летучего») и септико-метастатического характера (более длительного) [1].

Вторично-хронический бруцеллез (длительность заболевания свыше 6 месяцев), следующая стадия за острым и/или подострым бруцеллезом, характеризуется появлением или обострением воспалительных процессов в пораженных органах. Признаки токсикобактериемической инфекции (лихорадка, ознобы, поты, лимфаденопатия, гепатосplenомегалия) могут быть умеренными или отсутствовать. Критерий постановки диагноза: наличие острой/подострой стадии в анамнезе, подтвержденной лабораторными методами.

Первично-хронический бруцеллез (длительность заболевания свыше 6 месяцев), характеризуется вялым торpidным течением в виде воспалительных процессов в пораженных органах. Признаки токсикобактериемической инфекции (лихорадка, ознобы, поты, лимфаденопатия, гепатосplenомегалия) могут быть умеренными или отсутствовать. Критерий постановки диагноза: отсутствие острой/подострой стадии в анамнезе, подтвержденной лабораторными методами.

В эндемичном регионе в связи нестойкостью и непрочностью иммунитета люди подвергаются супер- и реинфицированию. Поэтому целесообразно выделять форму заболевания - **Повторный бруцеллез: суперинфекция** – повторное

заражение на фоне продолжающегося инфекционного процесса; **реинфекция** – повторное заражение после завершения предшествующего инфекционного процесса. Повторный бруцеллез может протекать в острой, подострой, первично- и вторично-хронической формах (соответственно определению).

В эндемичных очагах бруцеллеза чаще встречаются латентные и первично-хронические формы бруцеллеза.

Примерная формулировка диагноза [2]:

- Острый бруцеллез, среднетяжелое течение. Полиартралгия. (РА-1:800, РХ-резко положительная).
- Острый бруцеллез, среднетяжелое течение. Артрит левого коленного сустава. Бурсит правого локтевого сустава (РА-1:400, РХ-положительная, ИФА IgM – положительные).
- Острый бруцеллез, тяжелое течение. Суперинфекция на фоне первично-хронического бруцеллеза. Двухсторонний сакроилеит. Остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника. Артроз правого коленного сустава (РА-1:200, РХ-положительная, ИФА IgG – положительные).
- Подострый бруцеллез, тяжелое течение. Серозный менингит (ПЦР Brucella spp.)
- Первично-хронический бруцеллез. Субкомпенсация. Артроз коленных, голеностопных суставов. Остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника, корешковый синдром (РА-1:100, РХ-положительная, Роз-Бенгал тест – положительный).
- Вторично-хронический бруцеллез. Декомпенсация. Спондилит L2, L3, осложненный превертебральным натечником. Корешковый синдром. Артрозо-артрит пястно-фаланговых суставов. (РА-1:200, РХ-положительная, Роз-Бенгал тест – положительный).
- Подострый бруцеллез, тяжелое течение. Реинфекция. Менингоэнцефаломиелит. (РА-1:200, РХ-положительная, ИФА IgG – положительные).

При каждой форме следует обязательно указать подтверждающие лабораторные тесты, органопатологию, при острой/подострой формах – тяжесть течения, при хронических формах – стадию компенсации.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ:

Диагностические критерии

• Жалобы:

Острый/подострый бруцеллез:

- повышение температуры (чаще во второй половине дня), озноб, потливость (чаще ночная при снижении температуры; иногда профузная, требующая смены нательного и постельного белья);
- боли костно-суставные, нервно-мышечные, в пояснице (полиартронейромиалгии «летучего» характера, «ломота» в теле);
- отечность, покраснение и ограничение движений в области пораженных суставов;
- слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности;

- головная боль;
- метеочувствительность

Первично-и вторично-хронический бруцеллез:

- температура субфебрильная (при активности инфекционного процесса) и нормальная (при отсутствии активности);
- боли костно-суставные, нервно-мышечные, боли в пояснице (более стойкого характера);
- ограничение активных и пассивных движений; хруст в пораженных суставах;
- слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности;
- головная боль, головокружение (нейробруцеллез);
- метеочувствительность;
- раздражительность, плаксивость, быстрая смена настроения, обилие жалоб;
- снижение памяти;
- нарушения менструального цикла, потенции.

- **Анамнез:**

Острый/подострый бруцеллез:

- острое начало с озноба и повышения температуры во второй половине дня и последующим потоотделением (ночью) при её снижении;
- относительно удовлетворительное самочувствие в начале заболевания;
- присоединение интоксикации (головная боль, слабость, снижение веса) при длительности заболевания более 2-3 недель;

Первично-и вторично-хронический бруцеллез:

- связь обострения процесса с воздействием неблагоприятных факторов (переохлаждение, перегревание, повышенные физические и умственные нагрузки, инсоляция, посещение саун, получение физиопроцедур с термическим действием, беременность, роды, присоединение интеркуррентных заболеваний, стрессы, недостаточное белковое питание и т.д.).

- **Эпидемиологический анамнез:**

- участие в окотной кампании;
- уход за животными (мелкий и крупный рогатый скот);
- забой животных и разделка туш, потрошение кишок;
- контакт с сырым мясом, фаршем, внутренними органами животных (печень, почки, легкие, лимфатические узлы, кишки и т.д.);
- употребление сырого молока или молочных продуктов кустарного производства, прошедших термическую обработку менее 100С с короткой экспозицией (сливки, сметана, брынза, творог);
- употребление недостаточно термически обработанного мяса (шашлык, донер, шаурма, самса с мясом и т.д.);
- обработка шкур животных, пошив изделий из шкур (каракуль, каракульча);
- стрижка овец;
- работа с шерстью животных, первичная обработка, вычесывание пуха и т.д.;
- уборка и проведение ремонтных работ в помещениях для животных;

- производство мясокостной муки;
- работа на мясокомбинате, мясных рынках;
- работа на молочных фермах, заводах;
- профессия (доярка, чабан, ветеринар, лабораторный работник, работающий с живыми культурами бруцелл и с кровью)
- работа поваром, шашлычником;
- проживание в гиперэндемичных регионах по бруцеллезу (Жамбылская, Кызылординская, Южно-Казахстанская, Алматинская области);
- пребывание (питание) в эндемичных регионах за пределами республики (Турция, Кавказ, Кыргызстан и др.)
- эпидемиологическая связь с известной вспышкой бруцеллеза или подтвержденным случаем бруцеллеза у людей
- пересадка пациентам органов от доноров, перенесших бруцеллез

• Физикальное обследование:

Острый/подострый бруцеллез

- в период озноба: бледность лица, кожные покровы конечностей холодные на ощупь;
- в период лихорадки: гиперемия лица, горячая кожа, тахикардия, гипотония;
- в период апирексии: общий и локальный (ладоней и стоп) гипергидроз;
- увеличение печени;
- полимикроаденопатия: пальпируются все группы лимфатических узлов, мелкие (размером с фасоль, горошину), безболезненные;
- увеличение селезенки (в 30% случаев);

При тяжелом течении болезни:

- упорная головная боль (при менингите бруцеллезной этиологии);
- поражение черепно-мозговых нервов (при развитии энцефалита).

При развитии острого бруцеллеза (ре- и суперинфекции) на фоне хронического бруцеллеза возможно развитие органопатологии (см.классификацию):

- боли, отек, гиперемия, локальная гипертерmia, ограничение движений в пораженных суставах (чаще крупных, но могут во всех без исключения вплоть до височно-челюстного, межпозвоночных, межфаланговых и т.д.), сочленениях (крестцово-подвздошном, ключично-акромиальном и др.), позвоночнике (спондилодисциты, спондилиты, спондилоартриты);
- боли, отек, гиперемия, местная гипертерmia яичек и его придатков (одно-или двухстороннее).

Первично-и вторично-хронический бруцеллез:

- общий или локальный (ладони, стопы) гипергидроз;
- микрополилимфаденопатия (пальпируются все группы лимфатических узлов мелкие, плотные, безболезненные);
- гепатосplenомегалия (при активности инфекционного процесса);
- положительные менингеальные симптомы (бруцеллезный менингит)

- поражения черепно-мозговых нервов, нарушения сознания (брюцеллезный менингоэнцефалит)
- двигательные расстройства, нарушения функции тазовых органов (брюцеллезный миелит)
- болезненная пальпация паравертебральных точек (остеохондроз позвоночника)
- положительные симптомы натяжения Ласега (корешковый синдром);
- болезненность по ходу нервных стволов, сплетений (невриты, плекситы);
- нарушения зрения (uveит, хориоретинит, неврит зрительного нерва)
- отек, деформация, деформация, ограничение активных и пассивных движений;
- болезненность при пальпации (артриты, артрозы, остеоартрозы);
- отек, болезненность, ограничение движений околосуставных сумок (бурситы);
- болезненность, отек по ходу сухожилий (тендовагиниты);
- подкожные узелки (фиброзиты, целлюлиты);
- нарушения ритма сердца, проводимости, тахикардия, брадикардия, гипотония, ослабление тонов сердца, одышка (очаговый миокардит, блокада ножек пучка Гиса, дистрофические изменения в миокарде);
- увеличение, отек, местная гиперемия мошонки с одной или обеих сторон (орхиты, орхоэпидимиты)
- нарушения менструального цикла, потенции
- бесплодие

• **Лабораторные исследования:**

ОАК: лейкопения с относительным лимфоцитозом, увеличение СОЭ. Изменения более выражены в зависимости от тяжести.

ОАМ: лейкоцитурия, микропротеинурия, микрогематурия (как проявление синдрома лихорадки)

Биохимические анализы крови: повышение активности АЛТ, АСТ, билирубина за счет прямого (гепатит брюцеллезной этиологии - редко);

Анализ СМЖ: повышенное давление, прозрачная, лимфоцитарный плеоцитоз (серозный менингит брюцеллезной этиологии).

Специфические методы:

Выделение культуры *Brucella Spp.* (из крови) и определение чувствительности к антибактериальным препаратам. Для получения культуры брюцелл из крови используется бифазный метод Castaneda, при котором значительно уменьшается риск лабораторного заражения. Рекомендуется использовать транспортную среду, которая представляет собой герметично закрытые стерильные флаконы объёмом 20 мл с жидкой питательной средой, являющейся средой накопления. Культуры брюцелл из крови положительны до 4-го дня инкубации, большинство культур крови - между 7 и 21, и только 2% - после 27-го дня. Поэтому, посевы необходимо инкубировать по крайней мере 45 дней до выдачи отрицательного результата. Гемокультура чаще выделяется от больных в период бактериемии. Частота положительных результатов обычно коррелирует с остротой процесса и высокими титрами серологических реакций.

Однако нередки случаи выделения гемокультуры от больных с нормальной температурой и отрицательными серологическими реакциями.

Забор венозной крови производится до начала антибактериальной терапии (на высоте температуры) в объеме 5 мл в транспортную среду с последующей доставкой в лабораторию особо опасных инфекций городского или областного Департамента охраны общественного здоровья (ДООЗ).

Положительная реакция Райта 1:200 и выше, или реакция Райта <1:200, но с четырехкратным увеличением титра антител в динамике (для острого/подострого бруцеллеза). Первую сыворотку исследуют в период разгара заболевания, вторую - в период реконвалесценции на 14-21 дни болезни.

При диагностической оценке результатов реакции агглютинации рекомендуется следующая схема: титр сыворотки 1:25 (25 МЕ/мл) – результат сомнительный; титр сыворотки 1:50 – 1:100 (50-100 МЕ/мл) – результат слабоположительный; титр сыворотки 1:200 (200МЕ/мл) – результат положительный; титр сыворотки 1:400 (400МЕ/мл) и выше – результат резко положительный.

Высокие титры агглютининов в РА обычно коррелируют с острой формой заболевания, температурной реакцией, гепатолиенальным синдромом, полиаденитом, наличием очаговых поражений. При хроническом бруцеллезе титры агглютининов могут быть низкими на всём протяжении болезни или же быть отрицательными даже при выделении гемокультуры.

Положительный результат реакции Хеддльсона, которая более чувствительна, чем РА, но менее специфична. Высокая чувствительность реакции обусловлена тем, что она протекает в условиях контакта неразведённой сыворотки и антигена. Это даёт возможность выявлять специфические агглютинины, находящиеся в сыворотке в небольшой концентрации. Отрицательные результаты говорят против активности бруцеллёза, но положительные не всегда достаточно надёжно подтверждают диагноз заболевания. Для диагностической оценки результатов реакции Хеддльсона рекомендуется следующая схема: а) отсутствие агглютинации во всех дозах сыворотки – реакция «отрицательная»; б) агглютинация в первой дозе – 0,04 мл сыворотки – результат «сомнительный»; в) агглютинация на ++, +++ во второй или третьей дозах (0,02 – 0,01 мл сыворотки) – результат «положительный», г) агглютинация на ++++ во всех дозах сыворотки – результат «резко положительный». При постановке реакции пластинчатым методом диагностическое значение имеют только положительные результаты реакции.

Положительный результат ИФА с бруцеллезным антигеном класса IgM (острый бруцеллез), IgG, IgA (хронический бруцеллез, супер-и реинфекция на фоне хронического бруцеллеза). ИФА в сравнении с выше перечисленными серологическими тестами имеет ряд преимуществ, основными из которых являются высокая чувствительность, которая превышает РА при всех формах бруцеллеза.

Положительный результат ПЦР крови (в режиме реального времени) является наиболее чувствительной и специфичной. При использовании ПЦР можно сразу идентифицировать виды и биовары бруцелл, а также вакциновые штаммы. Для

проведения анализа можно использовать любые биопробы: кровь, биологические жидкости, молоко животных и т. п. ПЦР может быть использован для контроля излеченности и ранней диагностики рецидива.

Роз-Бенгал проба (РБП) – пластиначатая реакция агглютинации с плазмой крови и забуференным ($\text{pH}=3,6$) антигеном, окрашенным бенгальским розовым, рекомендован ФАО/ВОЗ для диагностики бруцеллеза у людей и животных. При получении резко положительной РБП, титры антител в РА будут не менее 1:50-1:100. Если РБП будет отрицательной, а РХ-положительной, то РА будет отрицательной или 1:25. Сыворотки, с которыми получены отрицательные результаты в РХ и РБП, в РА не исследуют.

Подтверждающими тестами являются:

- выделение гемокультуры *Brucella*;
- положительный результат ПЦР;
- диагностические титры РА (1:200 и выше) или четырехкратное увеличение титров в динамике;
- обнаружение противобруцеллезных антител класса M в ИФА;
- обнаружение низкоавидных антител класса G в ИФА;
- комплекс положительных серологических тестов (ИФА IgG, IgA, РБТ)

При обнаружении диагностических титров в РА (при остром/подостром бруцеллезе), исследование в ИФА и ПЦР не проводится. При сомнительных и отрицательных результатах (при первично- и вторично-хроническом бруцеллезе), но при наличии клинико-анамнестических данных необходимо использовать комплекс серологических реакций (ИФА IgA,G, РБТ) и ПЦР.

Посев крови в транспортную среду является обязательным исследованием при всех формах бруцеллеза, в том числе при отсутствии температуры.

• Инструментальные исследования.

- УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия, спленомегалия;
- рентгенография суставов и позвоночника (признаки артрита, спондилита, остеохондроза и др.);
- ЭКГ (нарушение ритма и проводимости);
- ЭхоКГ (очаговый миокардит, эндокардит);
- УЗДГ сосудов головного мозга (нарушения кровообращения в сосудах головного мозга, компрессионный синдром за счет остеохондроза позвоночника);
- КТ (дисциркуляторная энцефалопатия);
- МРТ позвоночника (спондилит, спондилодисцит, остеомиелит, эпидуральный натечник и др.).

• Показания для консультации специалистов:

- консультация невропатолога (нейробруцеллез);
- консультация офтальмолога (для осмотра глазного дна при отеке мозга, поражении органов зрения);

- консультация кардиолога (при миокардите, эндокардите бруцеллезной этиологии);
- консультация кардиохирурга (для определения показаний к эндопротезированию клапанов при бруцеллезном эндокардите);
- консультация уролога (орхит, орхоэпидимит);
- консультация гинеколога (беременные, нарушение менструального цикла, бесплодие, сальпингофориты);
- консультация реаниматолога (нарушение сознания при менингите/менингоэнцефалите бруцеллезной этиологии);
- консультация фтизиатра для исключения менингита специфической этиологии;
- консультация фтизиоостеолога (фтизиатра) для дифференциальной диагностики с туберкулезным спондилитом;
- консультация физиотерапевта (для определения показаний к физиотерапии).
- консультация ревматолога для исключения системных заболеваний и совместного ведения пациента в случае диагностики микст-процесса.

2.1 Диагностический алгоритм: (схема)

Диагностический алгоритм острого/подострого бруцеллеза

Острый/подострый бруцеллез подозревается при наличии у пациента:

Острое развитие заболевания

Высокая лихорадка

Ознобы, поты

Полиартронейромиалгии

Полимикроаденопатия

Гепатосplenомегалия

Очаговые поражения инфекционно-аллергического или септико-метастатического характера (опорно-двигательной, нервной, половой и др.систем)



Диагноз вероятен

Посев крови в транспортную среду
РА, РХ
ИФА IgM,G,A
ПЦР крови
РБП

Дифференциальный диагноз с
- тифо-паратифозными заболеваниями
- зоонозными инфекциями (лептоспироз, Ку-лихорадка, орнитоз, зоонозный хламидиоз, висцеральный лейшманиоз, иерсиниозы, листериоз)
-геморрагическими лихорадками
-инфекционным мононуклеозом
-острым токсоплазмозом
-малярией
-сепсисом
-системными заболеваниями соединительной ткани
-онкогематологическими заболеваниями
(лимфогранулематозом и др.)
и др.

«Бруцеллез острый/подострый» (диагноз подтвержден)

Диагностический алгоритм первично- и вторично-хронического бруцеллеза

Первично- и вторично-хронический бруцеллез подозревается при наличии у пациента:

- лихорадка (чаще субфебрильная)
- общий или локальный гипергидроз
- полимикроаденопатия
- гепатосplenомегалия
- метеочувствительность
- астено-невротический синдром (обилие жалоб)
- очаговые поражения инфекционно-аллергического, септико-метастатического и дегенративно-дистрофического характера (опорно-двигательной, нервной, половой и др.систем)



Необходимо выяснить



- Анамнез заболевания (длительность болезни более 6 мес.)
- Эпидемиологический анамнез



- Дифференциальная диагностика с
- артритами, артрозами, тендовагинитами, бурситами, остеохондрозами др.этиологии;
 - туберкулезным спондилитом;
 - гнойным спондилитом;
 - системными заболеваниями соединительной ткани;
 - серозными менингитами др.этиологии;
 - энцефалитами, миелитами др.этиологии;
 - невритами, плекситами, радикулитами др.этиологии



Стандартное определение случая бруцеллеза [3]

Предположительный случай острого бруцеллеза: острое заболевание, сопровождающееся лихорадкой со значительными дневными перепадами, продолжающейся более 5 дней и характеризующееся как минимум 4-мя из следующих признаков:

- ознобы и поты;
- повышенная утомляемость и общее недомогание;
- увеличение печени;
- костно-суставные и нервно-мышечные боли;
- полиаденопатия

Предположительный случай хронического бруцеллеза: хроническое заболевание, протекающее длительно, более 6 месяцев, волнообразно при отсутствии альтернативного диагноза и сопровождающееся как минимум 5 из следующих признаков:

- Повышение температуры, чаще субфебрильная
- Выраженная потливость, ознобы
- Общая слабость, головная боль
- Выраженный болевой синдром (нейро-артро-миалгии)

- Артриты, сакроилеиты, спондилоартриты
- Миозиты, невриты
- Полиаденопатия
- Гепатомегалия

Вероятный случай (для всех форм бруцеллеза): случай, соответствующий предположительному и наличию как минимум одного из следующего:

- участие в охотной кампании;
- контакт с животными;
- разделка и приготовление мяса;
- употребление сырого молока или молочных продуктов кустарного производства;
- употребление недостаточно термически обработанного мяса;
- эпидемиологическая связь с известной вспышкой бруцеллеза или подтвержденным случаем бруцеллеза у людей;
- положительный результат реакции агглютинации;

Подтвержденный случай (для всех форм бруцеллеза): ставится при наличии не менее одного из следующего:

- выделение *Brucella* Spp. из пробы крови или другого клинического материала;
- положительный результат ПЦР в реальном времени;
- титр агглютинирующих антител к *Brucella* в одной или более пробах сыворотки крови, взятой у больного после начала заболевания $>/= 1:200$ или как минимум четырехкратное увеличение титра
- титр агглютинирующих антител $<1:200$ и, как минимум, положительный результат одного из следующих исследований:
 - ✓ выявление противобруцеллезных антител класса IgG и/или IgM, IgA методом ИФА

Медицинский работник, выявивший больного острым/подострым бруцеллезом и первично-хроническим бруцеллезом (первичное и повторное заболевание) или подозрительного на него, подает экстренное извещение (ф. 58/у).

Регистрации в системе учета подлежат только лабораторно подтверждённые случаи.

2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
---------	--	--------------	------------------------------

Иерсиниозы (генерализованная форма)	Зоонозная инфекция Клинические симптомы: лихорадка, симптомы общей интоксикации, лимфаденопатия, гепатосplenомегалия	Бактериологическое исследование крови, мазка из зева, мочи, кала; РПГА с иерсиниозным антигеном в динамике; ИФА: IgM, IgG ПЦР крови: детекция ДНК <i>Yersinia spp</i>	Отрицательный результат бак.посевов; Отрицательные результаты и низкие титры антител в РПГА менее 1:200 с отсутствием нарастания титров в динамике; Отрицательный результаты ИФА и ПЦР
Листериоз (генерализованная форма)	Зоонозная инфекция Клинические симптомы: лихорадка, симптомы общей интоксикации, лимфаденопатия, гепатосplenомегалия	Бактериологическое исследование крови, мазка из зева, мочи, кала; РПГА с листериозным антигеном в динамике; ИФА: IgM, IgG ПЦР крови: детекция ДНК <i>Listeria spp.</i>	Отрицательный результат бак.посевов; Отрицательные результаты и низкие титры антител в РПГА менее 1:200 с отсутствием нарастания титров в динамике; Отрицательный результаты ИФА и ПЦР
Листериоз (генитальная форма)	Поражение половой системы (воспалительные процессы, невынашивание беременности, преждевременные роды)	Бактериологическое исследование крови, мазка из зева, мочи, кала, мазка из влагалища; РПГА с листериозным антигеном в динамике; ИФА: IgM, IgG ПЦР крови, мазка из влагалища:	Отрицательный результат бак.посевов; Отрицательные результаты и низкие титры антител в РПГА менее 1:200 с отсутствием нарастания титров в динамике;

		детекция ДНК <i>Listeria</i> spp	Отрицательный результаты ИФА и ПЦР
Малярия	Лихорадка, ознобы, поты, гепатосplenомегалия	Микроскопия: толстой капли, тонкого мазка	Отрицательные результаты микроскопии
Висцеральный лейшманиоз	Лихорадка, ознобы, поты, гепатосplenомегалия	Микроскопия мазка крови, пунктата костного мозга	Отрицательные результаты микроскопии
Тифо-паратифозные заболевания	Лихорадка, симптомы общей интоксикации, гепатосplenомегалия	Бактериологическое исследование крови, мочи, кала на тифо-паратифозную группу; РПГА с брюшнотифозным, паратифозными антигенами в динамике	Отрицательный результат бак. посевов; Отрицательные результаты РПГА с отсутствием нарастания титров в динамике
Нейроборрелиоз (хроническая форма иксодового клещевого боррелиоза)	Лихорадка, поражение центральной и периферической нервной системы	Кровь на арбовирусы ИФА IgM, IgG (антитела появляются через 3-4 недели)	Отрицательные результаты
Клещевой энцефалит	Лихорадка, поражение центральной и периферической нервной системы	Кровь на арбовирусы ИФА IgM, IgG к вирусу клещевого энцефалита	Отрицательные результаты
Серозные менингиты вирусной этиологии (ВПГ, ВЭБ, ЦМВ, энтеровирусной этиологии)	Лихорадка Синдром менингита Лимфоцитарный плеоцитоз	ИФА IgM, IgG (ВПГ1/2, ВЭБ: VCA NA, EA; ЦМВ) с определением avidности IgG антител,	Отрицательные результаты ПЦР, ИФА IgM, обнаружение IgG антител с высокой avidностью

		ПЦР крови ВПГ1/2, ВЭБ, ЦМВ; ПЦР ликвора, кала на энтеровирус	
Туберкулезный менингит	Лихорадка Синдром менингита Лимфоцитарный плеоцитоз	Рентгенография органов грудной клетки; Бак.посев мокроты на БК; ПЦР крови, ликвора (GeneXpert, Хайн тест)	Отрицательные результаты бак.посевов, ПЦР
Сепсис	Синдром системного воспалительного ответа Лихорадка Лимфаденопатия Гепатосplenомегалия	Прокальцитонин более 2 нг/л, но менее 10 нг/л – сепсис; более 10 нг/л – септический шок Бак.посев крови на стерильность	Прокальцитонин Менее 0,05 нг/л Отрицательные результаты бак посевов крови
Ревматоидный артрит	Лихорадка Суставной синдром РФ – положительный результат	R-снимки пораженных суставов и патогномоничных суставов, АЦЦП (антитела к цитрелиновому пептиду)	Вовлеченность в процесс позвоночника (кроме атланто-аксиального сочленения), илеосакральных сочленений; Наличие поражения ВНС и ССС в дебюте
Анкилозирующий спондилоартрит	Спондилоартрит сакроилеит	R-снимки пораженных суставов сакроилеальных сочленений и HLA-B27	«Инфекционный» характер лихорадки, асимметричный сакроилеит, наличие поражения мелких суставов кистей и стоп, положительный РФ

Синдром Рейтера	Сpondиоартрит Сакроилеит, Артрит крупных суставов	Обследование на доказательство перенесенной острой инфекции вызванной <i>Cl.trachomatis</i> или <i>Yersinia</i>	«Инфекционный » характер лихорадки, ассиметричный сакроилеит, наличие поражения мелких суставов кистей и стоп, положительный РФ
-----------------	--	---	---

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

3.1 Немедикаментозное лечение:

Режим – щадящий, полноценный ночной сон, исключить физические и психоэмоциональные перегрузки, инсоляцию, посещение саун, физиопроцедуры с тепловым эффектом.

Диетотерапия. В острой стадии болезни важно сохранение водно-солевого и энергетического равновесия концентрированной калорийной пищей, обильным питьём и большими дозами витаминов С, А и Д в сутки в виде овощных и фруктовых соков, сырых овощей и фруктов. Поваренная соль ограничивается в целях ослабления воспалительных процессов и повышения диуреза. Целью диетотерапии больных хроническим бруцеллозом является повышение защитных сил организма. Больным рекомендуется назначение полноценного, разнообразного, витаминизированного питания с достаточным количеством животных белков. Обострения болезни сопровождаются эндогенным истощением, а- и гиповитаминозом, интоксикацией, метаболическими расстройствами. В период активности инфекционного процесса необходимо увеличение количества белков в суточном рационе до 1,7–2 г на кг веса. Рекомендуется употребление супов из овощей, круп и макаронных изделий, молочные супы, отварные нежирные сорта мяса и рыбы, а также свежие овощи, зелень, фрукты, мёд, кисломолочные продукты, ограничение жиров.

Физиолечение (подключать при нормализации температуры, ежедневно или через день 10 процедур, один из нижеследующих, за исключением процедур с прогревающим эффектом):

- ультрафиолетовые лучи (УФО, соллюкс) по 1,5-2 мин.;
- диадинамические токи (ДДТ) ежедневно по 4-10 мин.;
- электрофорез обезболивающих и противовоспалительных средств;
- ультразвук и фенофорез обезболивающих и противовоспалительных средств;
- УВЧ-терапия по 7-15 мин. ;
- микроволны по 7-15 мин.;
- магнитотерапия;
- лазеротерапия;

- внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК);
- светотерапия плоскополяризованным некогерентным светом (длина волны 400-2000 нм);

3.2 Медикаментозное лечение:

Лечение бруцеллеза проводится в течение 45 дней в 2 этапа: стационарный - 20 дней; амбулаторный - 25 дней, с соблюдением непрерывности, преемственности этиотропного лечения на стационарном и амбулаторном этапах.

Этапность лечения обусловлена длительностью антибактериальной терапии, продолжительность которого должна быть не менее 6 недель (45 дней). Количество антибактериальных препаратов, эффективных в отношении бруцелл ограничено в связи с внутриклеточной локализацией возбудителя. Поэтому необходимо проводить адекватную антибактериальную терапию с соблюдением схемы и сроков лечения для предупреждения развития резистентности возбудителя. Бруцеллы медленно растут на питательных средах, результат бактериологического исследования и определение чувствительности выделенных штаммов к антибактериальным препаратам выдается через 45 дней [2]. Поэтому данные по чувствительности бруцелл к антибиотикам можно использовать при втором курсе лечения (по показаниям).

Рекомендуется комбинация 2 антибактериальных препаратов, эффективных в отношении бруцелл. При хроническом бруцеллезе возможно проведение монотерапии антибиотиками из группы фторхинолонов в течение 45 дней. В период лечения возможно активация инфекционного процесса в виде обострения старых и появления новых очаговых воспалительных процессов. Рекомендуется усилить патогенетическую терапия (дезинтоксикация, назначение нестериоидных противовоспалительных препаратов).

Антибактериальная терапия может проводится полностью на амбулаторном уровне (первично-и вторично-хронический бруцеллез) или амбулаторный этап лечения может являться продолжением стационарного лечения (острый, подострый бруцеллез, декомпенсация первично-и вторично-хронического бруцеллеза, нейробруцеллез).

Схемы этиотропной терапии [5, 6,7]

Категория лиц	Стандартная схема лечения при остром бруцеллезе с неосложненным легким и среднетяжелым течением без очаговых проявлений	Стандартная схема лечения при остром, подостром бруцеллезе со среднетяжелым течением с очаговыми проявлениями и	Альтернативная схема лечения 1 (при рецидивах и повторном курсе лечения, при хроническом бруцеллезе)	Альтернативная схема лечения 2 (при рецидивах и повторном курсе

		хроническом бруцеллезе		лечения, при хроническом бруцеллезе)
15 -18 лет	Доксициклин 100 мг 2 р\д - 45 дней	Доксициклин 100 мг 2 р\д - 45 дней + Рифампицин 8- 10 мг/кг массы тела/ сутки-в 2-3 приема per os 45 дней	Доксициклин 100 мг x 2 р/д per os 45 дней + Триметоприм-сульфаметоксазол (ТМП-СМЗ) 8/40 мг/кг массы тела/сут в 2 приема per os 45 дней	Триметоприм-сульфаметоксазол (ТМП-СМЗ) 8/40 мг/кг массы тела/сут в 2 приема per os 45 дней + Рифамицин 15 мг/кг массы тела/ сутки-в 2- 3 приема per os 45 дней
≥ 18 лет	Доксициклин 100 мг 2 р\д - 45 дней	Доксициклин 100 мг 2 р\д 45 дней + рифампицин 300 мг 2-3 р\д – 45 дней	Доксициклин 100 мг 2 р\д 45 дней + Ципрофлоксацин 500 мг в 2 р\д 45 дней	Доксициклин 100 мг x 2 р/д per os 45 дней + Триметоприм-сульфаметоксазол (ТМП-СМЗ) 8/40 мг/кг массы тела/сут в 2 приема per os 45 дней +

				(ТМП/С МЗ) 8/40 мг/кг х 2 р/д per os 45 дней
		Ципрофлоксац ин 500 мг в 2 р\д 45 дней + рифампицин 300 мг 2-3 р\д – 45 дней	Ципрофлокса цин 500 мг в 2 р\д 45 дней или монотерапии	Ципроф локсаци н 500 мг в 2 р\д 45 дней + Тримет оприм/ сульфа метокса зол (ТМП/С МЗ), СД 160/800 в 2 приема per os 45 дней
Нейробру целлез (менингит, менингоэн цефалит)* Антибакте риальная терапия проводитс я под прикрытие м глюкокорт икостероидов в течение 5- 7 дней.	Доксициклин 100 мг х 2 р\д per os + Триметоприм/ сульфаметоксазо л (ТМП/СМЗ), 160/800 мг/кг внутривенно или per os 45 дней	Ципрофлоксац ин 500 мг в 2 р\д 45 дней + рифампицин 300 мг 2-3 раза внутривенно или per os 45 дней	Доксициклин 100 мг\сут x 2 раза per os 45 дней + рифампицин 300 мг 2-3 раза внутривенно или per os 45 дней	Офлокс ацин 400 мг 2 р\д - 45 дней) внутрив енno или per os + рифамп ицин 300 мг 2- 3 раза внутрив енno или per os 45 дней -

Бруцеллез ный эндокарди- т	Доксициклин 100 мг x 2 раза per os 45 дней + Триметоприм / сульфаметокс- азол (ТМП/СМЗ), 160/800 мг/кг, в 2 приема per os 45 дней + рифампицин 300 мг 3 р/д per os 45 дней	До оперативного вмешательств а по поводу замены клапана: Доксицикли- н 100 мг\сут x 2 р/д per os 45 дней + Триметопри- м/ сульфаметок- азол (ТМП/СМЗ), 160/800 мг/кг, в 2 приема per os 45 дней	После операции: ципрофлокса- цин 500 мг x 2 раза per os 45 дней + рифампицин 300 мг 3 р/д per os 45 дней -	-
Беремен- ные	Рифампицин 300 мг\сут x 3 р/д per os – 45 дней	Триметоприм- сульфаметоксаз- ол (ТМП- СМТ)** 160/800 мг в 2 приема per os – 45 дней	-	-

*По показаниям препараты вводятся внутривенно

** Не рекомендуется в первом триместре беременности

Патогенетическое лечение:

Дезинтоксикационная терапия:

При легком и среднетяжелом течении инфекционного процесса больным назначается обильное питье из расчета 20-40 мл/кг жидкости в сутки с учетом потерь при лихорадке.

Нестероидные противовоспалительные препараты (внутрь, внутримышечно и местно, после еды, под прикрытием ингибиторов протонной помпы) в зависимости от выраженности воспалительного процесса в течение 6 недель.

Коррекция дисбиоза кишечника с использованием пре-и пробиотиков на весь период антибактериальной терапии.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

Показания для экстренной госпитализации: при нейробруцеллезе (менингит, менингоэнцефалит) проводится в инфекционные отделения. Миелит бруцеллезной этиологии является экстренным показанием для госпитализации в неврологическое отделение (консультация инфекциониста).

Показания для плановой госпитализации: все больные бруцеллезом подлежат плановой госпитализации в инфекционные отделения/стационары.

Больные с остаточными явлениями нейробруцеллеза подлежат госпитализации в нейрореабилитационные отделения, с остаточными явлениями в виде артрозов – в ревматологические отделения.

Беременные женщины до 36 недель гестации подлежат госпитализации в инфекционные отделения/стационары, после 36 нед. – в родильные отделения. Приоритетом для определения профиля отделения для госпитализации является акушерско-гинекологический статус беременной.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 Карта наблюдения пациента- карта стационарного больного.

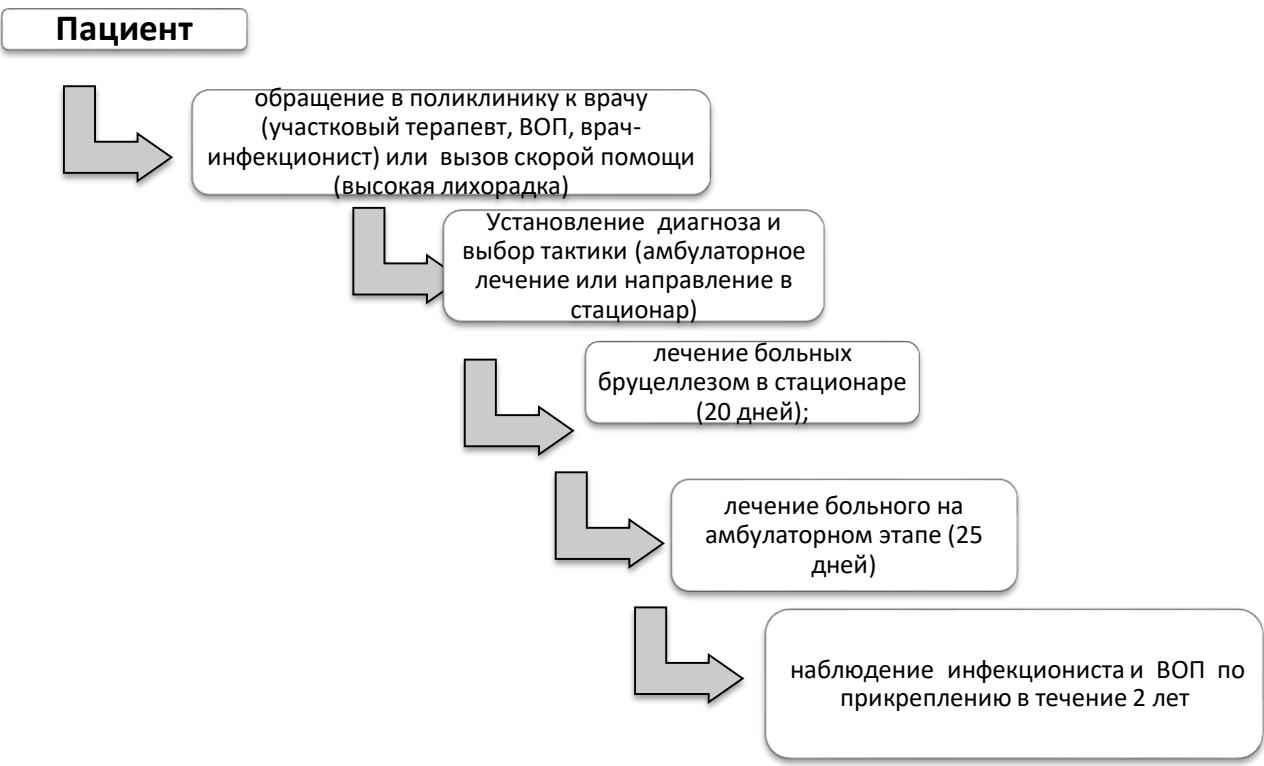
Маршрутизация пациента:

Лечение бруцеллеза проводится в течение 45 дней в 2 этапа, начиная со стационарного уровня в течение 20 дней и продолжением на амбулаторном уровне в течение 25 дней. Продолжительность лечения в стационаре больных с бруцеллезным менингитом, эндокардитом, спондилитом, осложненным натечником определяется продолжительностью активности инфекционного процесса и выраженностью клинико-лабораторных данных. Необходимо соблюдение непрерывности, преемственности приема антибактериальных препаратов на стационарном и амбулаторном этапах.

Критерии выписки из стационара:

- стойкая нормализация температуры;
- отсутствие симптомов интоксикации (слабости, потливости);
- регресс очаговых воспалительных процессов (клинически);
- положительная рентгенологическая (КТ-, МРТ-) динамика или тенденция к ней;
- санация ликвора при менингите (цитоз менее 40 клеток в 1 мкл.);
- регресс неврологических симптомов при нейробруцеллезе;

При развитии необратимых стойких неврологических изменений推薦ован перевод в нейрореабилитационное отделение.



5.2 Немедикаментозное лечение:

Режим – полупостельный, при развитии менингита/менингоэнцефалита бруцеллезной этиологии - постельный.

Диетотерапия. Стол №13 на весь лихорадочный период с последующим переводом на Стол №15.

Физиолечение: после нормализации температуры и стихания острых воспалительных явлений в суставах показаны физиотерапевтические методы лечения (за исключением процедур с тепловым эффектом) в зависимости от локализации и степени выраженности очаговых проявлений ежедневно или через день 10 процедур (один из нижеследующих):

- ультрафиолетовые лучи (УФО, соллюкс) по 1,5-2 мин.;
- диадинамические токи (ДДТ) ежедневно по 4-10 мин.;
- электрофорез обезболивающих и противовоспалительных средств;
- ультразвук и фенофорез обезболивающих и противовоспалительных средств;
- УВЧ-терапия по 7-15 мин. ;
- микроволны по 7-15 мин.;
- магнитотерапия;
- лазеротерапия;
- внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК);
- светотерапия плоскополяризованным некогерентным светом (длина волны 400-2000 нм);

5.3 Медикаментозное лечение

Схемы этиотропной терапии [5, 6,7] (см на амбулаторном уровне)

Патогенетическое лечение:

Дезинтоксикационная терапия:

-При легких и средних степенях тяжести инфекционного процесса больным назначается обильное питье из расчета 20-40 мл/кг жидкости.

-При тяжелой степени инфекционного процесса - парентеральное введение изотонических (0,9% раствор хлорида натрия, 5% раствора декстрозы, натрия хлорида - 6,0; калия хлорида - 0,39, магния хлорида -0,19; натрия гидрокарбоната - 0,65; натрия фосфата однозамещенного - 0,2; глюкозы - 2,0) и коллоидных (меглюмина натрия сукцинат, 400,0) растворов в соотношении 3-4:1 в общем объеме 1200-1500 мл в течение 3-7 дней;

- Дегидратационная терапия (менингит, отек мозга): маннитол (15% раствор) с фуросемидом или L-лизина эсцинат (5-10 мл), диакарб 250 мг утром (3 дня подряд, 4 дня перерыв, длительность курса определяется под контролем осмотра глазного дна).

Нестероидные противовоспалительные препараты (внутрь, внутримышечно и местно, после еды, под прикрытием ингибиторов протонной помпы) в зависимости от выраженности воспалительного процесса в течение 6 недель.

Стероидные противовоспалительные средства (дексаметазон 16-24 мг/сут в инъекционной форме) при поражениях ЦНС (менингит, менингоэнцефалит, миелит) - 5-7 дней, орхитах/орхоэпидимитах - 3-5 дней.

Коррекция дисбиоза кишечника с использованием пре-и пробиотиков на весь период антибактериальной терапии.

Седативные средства:

- Тофизопам, 50 мг 3 раза в день – 10 дней (астено-невротический синдром, навязчивые переживания, вегетативные расстройства, депрессия);

При менингите, менингоэнцефалите, сопровожжающемся возбуждением, судорожным синдромом:

- натрия оксибутират, внутривенно 20% - 5,0 мл

- diazepam, 2 мл внутримышечно

Перечень основных лекарственных средств:

№п\п	Лекарственное средство	Форма выпуска	Доказательный уровень
1.	Доксициклин	капсулы по 100 мг	B
2.	Рифамицин	таблетки по 150 мг порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного введения, 150 мг	B
3.	Ципрофлоксацин	таблетки по 250, 500 мг раствор для инфузий 0,2%, 200 мг/100 мл	B

4.	Офлоксацин	таблетки, покрытые (пленочной) оболочкой 200 мг, 400 мг раствор для инфузий 200 мг/100 мл	B
5.	Сульфаметоксазол + Триметоприм	Таблетки 160/ 800 мг	B
		раствор для внутривенного введения 480 мг/5 мл	

Перечень дополнительных медикаментов:

№п\п	Лекарственное средство	Форма выпуска	Доказательный уровень
1.	дексаметазона натрия фосфат	раствор для инъекций в ампулах 4,0 мг/8,0 мл	D
2.	маннит	раствор для инъекций 15% 200,0 мл и 400,0 мл	D
3.	L-лизина эсцинат	раствор для инъекций в ампулах 5,0 мл	D
4.	фуросемид	раствор для инъекций в ампулах 1% - 2,0 мл	D
5.	диакарб	таблетки, 250 мг	D
6.	натрия оксибутират	раствор для инъекций в ампулах 20% - 5,0 мл	D
7.	диазепам	раствор для инъекций в ампулах 5мг/мл, 2мл	D
7.	тофизопам	таблетки, 50 мг	
9.	натрия хлорид	растворы для инфузий 0,9%-500,0	D
10.	калия хлорид	раствор для инъекций в ампулах	D
11.	магния хлорид	раствор для инъекций в ампулах	D
12.	натрия фосфата однозамещенный	раствор для инъекций в ампулах	D
13.	натрия бикарбонат	раствор 5% - 200,0 мл	D

14.	раствор декстрозы	раствор для инъекций в ампулах 40%-20 мл	D
12.	маглюмина натрия сукцинат	раствор для инфузий, 400,0	D

5.4 Хирургическое вмешательство

-эндопротезирование митрального и аортального клапанов при эндокардите бруцеллезной этиологии в Научных центрах республиканского уровня

5.5 Дальнейшее ведение

Реконвалесценты и больные с хроническим бруцеллезом наблюдаются в течение 2 лет с момента установления диагноза с клиническим обследованием инфекционистом в первый год через 3, 6, 9, 12 месяцев, а в течение второго года - через 6 месяцев. Серологические методы (РА, РХ) назначаются через 6 месяцев, 1 год и 2 года после выписки из стационара

Реконвалесцентов бруцеллеза снимают с диспансерного учета, если на протяжении последних 2 лет наблюдения не отмечалось признаков активности инфекционного процесса. В состав комиссии входят врач-инфекционист, терапевт/ВОП и эпидемиолог.

Лица, перенесшие нейробруцеллез одновременно состоят на учете у невропатолога в течение 2 лет с целью оценки неврологического статуса и проведения нейрореабилитации.

Лица с остаточными явлениями бруцеллеза состоят на учете у профильных специалистов (терапевтов, ревматологов, невропатологов).

Больные хроническим бруцеллезом в стадии декомпенсации, с остаточными явлениями после перенесенного бруцеллеза направляются на медико-социальную экспертизу для определения группы инвалидности; лица, профессионально связанные с риском заражения бруцеллезом направляются на медико-социальную экспертизу для определения «Профессионального заболевания».

Со всеми больными и переболевшими проводится санитарно-просветительная работа об исключении риска супер-и реинфицирования, так как иммунитет при бруцеллезе непрочный и нестойкий.

Категория годности к воинской службе военнослужащих, проходящих воинскую службу по контракту, перенесших острую форму бруцеллеза с осложнениями, или рецидивы хронического бруцеллеза, определяется индивидуально [8].

Санаторно-курортное лечение показано не ранее, чем через 12 месяцев после острого периода болезни (Мерке, Муялды, Яны-Курган, Алма-Арасан, Арасан-Капал и др.).

6. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- отсутствие клинических проявлений активности инфекционного процесса при бруцеллезе (проявлений токсико-бактериемической инфекции - лихорадки, потливости, слабости);
- регресс воспалительных проявлений (отечности, гиперемии, боли при пальпации и движении в суставах);
- санация ликвора при менингите (цитоз менее 40 клеток в 1 мкл.)
- негативация ПЦР. Выявление ДНК бруцелл в крови пациента после окончания курса этиотропного лечения является показателем несостоятельности эрадикации бруцелл из внутренней среды макроорганизма и статистически значимым предиктором развития рецидива заболевания.

Результаты серологических методов исследований не являются критерием эффективности лечения, так как титры противобруцеллезных антител могут нарастать после лечения и сохраняться длительное время.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА.

7.1 Список разработчиков протокола:

- 1) Кошерова Бахыт Нургалиевна – доктор медицинских наук, профессор, НАО «Медицинский университет Караганды», проректор по клинической работе и непрерывному профессиональному развитию, высшая квалификационная категория.
- 2) Дуйсенова Амангуль Куандыковна – доктор медицинских наук, профессор, НАО «Национальный медицинский университет», заведующая кафедрой инфекционных болезней с курсом дерматовенерологии, высшая врачебная категория;
- 3) Худайбергенова Махира Сейдуалиевна - главный эксперт по клинической фармакологии АО "Национальный научный центр онкологии и трансплантологии".

7.2 Конфликт интересов: отсутствует.

7.3 Рецензенты: Кулжанова Шолпан Адлгазиевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней АО «Медицинский университет Астана».

7.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы:

1. Курманова К.Б., Дуйсенова А.К. Бруцеллез. Клинические аспекты. - Алматы, 2002 г.-352 с.
2. Стандарты и алгоритмы мероприятий при инфекционных болезнях: Практическое руководство / С.А.Амиреев, Т.А.Муминов, Б.Л. Черкасский и др. – Алматы, 2014, 1 том.

3. «Об утверждении стандартов в области медицинской деятельности по определению случаев особо опасных инфекций человека при их учете и регистрации» приказа МЗ РК № 623 от 15 декабря 2006 года.
4. Л.А. Муковозова, Ш.А. Кулжанова «Бруцеллез: клиника, диагностика, лечение, диспансеризация» Методические рекомендации, Астана, 2006, 38с.
5. Corbel M.J. Brucellosis in humans and animals / UN FAO; World Organisation for Animal Health; WHO, 2006. - 89 р.
6. Этиотропная терапия острого бруцеллёза (методические рекомендации)/ Сыздыков М. С., Кузнецов А. Н., Бердалиева Ф. А. и др.- Алматы, 2015. -19 с.
7. <https://bestpractice.bmj.com/topics/ru-ru/911/treatment-algorithm>
8. Приказ Министра обороны Республики Казахстан от 29 января 2013 года № 37 «Об утверждении требований, предъявляемых к соответствию состояния здоровья лиц для службы в Вооруженных Силах, других войсках и воинских формированиях Республики Казахстан».