

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «04» ноября 2024 года
Протокол №218

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЛИХОРАДКИ (ЭБОЛА, МАРБУРГ, ЖЕЛТАЯ, ДЕНГЕ) У ВЗРОСЛЫХ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1) код(ы) МКБ-10:

Код МКБ	Наименование заболеваний и состояний
A 98.4	Болезнь, вызванная вирусом Эбола
A98.3	Болезнь, вызванная вирусом Марбург
A-95	Желтая лихорадка
A-95.9	Желтая лихорадка неуточненная
A-97	Лихорадка денге
A-97.1	Денге с клиническими проявлениями
A-97.2	Тяжелая лихорадка денге
A-97.9	Лихорадка денге неуточненная

2) Дата разработки и пересмотра протокола: разработка 2023 год.

3) Сокращения, используемые в протоколе:

АД	- артериальное давление
АЛТ	- аланинаминотрансфераза
АСТ	- аспартатаминотрансфераза
АТ	- антитела
АЧТВ	- активированное частичное тромбопластиновое время
БВВЭ	-болезнь, вызванная вирусом Эбола
БВВМ	- болезнь, вызванная вирусом Марбург
ВГЛ	-вирусные геморрагические лихорадки
ВОП	- врач общей практики
ВСБ	- водно-солевой баланс
ГЛ	- геморрагическая лихорадка
ДВС синдром	- синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ЖЛ	- желтая лихорадка

ИТШ	- инфекционно-токсический шок
ИФА	- иммуноферментный анализ
Ig M	- иммуноглобулин М
КЩС	- кислотно-щелочное состояние
КТ	- компьютерная томография
ЛД	- лихорадка денге
МНО	- международное нормализованное отношение
НПВС	- нестероидные противовоспалительные средства
ОАК	- общий анализ крови
ОДН	- острая дыхательная недостаточность
ОНМК	- острое нарушение мозгового кровообращения
ОПН	- острая почечная недостаточность
ОРДС	- острый респираторный дистресс синдром
ОТ-ПЦР	- полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией
ОЦК	- объем циркулирующей крови
ПВ	- протромбиновое время
ПИИК	- профилактика инфекций и инфекционный контроль
ПТИ	- протромбиновый индекс
РНГА	- реакция непрямой гемагглютинации
РНК	- рибонуклеиновая кислота
РСК	- реакция связывания комплемента
СЗП	- свежзамороженная плазма
СМЖ	- спинно-мозговая жидкость
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
ТФ ИФА	- твердофазный иммуноферментный анализ
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ЧДД	- частота дыхательных движений
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ЦВД	- центральное венозное давление
ЭКГ	- электрокардиография

4) Пользователи клинического протокола: инфекционисты, терапевты, врачи общей практики, акушер-гинекологи, врачи/фельдшеры скорой медицинской помощи, анестезиологи-реаниматологи, хирурги, оториноларингологи, неврологи, организаторы здравоохранения.

5) Категория пациентов: взрослые, в том числе беременные.

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 (++) когортное 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.

7) Термины и определения:

Болезнь, вызванная вирусом Эбола (БВВЭ) или лихорадка Эбола – это острая зоонозная высоко контагиозная особо опасная вирусная инфекционная болезнь, с разнообразными механизмами и путями передачи возбудителя, характеризующаяся тяжелым течением, выраженным геморрагическим синдромом, высоким уровнем летальности [1]. БВВЭ относят к группе карантинных заболеваний (особо опасные инфекции), подлежащих международной регистрации [6].

Болезнь, вызванная вирусом Марбург (БВВМ) – острое, зоонозно-антропонозное особоопасное инфекционное заболевание из группы вирусных геморрагических лихорадок, с разнообразными механизмами и путями передачи возбудителя, характеризующееся тяжелым течением, интоксикацией, выраженным геморрагическим синдромом, высокой летальностью [2,3,4].

Желтая лихорадка (ЖЛ) - (англ. Yellow fever, лат. Febris flava, нем. Yelbfibera - амарильная лихорадка) - острая природно-очаговая трансмиссивная вирусная инфекционная болезнь, характеризующаяся поражением сосудов, печени, почек, геморрагическим синдромом, тяжелым циклическим течением. Желтую лихорадку относят к группе карантинных заболеваний (особо опасные инфекции), подлежащих международной регистрации. [5].

Лихорадка денге (ГЛД) – острая зооантропонозная арбовирусная инфекционная болезнь с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, распространенная в странах тропического и субтропического пояса. Различают две клинические формы болезни: классическую и геморрагическую (шоковый синдром денге) [5,13].

Классическая лихорадка денге (DF) (синонимы – денге, костоломная лихорадка) характеризуется двухволновой лихорадкой, артралгией, миалгией, экзантемой, полиаденитом, лейкопенией и доброкачественным течением болезни [5,10].

Классическая лихорадка денге чаще развивается в результате первичного

инфицирования вирусом денге независимо от серотипа.

Геморрагическая лихорадка денге (DHF/DSS) (ГЛД, febris hemorrhagica dengue, синоним – шоковый синдром денге) характеризуется развитием тромбогеморрагического синдрома, шока и высокой летальностью [5,13].

Геморрагическая/шоковая лихорадка денге развивается, как правило, у иммунных лиц, жителей эндемичных районов, где чаще болеют дети (в основном возраст до года и 3-4 года). Описаны единичные случаи первичной геморрагической/шоковой лихорадки денге. Тяжелые формы денге встречаются среди приезжих. Болезнь возможна спустя 2–3 месяца после первичной инфекции, иногда в пределах того же сезона.

8) Классификация заболевания или состояния - (составлена разработчиками настоящего протокола)

Классификация	БВВЭ, БВВМ [6]	Желтая лихорадка	Лихорадка денге [5,8]	
			Классическая лихорадка денге	Геморрагическая/шоковая лихорадка денге
Периоды заболевания	<ul style="list-style-type: none"> ● начальная стадия (1-5 й день) ● стадия геморрагий (с 5-7-го дня болезни) ● терминальная стадия ● реконвалесценция 	<ul style="list-style-type: none"> ● начальный лихорадочный (1–3-й день, период гиперемии), с последующим выздоровлением при одноволновой лихорадке; ● период ремиссии со снижением температуры тела (до 1 суток); ● период обострения (с 8-го дня, период венозного стаза), что соответствует двухволновой лихорадке, с последующим тяжелым течением. 	<ul style="list-style-type: none"> ● продромальный (редко) ● начальный период (3-4 дня) ● период апиреksии (1-3 дня) ● период разгара ● реконвалесценция 	<ul style="list-style-type: none"> · лихорадочный (1–3-й день); · критический (4–8-й день); · выздоровления (с 8-го дня), что соответствует двухволновой лихорадке (первая волна лихорадки, период апиреksии, второй кратковременный подъем температуры).
Степень тяжести	<ul style="list-style-type: none"> ● легкая ● среднетяжелая ● тяжелая 	<ul style="list-style-type: none"> ● легкая ● среднетяжелая ● тяжелая ● молниеносная 	<ul style="list-style-type: none"> ● легкая ● среднетяжелая ● тяжелая 	
Осложнения	<ul style="list-style-type: none"> ● инфекционно-токсический шок ● геморрагический шок ● гиповолемический шок 	<ul style="list-style-type: none"> · инфекционно-токсический шок; · геморрагический шок. ● ОПН с развитием уремической комы (отек головного мозга, потеря сознания) и токсического энцефалита; ● печеночная кома; ● сердечно-сосудистая недостаточность (миокардит). 	<ul style="list-style-type: none"> ● инфекционно-токсический шок (при геморрагической лихорадке денге); ● пневмония ● энцефалит ● менингит ● психоз ● полиневрит 	

9) Клиническая картина заболевания или состояния [5]:

Геморрагические лихорадки объединяет лихорадка, симптомы общетоксического характера с постепенным и острым развитием в течение 3 дней, возможный короткий период ремиссии на несколько часов, а затем быстрое ухудшение состояния на 3-й или 4-й день. В этот период развивается геморрагический синдром: кожные геморрагии, кровотечения (носовые кровотечения, кровотечения из десен, геморрагический конъюнктивит), а также внутренние кровотечения, проявляющиеся кровавой рвотой, меленой, гематурией, метроррагией. Тяжесть течения геморрагического синдрома варьирует от едва заметных петехий до тяжелых профузных кровотечений с летальным исходом.

Наиболее тяжелые формы болезни наблюдаются у людей, впервые посещающих очаги инфекции. У местных жителей часто наблюдаются легкие и субклинические формы геморрагических лихорадок.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

1) Диагностические критерии [2,3,4,5,6,7, 8,9,10,12, 13]:

Жалобы:

Жалобы	Болезнь, вызванная вирусом Эбола	Болезнь, вызванная вирусом Марбург	Желтая лихорадка	Лихорадка Денге	
				Классическая лихорадка денге	Геморрагическая/шоковая лихорадка денге
Общие	Повышение температуры до 38-40 ⁰ С, сильная головная боль, резкая слабость, снижение аппетита, боли в горле, сухой кашель, боли в груди колющего характера, артралгия, миалгия, тошнота, рвота, диарея, боли (спазмы) в животе, высыпания на коже (иногда с зудом), кровотечения из носа, матки, желудка, кишечника.				
Отличительные	<ul style="list-style-type: none"> ● температура без озноба; ● сухость слизистой оболочки глотки, ощущение «веревки в горле» 	<ul style="list-style-type: none"> ● температура с ознобом; ● характерны генерализованные мышечные и суставные боли (особенно в поясничной области); 	<ul style="list-style-type: none"> ● температура с ознобом; ● диареи нет; ● боли в мышцах спины и конечностей; ● светобоязнь и слезотечение; ● бессоница; ● желтушность кожи, 	<ul style="list-style-type: none"> ● температура с ознобом; ● боль в глазных яблоках ● светобоязнь ● боли в крупных суставах (скованность движений); ● бред, потеря сознания (при тяжелом течении) 	<ul style="list-style-type: none"> ● температура с ознобом; ● артралгия, миалгия редко ● в тяжелых случаях быстро развивается протрация

		<ul style="list-style-type: none">● часто орхит и другие поражения половых органов	склер	<ul style="list-style-type: none">● нарушение сна● во рту горечь● кашля, болей в груди нет● болей в животе, диареи нет● кровотечений нет	
--	--	--	-------	--	--

Анамнез [2,3,4,5, 6,7,8,9,10,12, 13]:

Болезнь, вызванная вирусом Эбола	Болезнь, вызванная вирусом Марбург	Желтая лихорадка	Лихорадка денге	
			Классическая лихорадка денге	Геморрагическая/шо ковая лихорадка денге
Инкубационный период от 2 до 21 дня, в среднем – 5-9 дней.		Инкубационный период составляет 3-6 суток (редко до 10 суток)	Инкубационный период лихорадки денге 3–15 дней (чаще 5–8 дней).	
<ul style="list-style-type: none"> ● острое начало, лихорадка, интоксикация; ● на 2-3 день присоединяется тяжелая водянистая диарея с кровью, боли в животе, тошнота, рвота. Диарея и рвота могут длиться неделю, сопровождаться выраженным обезвоживанием и кахексией; ● характерны тяжелые геморрагические проявления. 		<p>Выделяют 2 клинические формы:</p> <ul style="list-style-type: none"> · одноволновая лихорадка, заканчивающаяся выздоровлением; · двухволновая лихорадка, с шоком и геморрагическим синдромом, с летальностью 20 – 60%. <ul style="list-style-type: none"> ● острое начало без продромальных явлений; ● высокая лихорадка развивается уже в течение 1-х суток; ● обычно температура тела снижается до нормальных значений к исходу 3-х суток, но при тяжелом течении лихорадка может длиться 8-10 сут; 	<ul style="list-style-type: none"> ● острое начало болезни с озноба; ● лихорадка длится 5-9 дней. Типична двугорбая «седловидная» температурная кривая (первая волна лихорадки 2–4 дня, период апиреksии 1–3 дня и повторное повышение температуры на 1–3 дня), лихорадка может быть и в виде одной волны; ● на 4-6 день болезни появляется сыпь на груди, внутренней поверхности плеч, быстро распространяется на остальные части туловища и конечностей; ● геморрагичес 	<ul style="list-style-type: none"> ● острое начало болезни с повышения температуры тела до 39-40С, сильного озноба; ● на 3-5 дни болезни появляется кореподобная пятнисто-папулезная или скарлатиноподобная сыпь на туловище, затем – на конечностях и лице; ● через 2-7 дней температура тела часто снижается до нормального или пониженного уровня, проявления болезни могут регрессировать, наступает выздоровление; ● при тяжелом течении состояние ухудшается; ● во время падения температуры (между 3 и 7-м днем болезни) появляются признаки нарушения кровообращения (шок); ● на 5-6 день возникает
<ul style="list-style-type: none"> ● на 5-7 день заболевания у половины больных появляется пятнисто-папулезная сыпь; ● характерны тяжелые геморрагические проявления. 	<ul style="list-style-type: none"> ● на 4-5-е сутки появляется пятнисто-папулезная сыпь; ● с 8-13-го дня – геморрагические проявления. 			

		<ul style="list-style-type: none"> ● при более легком течении наступает стадия ремиссии, при этом температура тела снижается до нормы, общее состояние улучшается, прекращаются тошнота и рвота, лицо бледнеет, исчезает одутловатость; ● однако уже через несколько часов вновь происходит резкое ухудшение состояния, температура тела быстро повышается. Эти признаки свидетельствуют о переходе заболевания в наиболее тяжелый период - венозного стаза, наблюдаемый примерно у 15% больных и характеризующийся развитием желтухи, геморрагического синдрома и ОПН; ● при благоприятном течении заболевания с 8-9-х суток общее состояние 	<p>кий синдром/шок отсутствуют.</p>	<p>геморрагический синдром;</p> <ul style="list-style-type: none"> ● больной может умереть в течение 12-24 ч или быстро выздоравливает после соответствующих противошоковых мероприятий.
--	--	--	-------------------------------------	---

		больных постепенно улучшается.		
--	--	--------------------------------------	--	--

Эпидемиологический анамнез:

- пребывание в эндемичной зоне в течение 1-3 недель до начала болезни (страны Африки) для БВВЭ, БВВМ;
- пребывание в эндемичной зоне в течение одной недели до начала болезни (тропические регионы Африки, в Южной Америке и Мексике, укусы комаров) для ЖЛ;
- пребывание (туристы и др.) в эндемичных странах, расположенных на территории тропиков и субтропиков Азии, Океании, Африки, Австралии и Америки, подвергшиеся укусам комаров для лихорадки денге;
- медицинский персонал при уходе за больным, приехавшими из эндемичных регионов;
- лица, бывшие в тесном контакте с больным, приехавшими из эндемичных регионов;
- лица, принимавшие участие в похоронах или погребальных обрядах больного, сопровождающихся непосредственным контактом с телом покойного, приехавшими из эндемичных регионов;
- контакт с кровью или биологическими жидкостями (калом, рвотными массами, мочой, слюной, грудным молоком, спермой) больного;
- персонал, занимающийся отловом, транспортировкой обезьян и уходом за ними в период карантина;
- выполнение работ в лабораторных условиях (*при несоблюдении надлежащих контрольно-профилактических мер*);
- при незащищенных половых контактах с мужчинами, перенесшими БВВМ в течение 12 месяцев с даты возникновения симптомов болезни или БВВЭ до 7 недель после выздоровления, или до получения двух отрицательных результатов анализа спермы на вирус Марбург.

Критерии стандартного определения случая БВВЭ, БВВМ [3]:

Стандартное определение случая БВВЭ		
Предположительный случай	Вероятный случай	Подтвержденный случай
<p><i>Наличие общих и отдельных характерных клинических проявлений:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - острое начало; - высокая температура до 38-39 С; - явления интоксикации (головная боль, недомогание, тошнота, рвота); - миалгии, артралгии; - пятнисто-папулезная сыпь; - воспаление миндалин («шар в горле»); - неукротимая рвота, боли в животе, диарея - геморрагического характера; - геморрагический синдром с кожными кровоизлияниями, органными кровотечениями, кровавой рвотой; - смерть, как правило, в начале 2-й недели болезни от большой потери крови, интоксикации, гиповолемического и инфекционно-токсического шока. 	<p><i>Заболевание, соответствующее предположению на случай,</i></p> <p>И</p> <p>один из следующих эпидемиологических признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Связь с природным очагом в Африке в течение 1-3 недель до заболевания; • Контакт с разнообразными выделениями больного человека; • Возможность внутрибольничного и внутрилабораторного заражения 	<p><i>Заболевание, соответствующее предположению и/или вероятному случаю,</i></p> <p>И</p> <p>лабораторное подтверждение:</p> <ul style="list-style-type: none"> • выявление специфических антител класса IgM в сыворотке крови к вирусу БВВЭ или к вирусу БВВМ в ТФ ИФА; • полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР) определение РНК вируса БВВЭ или вируса БВВМ

Критерии стандартного определения случая желтая лихорадка [10]:

Стандартное определение случая желтая лихорадка		
Предположительный случай	Вероятный случай	Подтвержденный случай
<p>Острое, повышение температуры, и появление желтухи на 14 день болезни после пребывания в течение недели до заболевания в тропических регионах Африки или Южной Америки, где были укусы комаров.</p>	<p><i>Заболевание, соответствующее предположению на случай ЖЛ,</i> И, как минимум, одно из следующих проявлений: - наличие IgM-антител к вирусу желтой лихорадки при отсутствии иммунизации против ЖЛ в 30-дневный период до начала заболевания; - эпидемиологическая связь с подтвержденным случаем или вспышкой в течение последнего месяца</p>	<p><i>Заболевание, соответствующее предположению и/или вероятному случаю,</i> И как минимум, одно из следующих проявлений: - отрицательные результаты дифференциальной реакции нейтрализации в отношении флавивирусов в эндемичных районах экспозиции: - сероконверсия в соответствующих парных пробах при постановке реакции нейтрализации на желтую лихорадку при отсутствии иммунизации против желтой лихорадки в пределах 30-дневного периода до начала заболевания - выявление генома вируса желтой лихорадки в пробе крови или других органов методом ПЦР - выявление антигена желтой лихорадки в печени или других органах иммуногистохимическим методом - Выделение вируса желтой лихорадки</p>

Критерии стандартного определения случая лихорадка денге [10]:

Стандартное определение случая лихорадка денге		
Предположительный случай	Вероятный случай	Подтвержденный случай
<p><i>Классическая форма лихорадки Денге</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – острое начало болезни, высокая температура 39-40 °С; – озноб, боли в мышцах, суставах, скованность движений (походка «щеголя, денди», резкая слабость, анорексия, тошнота, – к концу третьего дня температура критически падает; – обильная полиморфная, зудящая кореподобная сыпь, - вторая волна лихорадки, которая в последующем критически падает. <p><i>Геморрагическая форма лихорадки Денге (возникает после повторного инфицирования вирусом Денге другого типа)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – острое начало, лихорадка высокая, стойкая, продолжительностью от 2 до 7 дней; – геморрагические проявления (положительные пробы «жгута», петехии, пурпура, экхимозы, носовые кровотечения, кровотечение из десен, кровавая рвота или мелена); – увеличение печени; – гипотония, слабый пульс; – инфекционно-токсический шок; – тромбоцитопения 	<p><i>Заболевание, соответствующее предположению на случай лихорадка Денге,</i></p> <p>И,</p> <ul style="list-style-type: none"> - наличие в анамнезе поездок или проживание в эндемичных странах, расположенных на территории тропиков и субтропиков Азии, Океании, Африки, Австралии и Америки, подвергшиеся укусам комаров в течение 1-2 недель до заболевания; - обнаружение специфических антител IgM к лихорадке денге в одном образце сыворотки. 	<p><i>Заболевание, соответствующее предположению и/или вероятному случаю,</i></p> <p>И</p> <p>как минимум, одно из следующих проявлений:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Выделение вируса, секвенирование; - Обнаружение РНК вируса денге методом ОТ-ПЦР; - Обнаружение антигена вируса денге; - Обнаружение специфических антител IgM к лихорадке денге в единичном образце сыворотки И подтверждение путем нейтрализации; - Сероконверсия или четырехкратное повышение титра специфических антител к денге в парных образцах сыворотки.

Физикальное обследование [2,3,4,5, 6,7,8,10,11,13,14,15]:

- оценка уровня сознания;
- термометрия (предпочтительна бесконтактная);
- измерение АД, ЧСС, ЧДД;
- оценка видимых слизистых оболочек верхних дыхательных путей; (гиперемия задней стенки глотки, конъюнктив);
- осмотр кожных покровов;
- оценка менингеальных симптомов;
- пальпация лимфатических узлов, живота, печени, селезенки
- пульсоксиметрия в покое и при нагрузке (в динамике).

Стадии болезни	Болезнь, вызванная вирусом Эбола	Болезнь, вызванная вирусом Марбург	Желтая лихорадка	Лихорадка Денге	
				Классическая лихорадка Денге	Геморрагическая/шоковая лихорадка Денге
Начальная стадия (первые 4-6 дней болезни)	лихорадка до 39-40°C, выраженная вялость, инъекция сосудов конъюнктивы; рвота, водянистая диарея (с 3-го дня заболевания), макуло-папулезная или папулезная сыпь (в области грудной клетки, конечностей, с последующим распространением на все тело).		<ul style="list-style-type: none"> ● лихорадка до 38-40°C; ● гиперемия лица, шеи и верхней части туловища; ● выраженная инъекция сосудов склер; ● отечность век, припухлость губ, одутловатость лица («амарильная маска»); ● слизистая оболочка рта и язык ярко-красного цвета; ● пульс достигает 100-130 ударов в минуту, в дальнейшем развивается брадикардия; ● АД в норме; ● увеличены печень и селезенка, возможна их болезненность при пальпации. 	<ul style="list-style-type: none"> ● гиперемия лица; ● гиперемия конъюнктивы; ● на мягком небе энантема (часто); ● язык обложен; ● глаза прикрыты из-за светобоязни; ● полиаденит; ● тахикардия сменяется относительной брадикардией со 2–3 дня болезни; ● гепатомегалия. 	<ul style="list-style-type: none"> ● лихорадка до 39-40°C; ● гиперемия, одутловатость лица; ● блеск глаз; ● гиперемия всех видимых оболочек; ● нередко скарлатиноподобное покраснение всего тела; ● на фоне покраснения точечная сыпь на разгибательных поверхностях локтевых и коленных суставов; ● в последующие 3-5 дней болезни появляется кореподобная пятнисто-папулезная или скарлатиноподобная сыпь на туловище, затем на конечностях и лице; ● печень увеличена, болезненна.
	<ul style="list-style-type: none"> ● спутанность сознания вплоть до комы); ● сухость слизистой оболочки глотки; ● одышка; ● выделения из носа; ● периферические отеки; ● постуральная артериальная гипотензия. 	<ul style="list-style-type: none"> ● относительная брадикардия; ● озноб; ● фарингит. 			
Стадия геморрагий (5-7 день болезни)	<ul style="list-style-type: none"> ● неостанавливаемые кровотечения из мест инъекций ● признаки геморрагического диатеза (петехии, экхимозы; кровотечения) 		Вторая волна, разгар болезни: <ul style="list-style-type: none"> ● повышение температуры тела; 	<u>Стадия разгара:</u> <ul style="list-style-type: none"> ● пятнисто-папулезная сыпь, сливная эритема с 	<u>Критический период</u> начинается со снижения температуры на 4–8 день болезни. <ul style="list-style-type: none"> ● при тяжелом течении

	<p>носовые, десневые, желудочно-кишечные, влагалищные, гематурия);</p> <ul style="list-style-type: none"> • конъюнктивальные кровоизлияния 	<ul style="list-style-type: none"> • кашель с кровью 	<ul style="list-style-type: none"> ● выраженная рвота, диарея; ● боль в верхней правой половине живота; ● лимфаденопатия; ● неврологические симптомы (летаргия, сонливость, нарушение чувствительности, дизестезия, раздражительность, агрессивность). 	<ul style="list-style-type: none"> ● кровотечения из носа, влагища, из десен, кровь в кале, кровавая рвота; ● петехии, экхимозы; ● желтуха; ● тоны сердца приглушены; ● пульс слабого наполнения до 40 в минуту; ● снижение АД; ● цианоз 	<p>сильным зудом;</p> <ul style="list-style-type: none"> · через 2–4 дня - отрубевидное шелушение; · петехиальная сыпь у 1–2% больных. 	<p>положительный тест со жгутом;</p> <ul style="list-style-type: none"> ● кровоподтеки в местах инъекций; ● петехии; ● подкожные кровоизлияния, кровотечения.
Терминальная стадия	<ul style="list-style-type: none"> ● нарушение функций почек, печени и других органов; ● признаки дегидратации; ● признаки шока, ДВС-синдрома. 	-	<ul style="list-style-type: none"> ● на поздних стадиях (15 день болезни) может развиться орхит, увеит. 	<ul style="list-style-type: none"> ● нарушение функций печени, почек и других органов; ● признаки шока, ДВС синдрома. 	-	<p>Гиповолемический шок:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● между 3 и 7-м днем болезни кожа холодная, одутловатая, покрыта пятнами; ● цианоз кожи вокруг рта; ● тахикардия; ● больной беспокойный; ● некоторые больные заторможены; ● затем возбуждение; ● критическая стадия шока; ● петехиальная сыпь на лбу, конечностях; ● АД резко снижается; ● пульс нитевидный, тахикардия;

					<ul style="list-style-type: none"> • одышка; • кожа холодная, влажная, нарастает цианоз; на 5-6 день кровавая рвота, мелена, судороги.
Период реконвалесценции (через 2 недели от начала болезни до 2-3 месяцев)	<ul style="list-style-type: none"> • снижение массы тела; • астенизация; • анорексия. 				
	-	<ul style="list-style-type: none"> • у некоторых больных может развиться облысение; • возможны рецидивы болезни, связанные с длительной персистенцией вируса (до 3-4 месяцев). 			
Прогноз заболевания	летальность достигает от 50% до 90%, на 2-й неделе после появления симптомов.	летальность до 50% (в среднем), чаще через 8-9 дней после появления симптомов.	летальность при двухволновом течении достигает от 20% до 60%.	прогноз благоприятный, крайне редко возможно развитие комы.	<ul style="list-style-type: none"> • летальность без лечения – 50%, на фоне лечения – 1%; • летальный исход может наступить на 4–5 день; • критическим, определяющим прогноз является период апирексии, следующий за первой лихорадочной волной.

Возможны также субклинические формы течения заболевания.

Лабораторные исследования [2,3,4,10,11,13,14]:

▪ **Основные лабораторные исследования:**

Специфические методы исследования

- **ОТ- ПЦР (ПЦР с обратной транскрипцией)** - детекция РНК вирусов БВВЭ, БВВМ, желтой лихорадки, лихорадки денге. Материалом для обнаружения РНК вируса является проба сыворотки крови. Отбор проб биоматериала осуществляется медицинским работником организации здравоохранения (стационаров) с соблюдением требований ПИИК.
- **ТФ ИФА (твёрдофазный иммуноферментный анализ)** – выявление специфических антител класса IgM к вирусам БВВЭ, БВВМ, желтой лихорадки, лихорадки денге (в случае отсутствия доступа к ПЦР).

Общеклинические методы исследования:

- **общий анализ крови** с определением абсолютного и относительного количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита (гемоконцентрация), лейкоцитов, тромбоцитов, показателей лейкоцитарной формулы (чем тяжелее течение, тем выраженнее изменения): лейкопения, лимфопения, анэозинофилия; тромбоцитопения;
- **общий анализ мочи:** протеинурия, альбуминурия, микрогематурия, цилиндрурия, гематурия (период разгара);
- **анализ кала на скрытую кровь** с целью выявления внутрикишечного кровотечения;

Биохимические методы исследования:

- **определение электролитов (K⁺, Na⁺, Mg⁺⁺, Ca⁺⁺), АЛТ, АСТ, билирубина** (повышение);
- **определение общего белка и альбумина** (снижение при профузных кровотечениях);
- **мочевина и креатинин** (повышение - сопутствующая патология почек, развитие осложнений);
- **глюкоза** (повышение - сопутствующая патология: сахарный диабет);
- **исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови:** уровень СРБ коррелирует с тяжестью воспалительного процесса;
- **коагулограмма с определением ПВ, МНО, АЧТВ, фибриногена** - для оценки состояния системы гемостаза (при гиперкоагуляции: укорочение тромбинового времени до 10–15 с и времени свёртывания крови; повышение содержания фибриногена в плазме крови до 4,5–8 г/л, увеличение протромбинового индекса до 100–120%; при гипокоагуляции: удлинение тромбинового времени до 25–50 с, времени свёртывания крови; снижение содержания фибриногена в плазме крови до 1–2 г/л, снижение протромбинового индекса до 30–60%, удлинение протромбинового и тромбопластинового времени).

▪ **Дополнительные лабораторные исследования:**

Определение биомаркеров:

- **Д-димер** – повышение уровня Д-димера - для оценки активности коагуляционной и фибринолитической систем при различных инфекционных заболеваниях. Повышение уровня Д-димера может отражать степень тяжести воспалительного процесса.
- **Прокальцитонин** - для дифференциальной диагностики с бактериальной инфекцией и диагностики сепсиса (повышается);
- **Определение группы крови** – перед гемотрансфузией.
- **Определение резус-фактора** - перед гемотрансфузией.
- **Анализ кала на скрытую кровь** - положительный при внутрикишечном кровотечении.
- **лактатдегидрагеназа** (повышение при тяжелом течении заболевания, поражении органов);
- **креатинфосфокиназа, тропонин** (повышение при тяжелом течении заболевания, миокардите и риске коронарного события).
- **Исследование газов артериальной крови с определением PaO₂, PaCO₂, pH, бикарбонатов, лактата** проводится госпитализированным пациентам с признаками ОДН (и при SpO₂ менее 90% по данным пульсоксиметрии без кислородной поддержки).

Бактериологические методы исследования:

- **посев крови на стерильность и гемокультуру** (по показаниям-при подозрении на сепсис);
- **посев мокроты, мазка из носоглотки, бронхоальвеолярного лаважа** (по показаниям - при подозрении на присоединение бактериальной флоры для подбора рациональной антибиотикотерапии.
- **Реакция нейтрализации (при желтой лихорадке)** - сероконверсия в соответствующих парных пробах, при отсутствии иммунизации против желтой лихорадки в пределах 30-дневного периода до начала заболевания.
- **Иммуногистохимический метод** – выявление антигена вирусов.

Кратность лабораторных исследований – по показаниям, в зависимости от клинической ситуации

NB! Образцы, взятые у пациентов, представляют чрезвычайно высокую биологическую опасность; лабораторное тестирование неинaktivированных образцов следует проводить в условиях максимальной биологической изоляции, только в лабораториях с максимальным уровнем защиты.

Инструментальные исследования:

NB! Ввиду чрезвычайной контагиозности инфекции проведение строго по показаниям:

Основные инструментальные исследования

- **ЭКГ:** признаки ишемии миокарда (при обильных внутренних кровотечениях);

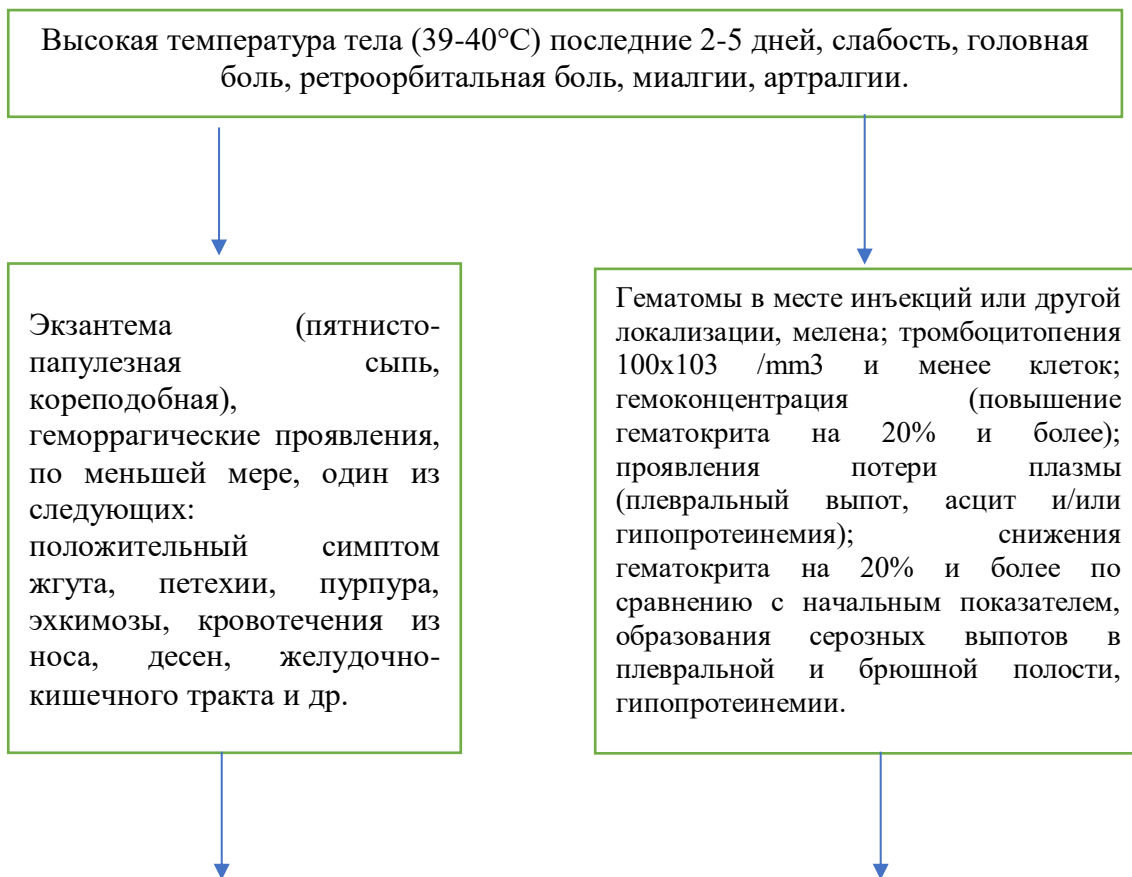
Дополнительные инструментальные исследования

- **рентгенография органов грудной клетки:** наличие горизонтального уровня жидкости или сгустков в полости плевры (при гемотораксе);
- **УЗИ органов брюшной полости:** гепатомегалия, возможно наличие свободной жидкости (при гемоперитонеуме);
- **КТ головного мозга:** наличие очагов кровоизлияния (при кровоизлияниях в мозг).

Консультация специалистов:

- **консультация невролога** (при присоединении явлений менингоэнцефалита, ОНМК);
- **консультация анестезиолога-реаниматолога** (при сердечно-сосудистой недостаточности, шоке);
- **консультация ЛОР-врача** (при обильном носовом кровотечении);
- **консультация кардиолога** (при присоединении симптомов миокардита);
- **консультация хирурга** (при подозрении на перитонит, гемоторакс, гемоперитонеум);
- **консультация гинеколога** (при беременности, метроррагии);
- **консультация клинического фармаколога** (для рационального подбора лекарственных средств с учетом их взаимодействия);
- **консультация гематолога** (при изменениях в гемограмме).

2) Алгоритм диагностики



Наличие в анамнезе поездок или проживание в эндемичных странах, расположенных на территории тропиков и субтропиков Азии, Океании, Африки, Австралии и Америки, подвергшиеся укусам комаров в течение 1-2 недель до заболевания.



Методом ИФА исследование сыворотки крови на наличие антител класса IgM к вирусам БВВЭ, БВВМ, желтой лихорадки, лихорадки денге.
Методом ОТ-ПЦР обнаружение РНК вируса БВВЭ, БВВМ, желтой лихорадки, лихорадки денге.

3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Малярия	Синдром интоксикации выражен. Начальные симптомы — озноб, быстрое повышение температуры, головная боль и боль в мышцах. В ОАК лейкопения — могут напоминать симптоматику первой лихорадочной волны Денге.	Микроскопически ми исследованиями крови (мазок, толстая капля) определение плазмодиев малярии	Характерно раннее увеличение размеров селезенки и печени, последующая периодичность характерных лихорадочных приступов (3- и 4-дневная малярия), большая продолжительность болезни. Отсутствуют обильная сыпь, полиаденит, нет типичной походки, нет смены тахикардии брадикардией.
Грипп	Общие симптомы: озноб, повышение температуры, головная боль и боль в мышцах, суставах. В ОАК: лейкопения.	В мазке из носоглотки обнаружение РНК вируса гриппа	Характерна сезонность, имеются катаральные явления, нет изменения походки больных, не характерны сыпь, полиаденит.
Менингококковая инфекция. Менингококкемия	Острое начало, лихорадка. Геморрагический синдром. Поражение почек с развитием ОПН	В крови и СМЖ бактериоскопически и бактериологически обнаружение менингококка, положительная РНГА. ОАК – лейкоцитоз.	В течение первых суток появляется геморрагическая сыпь. ОПН, геморрагический синдром только на фоне ИТШ, который развивается в первые сутки болезни. Зачастую менингококкемия сочетается с гнойным менингитом.
Корь, скарлатина, краснуха	Симптомы: озноб, повышение температуры, наличие сыпи.	Обнаружение специфических антител в крови методом ИФА	Нет сильной головной, ретроорбитальных болей, болей в мышцах и суставах, нет характерной походки. Корь: характерны выраженные катаральные явления верхних дыхательных путей (кашель, насморк), пятна Вельского-

			Филатова -Коплика, четкая этапность (по дням) высыпаний. Сыпь при кори не сопровождается зудом. Скарлатина: яркая ангина, выраженная, боль при глотании, бледный носогубный треугольник, «малиновый» язык. При скарлатине лихорадка не носит двух волновой характер, в крови лейкоцитоз
Лептоспироз	Инкубационный период 6-10, в среднем 6-8 дней. Температура фебрильная 5-7 дней, может быть две волны. Синдром интоксикации выражен. Яркая гиперемия зева, кровоизлияния на мягком нёбе. Лицо, шея гиперемированы, склерит. Пятнисто-папулезная и петехиальная сыпь. Менингит, нарушения сознания и психические расстройства от сомнолентности до комы. Выраженные симптомы поражения печени и почек.	Микроскопия лептоспир в темном поле (кровь, моча). Реакция микроагглютинации, нарастание титра АТ 1:100 и выше.	Увеличение размеров селезенки, появление желтухи. Поражение лимфоузлов не характерно. В ОАК высокий лейкоцитоз, нейтрофилёз, анемия, тромбоцитопения, ускорение СОЭ.
Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом	Острое начало, лихорадка, геморрагический синдром	Обнаружение специфических антител в РСК, ИФА; - РНК вируса (кровь) в ПЦР	Умеренная интоксикация, незначительные кровотечения, олигурия, массивная протеинурия, азотемия.
Лихорадка Западного Нила	Инкубационный период 1-8 дней, в среднем 3-4 Температура фебрильная 2-14 дней, может быть две волны Синдром интоксикации выражен. Умеренная гиперемия зева. Пятнисто-папулезная сыпь. Нарушения сознания и психические расстройства от сомнолентности до комы	Обнаружение специфических антител в крови методом ИФА	Поражение лимфоузлов не характерно. Лейкоцитоз, нейтрофилёз без сдвига влево, ускорение СОЭ

Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации [15]:

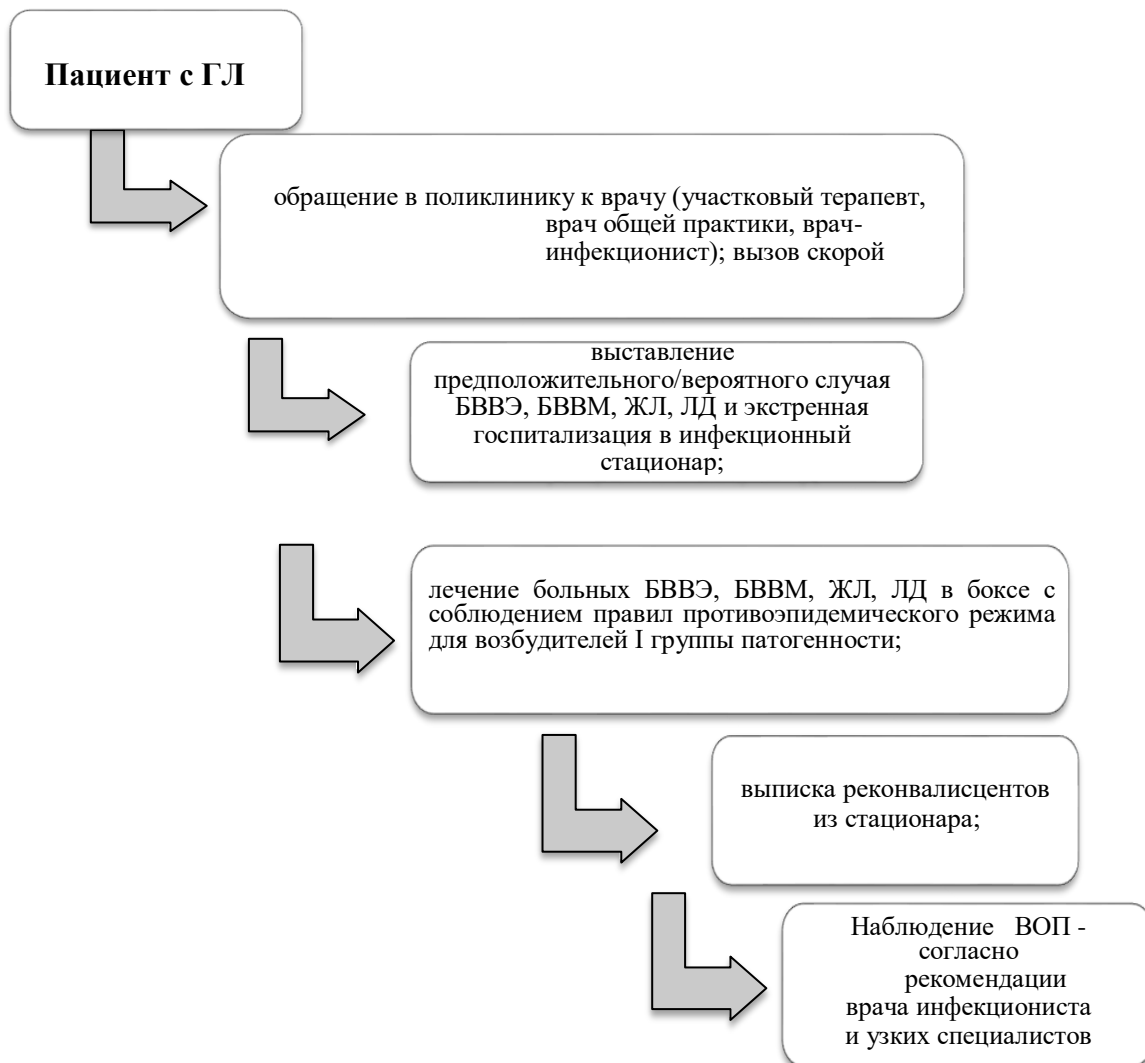
1) показания для плановой госпитализации – не предусмотрена

2) показания для экстренной госпитализации – предположительные, вероятные и подтвержденные случаи БВВЭ, БВВМ, ЖЛ, ЛД согласно Стандартного определения случая

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ И СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

Лечение на амбулаторном уровне не проводится. Все пациенты с Вирусными геморрагическими лихорадками, подлежат терапии в условиях стационара.

Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента



1) Немедикаментозное лечение [1]:

Режим: строгий постельный (в периоде разгара болезни).

Диета: сбалансированная по содержанию белков, жиров, углеводов, микроэлементов с учетом сопутствующей патологии, щадящее питание:

- в периоде кровотечений следует принимать жидкую холодную пищу (супы-пюре, кисели);
- мясные отвары, соки противопоказаны (вводят в рацион после прекращения кровотечений);
- в периоде реконвалесценции показано употребление продуктов, богатых белком.

2) Медикаментозное лечение [1,3,5]:

Лечение зависит от периода болезни и тяжести состояния больного [1,7,16,17].

Легкая степень тяжести ВГЛ

1) Пациентам с легкой степенью тяжести заболевания (при высокой температуре, потливости, жидком стуле) настоятельно рекомендуется обильное питье в виде энтерального восполнения жидкости с целью дезинтоксикации, коррекции гемоконцентрации и увлажнения слизистых оболочек.

2) При температуре тела выше 38⁰С купирование лихорадки проводится физическими методами охлаждения или с помощью антипиретиков, таких как Парацетамол:

- Парацетамол 500 мг, максимальная разовая доза 1г, максимальная суточная доза - 4г.

Другие препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств (например, диклофенак, ибупрофен или аспирин) или анальгетиков противопоказаны, так как могут спровоцировать кровотечение.

Средняя степень тяжести ВГЛ

1) Пациентам со среднетяжелой степенью тяжести заболевания (при высокой температуре, потливости, жидком стуле, кровотечении и др.) настоятельно рекомендуется обильное питье в виде энтерального восполнения жидкости с целью дезинтоксикации, коррекции гемоконцентрации и увлажнения слизистых оболочек.

2) При температуре тела выше 38⁰С купирование лихорадки проводится физическими методами охлаждения:

- Парацетамол 500 мг, максимальная разовая доза 1г, максимальная суточная доза - 4г.

Другие препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств (диклофенак, ибупрофен или аспирин) или анальгетиков противопоказаны, так как могут спровоцировать кровотечение.

- **Симптоматическое лечение** имеет вспомогательное значение. Следует избегать внутримышечных инъекций.

Тяжелая степень тяжести ВГЛ

1) Пациентам с тяжелой степенью тяжести заболевания (при высокой температуре, потливости, жидком стуле, кровотечении и др.) настоятельно рекомендуется обильное питье в виде энтерального восполнения жидкости с целью дезинтоксикации, коррекции гемоконцентрации и увлажнения слизистых оболочек.

2) При температуре тела выше 38⁰С купирование лихорадки проводится физическими методами охлаждения:

- Парацетамол 500 мг, максимальная разовая доза 1г, максимальная суточная доза - 4г.

Другие препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств (диклофенак, ибупрофен или аспирин) или анальгетиков противопоказаны, так как могут спровоцировать кровотечение.

При наличии в анамнезе язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки - или

блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов:

- омепразол 20-40 мг 1 раз в день, внутрь, внутривенно;
- фамотидин 40 мг в сутки внутрь, внутривенно.

При отсутствии угрозы развития геморрагического синдрома коррекция дефицита факторов коагуляционного гемостаза осуществляется полноценным энтеральным питанием, нормализацией функции кишечника и печени, назначением витамина К [1,17].

Базисная терапия:

Лечебная тактика в предгеморрагическом периоде ВГЛ.

Коррекция объема циркулирующей крови (ОЦК) и водно-солевого баланса (ВСБ):

- инфузии кристаллоидов (0,9% раствор натрия хлорида, электролиты, содержащие глюкозу, калий и т.д. При выраженной гиперкалиемии у больных с обезвоживанием используется натрий хлорид+натрий ацетат и 5–10% глюкозированные растворы с добавлением препаратов калия и инсулина в соотношении 1:1;
- объем энтерально потребляемой жидкости и инфузионной терапии в сумме составляет в среднем 30-50 мл/кг/сутки;
- критерии эффективности инфузионной терапии - снижение гематокрита до 36-38%, нормализация гемодинамических показателей (пульс, АД, ЦВД) и почасового диуреза;
- в предгеморрагическом периоде ВГЛ синтетические коллоиды противопоказаны (препараты на основе декстранов, сукцинированный желатин).

Заместительная терапия:

при гипопротеемии:

- альбумин 20% - 200-300 мл, внутривенно при снижении уровня общего белка ниже 50 г/л или уровня альбумина ниже 30 г/л.

при гипокоагуляции:

- свежемороженая плазма (СЗП) в дозе 15 мл/кг внутривенно капельно.

Гемостатическая терапия:

- аминокaproновая кислота 5% раствор 100 мл/5 г, вводят со скоростью 50-60 капель в минуту из расчета 1 мл 5% раствора аминокaproновой кислоты на 1 кг массы пациента. В течение первого часа рекомендуется ввести 80-100 мл (4-5 г), затем, при необходимости, по 20 мл (1 г) каждый час до полной остановки кровотечения, но не более 8 часов. Максимальная суточная доза для взрослых 600 мл (30 г) – при тромбоцитопении;
- препараты витамина К (Менадион) [1] при показателях коагулограммы, свидетельствующих о дефиците факторов свертывающей системы.

Нутритивная поддержка (в случае невозможности энтерального питания)

- по показаниям парентеральное питание.

Лечебная тактика в геморрагическом периоде ВГЛ.

Заместительная терапия [1, 16, 17]:

- Показанием для переливания СЗП является геморрагический синдром при лабораторно подтвержденном дефиците факторов коагуляционного гемостаза или данных, полученных методом тромбоэластографии [1].

Лабораторные признаки дефицита факторов коагуляционного гемостаза определяются по любому из следующих показателей:

- протромбиновый индекс (ПТИ) менее 70%;
- протромбиновое время (ПВ) более 15 секунд;
- международное нормализованное отношение (МНО) более 1,5;
- фибриноген менее 1,5 г/л;
- активное частичное тромбиновое время (АЧТВ) более 45 секунд (без предшествующей гепаринотерапии).

- При геморрагическом синдроме, обусловленном синдромом внутрисосудистого диссеминированного свертывания (ДВС-синдром) (IV стадия), вышеперечисленные тесты коагулограммы не определяются из-за низкой концентрации и высокой фибринолитической активности. В этом случае ориентируются на время свертывания крови по Ли-Уайту - более 15 минут.

- При острой массивной кровопотере более 30% объема циркулирующей крови, в экстренных ситуациях осуществляется восполнение СЗП из расчета 12-20 мл/кг с последующим обязательным мониторингом коагулограммы (лабораторных показателей или тромбоэластограммы).

- Частота забора крови на коагулограмму зависит от интенсивности кровопотери, скорости инфузии и клинических данных. При острой массивной кровопотере забор крови на исследование производится каждые 30-60 минут.

- Дозирование СЗП основывается на расчетах: 12-20 мл/кг массы тела человека вне зависимости от возраста.

- Контроль эффективности переливания СЗП осуществляется по показателям коагулограммы или тромбоэластограммы.

- При недостаточной эффективности терапии (продолжающемся кровотечении и сохраняющемся дефиците факторов свертывающей и противосвертывающей систем) расчетные дозы вводят повторно.

- Суточная доза СЗП не ограничивается. Одна доза СЗП повышает уровень фибриногена на 0,25 г/л. Минимальная гемостатическая концентрация фибриногена - 0,8-1,0 г/л.;

Восполнение ОЦК (в зависимости от объема кровопотери):

- кристаллоидами (в том числе хлорид натрия 10% 4 мл/кг струйно);
- компонентами крови человека (донорские эритроциты, СЗП, концентрат тромбоцитов) при наличии лабораторных показаний [1, 16, 17],
- объемно-замещающими плазмозаменителями (синтетическими коллоидами) при кровопотере более 30% с предпочтительным введением сукцинированного желатина в дозе не более 15-20 мл/кг в сутки,
- противопоказаны препараты декстрозы и декстраны.

Компоненты крови [1, 16, 17]:

- Переливание **тромбоцитов** осуществляется при продолжающемся коагулопатическом кровотечении, сопровождающемся дефицитом факторов коагуляционного гемостаза при количестве тромбоцитов менее 50×10^9 /л.

- Взрослым реципиентам тромбоциты вводятся в количестве $300-500 \times 10^9$ клеток.

- Лабораторными признаками эффективности заместительной терапии переливания тромбоцитов являются увеличение количества циркулирующих тромбоцитов в русле крови реципиента через час после трансфузии (при эффективном переливании их число достигает $50-60 \times 10^9/\text{л}$), или, если, через 24 часа их количество превышает критический уровень $20 \times 10^9/\text{л}$ или, по крайней мере, выше исходного предтрансфузионного количества. Нормализация или уменьшение времени кровотечения также служит критерием эффективности переливания тромбоцитов.

- **Криопреципитат** 1ЕД/кг, в/в, применяется при гипофибриногемии (фибриноген менее 0,8 грамм/литр)

- Одна доза криопреципитата содержит в среднем 250 мг фибриногена.
- Криопреципитат также применяется при необходимости ограничения объемов парентерального введения жидкостей.
- Длительность терапии переливаниями криопреципитата зависит от тяжести и локализации кровотечения и достигаемого клинического эффекта.

- **Антифибринолитическая терапия** (при кровотечении в объеме 50% и выше, лабораторном подтверждении повышенной фибринолитической активности (III стадии ДВС-синдрома):

- транексамовая кислота 10-20 мг/кг

Ранняя инотропная поддержка при сниженном ударном объеме левого желудочка сердца по данным ЭхоКГ, повышенном ЦВД:

- добутамин в дозе 2,5-10 мг/кг/мин, в/в или
- допамин в дозе 1-5 мкг/кг в минуту, в/в
- эпинефрин (адреналин) в дозе 2–10 мкг/мин. в/в
- норэпинефрин (норадреналин) в дозе 0,1 до 0,3 мкг/кг/мин, в/в

Антибактериальная терапия (при развитии бактериальных осложнений) полусинтетические пенициллины, цефалоспорины III поколения (с учетом чувствительности возбудителя), фторхинолон:

- амоксициллин-клавуланат 500 мг 2-3 раза/сут, внутрь, 7-10 дней
- цефтриаксон 1-2 г/сут в 1 введение 7-10 дней
- цефиксим 200 мг 2 раза/сут, внутрь, 7-10 дней.
- цефотаксим 3-8 г/сут в 2-3 введения 14-21 дней
- цефтазидим 2-4 г/сут в 2 введения 7-14 дней
- ципрофлоксацин 250-750 мг 2 раза/сут, внутрь, 7-10 дней.

Необходимо исключить необоснованно назначаемые медицинские манипуляции (эндоскопия, пункции, выскабливание полости матки и т.д.), которые могут привести к дополнительной травматизации кожных покровов и слизистых оболочек и усугубить риск развития кровотечений и формирования обширных гематом.

● **Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения)**

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	УД
Регуляторы водно-электролитного баланса и КЩС	Натрия хлорид	0,9% раствор, 400 мл, в/в, капельно	А
	Электролиты	в/в, капельно	А
Анальгетики-антипиретики другие. Анилиды.	Парацетамол	500–1000 мг внутрь	В

● **Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения)**

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	УД
Кровезаменители, препараты и компоненты крови	Свежезамороженная плазма (СЗП)	12–20 мл/кг внутривенно капельно	В
	Криопреципитат	1ЕД/кг, в/в (струйно, капельно)	В
	Концентрат тромбоцитов	Дозировка подбирается индивидуально	В
	Донорские эритроциты	Дозировка подбирается индивидуально	В
Препараты плазмы крови и плазмозамещающие	Альбумин	20%–200-300 мл, в/в	С

препараты		(струйно, капельно)	
	Сукцинированные желатин	не более 15-20 мл/кг в сутки,	С
Ингибиторы фибринолиза	Транексамовая кислота	10-20 мг/кг	С
	Аминокапроновая кислота	80-100 мл (4-5 г), затем, при необходимости, по 20 мл (1 г) каждый час до полной остановки кровотечения, но не более 8 часов.	С
Витамин К и другие гемостатики	Менадион	1% - 3 мл, 2 раза в сутки в/м, в/в	С
Пенициллины широкого спектра действия	Амоксициллин-клавуланат	500 мг 2-3 раза/сут, внутрь, 7-10 дней	В
Цефалоспорины 3-го поколения	Цефтриаксон	1,0 г х 1-2 раза/сут., в/м, в/в, 10 дней.	В
	Цефиксим	200 мг 2 раза/сут, внутрь, 7-10 дней	В
	Цефотаксим	3-8 г/сут в 2-3 введения, в/м, в/в, 14-21 дней	В
	Цефтазидим	2-4 г/сут в 2 введения, в/м, в/в, 14 дней.	В
	Ципрофлоксацин	250-750 мг 2 раза/сут, внутрь, 7-10 дней	В

Адренергетики и допаминомиметики	Добутамин	2,5-10 мг/кг/мин, в/в	С
	Эпинефрин	2–10 мкг/мин. в/в	С
	Норэпинефрин	0,1-0,3 мкг/кг/мин, в/в	В
	Допамин	1-5 мкг/кг/мин в/в	С
Блокаторы гистаминных H ₂ -рецепторов	Фамотидин	40 мг внутрь, в/в	С
Ингибитор протонных насосов	Омепразол	40 мг 1 раз в день, внутрь	С
Кортикостероиды для системного использования. Глюкокортикостероиды.	Преднизолон	5-10 мг/кг, в/в	С
Диуретики, «петлевые» диуретики.	Фуросемид	20-40 мг (2-4 мл), в/в	С

3) хирургическое вмешательство – не проводится

4. ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

- изоляция больного до 21 дня от момента заболевания;
- с учётом тяжести заболевания реконвалесцентов считают нетрудоспособными в течение 3 месяцев после выписки из стационара;
- диспансерное наблюдение: переболевшие наблюдаются в кабинете инфекционных заболеваний по месту прикрепления.
- использование контрацептивных средств реконвалесцентам (мужчины, поправившиеся после БВВЭ, могут по-прежнему передавать вирус через семенную жидкость до 7 недель после выздоровления и в течение 12 месяцев с даты возникновения симптомов болезни БВВМ).

5. ИНДИКАТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ, ОПИСАННЫХ В ПРОТОКОЛЕ:

- купирование геморрагического синдрома;
- купирование признаков интоксикации;
- купирование осложнений (при их наличии).

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

1) Список разработчиков протокола:

1. Егембердиева Рафиля Айтмагамбетовна – доктор медицинских наук,

- РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», профессор кафедры инфекционных и тропических болезней.
2. Дмитриевский Андрей Михайлович - доктор медицинских наук, Национальный научный центр особо опасных инфекций имени Масгута Айкимбаева, главный научный сотрудник.
3. Кошерава Бахыт Нургалиевна - доктор медицинских наук, НАО «Медицинский университет Астана», профессор кафедры детских инфекционных болезней, главный инфекционист Министерство здравоохранения Республики Казахстан.
4. Шопаева Гульжан Амангельдиевна - доктор медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», декан Школы общей медицины-2.
5. Абуова Гульжан Наркеновна - кандидат медицинских наук, АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии.
6. Ералиева Бибихан Абдалиевна - кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», доцент кафедры клинической фармакологии.
7. Чурсин Вадим Владимирович - кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии №2.
8. Утаганова Тамара Кустаевна – врач-инфекционист высшей категории ТОО «Med for all», независимый эксперт по инфекционным болезням.

2) Конфликт интересов: отсутствует.

3) Список рецензентов:

- 1) Доскожаева Сауле Темирбулатовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней Казахстанско-Российского медицинского университета.
- 2) Утепбергенова Гульмира Алкеновна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой инфекционных болезней МКТУ им.А.Яссауи.

4) Условия пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет при появлении новых методов диагностики и/или лечения с более высоким уровнем доказательности.

5) Список использованной литературы:

1) Clinical management of patients with viral haemorrhagic fever // A pocket guide for front-line health workers. Interim emergency guidance for country adaptation// World Health Organization, 2016.

2) Глобальный веб-сайт, посвященный БВВЭ, БВВМ
<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/marburg-virus-disease>

- 3) Стандартные определения случаев и алгоритмы мероприятий при инфекционных и паразитарных болезнях: Практическое руководство /С.Амиреев, А.М.Толемисова, Т.А.Муминов, Ю.В.Лобзин, В.П.Сергиев, Н.И.Брико. Дополн. 2-изд., 2 том – Алматы, ТОО «Литера-М», 2021, 912 стр.
- 4) Marburg haemorrhagic fever in returning travellers: an overview aimed at clinicians. / М.Р. Bauer, А. Timen, А.С.Т.М. Vossen, J.T. van Dissel, *Clinical Microbiology and Infection*, 2019; 21:28-31.
- 5) Инфекционные болезни. Национальное руководство. Главные редакторы: акад. РАМН Н.Д. Ющук акад. РАЕН Ю.Я. Венгеров, Москва 2021 год
- 6) Жданов К. В. и др. Геморрагическая лихорадка Эбола: этиология, эпидемиология, патогенез и клинические проявления //Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93. – №. 8. – С. 23-29.
- 7) Жданов К. В. и др. Геморрагическая лихорадка Эбола: диагностика, этиотропная и патогенетическая терапия, профилактика //Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93. – №. 9. – С. 5-11.
- 8) Marburg virus disease: A deadly rare virus is coming. /Fang Zhao, Yun He, Hongzhou Lu, *BioScience Trends*, 2022; 16(4):312-316.
- 9) The re-emergence of Marburg virus Disease in West Africa: how prepared is the sub-region for preventing recurrent zoonotic outbreaks? / <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.03.001>
- 10) Всемирной организации здравоохранения, Стандарты эпиднадзора за управляемыми инфекциями, Желтая лихорадка, Женева, 2020.
- 11) Gershman MD and Staples JE. Yellow Fever. *CDC Yellowbook 2018* <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/yellowfever>
- 12) Тропические болезни. Руководство для врачей/Под ред. Сергиева В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д.- Москва: Бином, 2015, 640 с.
- 13) Marburg virus disease: A deadly rare virus is coming. /Fang Zhao, Yun He, Hongzhou Lu, *BioScience Trends*, 2022; 16(4):312-316.
- 14) World Health Organization et al. Therapeutics for Ebola virus disease, 19 August 2022 //Therapeutics for Ebola virus disease, 19 August 2022. – 2022.
- 15) Lamontagne F, Fowler RA, Adhikari NK, Murthy S, Brett-Major DM, Jacobs M, et al. Public health evidence-based guidelines for supportive care of patients with Ebola virus disease. *Lancet*. 2018;391(10121):700–8.
- 16) Приказ МЗ Республики Казахстан «Об утверждении номенклатуры, правил заготовки, переработки, контроля качества, хранения, реализации крови, ее компонентов, а также правил переливания крови, ее компонентов» от 20 октября 2020 г. №ҚР ДСМ – 140/2020. Зарегистрирован в МЮ РК 22 октября 2020г. №21478.
- 17) Приказ МЗ Республики Казахстан «О внесении изменений и дополнений в некоторые приказы МЗ РК» от 02 августа 2022 г. ҚР ДСМ-73 МЮ РК от 03.08.2022 №29008.