

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:**

<b>Код МКБ</b>	<b>Наименование заболеваний и состояний</b>
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	- свежезамороженная 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:**

<b>A</b>	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (+) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
<b>B</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.
<b>C</b>	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.
<b>D</b>	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 особо опасное 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 трансмиссионным 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 двухволной лихорадкой, артритом, 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, *ferbis 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"> <li>● начальная стадия (1-5 й день)</li> <li>● стадия геморрагий (с 5-7-го дня болезни)</li> <li>● терминальная стадия</li> <li>● реконвалесценция</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● начальный лихорадочный (1–3-й день, период гиперемии), с последующим выздоровлением при одноволновой лихорадке;</li> <li>● период ремиссии со снижением температуры тела (до 1 суток);</li> <li>● период обострения (с 8-го дня, период венозного стаза), что соответствует двухволновой лихорадке, с последующим тяжелым течением.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● продромальный (редко)</li> <li>● начальный период (3-4 дня)</li> <li>● период апирексии (1-3 дня)</li> <li>● период разгара</li> <li>● реконвалесценция</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· лихорадочный (1–3-й день);</li> <li>· критический (4–8-й день);</li> <li>· выздоровления (с 8-го дня), что соответствует двухволновой лихорадке (первая волна лихорадки, период апирексии, второй кратковременный подъем температуры).</li> </ul>
Степень тяжести	<ul style="list-style-type: none"> <li>● легкая</li> <li>● среднетяжелая</li> <li>● тяжелая</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● легкая</li> <li>● среднетяжелая</li> <li>● тяжелая</li> <li>● молниеносная</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● легкая</li> <li>● среднетяжелая</li> <li>● тяжелая</li> </ul>	
Осложнения	<ul style="list-style-type: none"> <li>● инфекционно-токсический шок</li> <li>● геморрагический шок</li> <li>● гиповолемический шок</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· инфекционно-токсический шок;</li> <li>· геморрагический шок.</li> <li>● ОПН с развитием уремической комы (отек головного мозга, потеря сознания) и токсического энцефалита;</li> <li>● печеночная кома;</li> <li>● сердечно-сосудистая недостаточность (миокардит).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● инфекционно-токсический шок (при геморрагической лихорадке денге);</li> <li>● пневмония</li> <li>● энцефалит</li> <li>● менингит</li> <li>● психоз</li> <li>● полиневрит</li> </ul>	

**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°C, сильная головная боль, резкая слабость, снижение аппетита, боли в горле, сухой кашель, боли в груди колющего характера, артрит, 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"> <li>● температура без озноба;</li> <li>● сухость слизистой оболочки глотки, ощущение «веревки в горле»</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● температура с ознобом;</li> <li>● характерные генерализованные мышечные и суставные боли (особенно в поясничной области);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● температура с ознобом;</li> <li>● диареи нет;</li> <li>● боли в мышцах и спины и конечностей;</li> <li>● светобоязнь и слезотечение;</li> <li>● бессонница;</li> <li>● желтушность кожи,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● температура с ознобом;</li> <li>● боль в глазных яблоках</li> <li>● светобоязнь</li> <li>● боли в крупных суставах (скованность движений);</li> <li>● бред, потеря сознания (при тяжелом течении)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● температура с ознобом;</li> <li>● артрит, миалгия редко</li> <li>● в тяжелых случаях быстро развивается пристрессовая</li> </ul>

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

## 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/шоковая 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"> <li>● острое начало, лихорадка, интоксикация;</li> <li>● 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;</li> <li>● характерны тяжелые геморрагические проявления.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● на 5-7 день заболевания у половины больных появляется пятнисто-папулезная сыпь;</li> <li>● характерны тяжелые геморрагические проявления.</li> </ul>	<p>Выделяют 2 клинические формы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• одноволновая лихорадка, заканчивающаяся выздоровлением;</li> <li>• двухволновая лихорадка, с шоком и геморрагически м синдромом, с летальностью 20 – 60%.</li> </ul> <p>● острое начало без продромальных явлений;</p> <p>● высокая лихорадка развивается уже в течение 1-х суток;</p> <p>● обычно температура тела снижается до нормальных значений к исходу 3-х суток, но при тяжелом течении лихорадка может длиться 8-10 сут;</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● острое начало болезни с ознобом;</li> <li>● лихорадка длится 5-9 дней. Типична двугорбая «седловидная» температурная кривая (первая волна лихорадки 2–4 дня, период апиремии 1–3 дня и повторное повышение температуры на 1–3 дня), лихорадка может быть и в виде одной волны;</li> <li>● на 4-6 день болезни появляется сыпь на груди, внутренней поверхности плеч, быстро распространяется на остальные части туловища и конечностей;</li> <li>● геморрагические</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● острое начало болезни с повышения температуры тела до 39-40С, сильного озноба;</li> <li>● на 3-5 дни болезни появляется кореподобная пятнисто-папулезная или скарлатиноподобная сыпь на туловище, затем – на конечностях и лице;</li> <li>● через 2-7 дней температура тела часто снижается до нормального или пониженного уровня, проявления болезни могут регрессировать, наступает выздоровление;</li> <li>● при тяжелом течении состояние ухудшается;</li> <li>● во время падения температуры (между 3 и 7-м днем болезни) появляются признаки нарушения кровообращения (шок);</li> <li>● на 5-6 день возникает</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 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;</li> <li>● однако уже через несколько часов вновь происходит резкое ухудшение состояния, температура тела быстро повышается.</li> </ul> <p>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;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● при благоприятном течении заболевания с 8-9-х суток общее состояние</li> </ul>	<p>кий синдром/шок отсутствуют.</p> <p>геморрагический синдром;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● больной может умереть в течение 12-24 ч или быстро выздоравливает после соответствующих противошоковых мероприятий.</li> </ul>
--	--	--	---

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

## 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 <b>после</b> 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, И,</i> как минимум, одно из следующих проявлений:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- наличие IgM-антител к вирусу желтой лихорадки при отсутствии иммунизации против ЖЛ в 30-дневный период до начала заболевания;</li> <li>- эпидемиологическая связь с подтвержденным случаем или вспышкой в течение последнего месяца</li> </ul>	<p><i>Заболевание, соответствующее предположению и/или вероятному случаю, И</i> как минимум, одно из следующих проявлений:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- отрицательные результаты дифференциальной реакции нейтрализации в отношении флавивирусов в эндемичных районах экспозиции:</li> <li>- 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</li> <li>- выявление генома вируса желтой лихорадки в пробе крови или других органов методом ПЦР</li> <li>- выявление антигена желтой лихорадки в печени или других органах иммуногистохимическим методом</li> <li>- Выделение вируса желтой лихорадки</li> </ul>

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

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

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

					<ul style="list-style-type: none"> <li>● одышка;</li> <li>● кожа холодная, влажная, нарастает цианоз; на 5-6 день кровавая рвота, мелена, судороги.</li> </ul>
Период реконвалесценции <i>(через 2 недели от начала болезни до 2-3 месяцев)</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• снижение массы тела;</li> <li>• астенизация;</li> <li>• анорексия.</li> </ul> <p>-</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● у некоторых больных может развиться облысение;</li> <li>● возможны рецидивы болезни, связанные с длительной персистенцией вируса (до 3-4 месяцев).</li> </ul>			
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 двуххволновом течении достигает от 20% до 60%.	прогноз благоприятный, крайне редко возможно развитие комы.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● летальность без лечения – 50%, на фоне лечения – 1%;</li> <li>● летальный исход может наступить на 4–5 день;</li> <li>● критическим, определяющим прогноз является период апиремии, следующий за первой лихорадочной волной.</li> </ul>

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 (твердофазный 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 выраженное изменения): лейкопения, лимфопения, анэозинофилия; тромбоцитопения;
- **общий анализ мочи:** протеинурия, альбуминурия, микрогематурия, цилиндропатия, гематурия (период разгар);
- **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 PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH, бикарбонатов, лактата** проводится госпитализированным пациентам с признаками ОДН (и при SpO<sub>2</sub> менее 90% по данным пульсоксиметрии без кислородной поддержки).

**Бактериологические методы исследования:**

- **посев крови на стерильность и гемокульттуру** (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 неинактивированных 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**

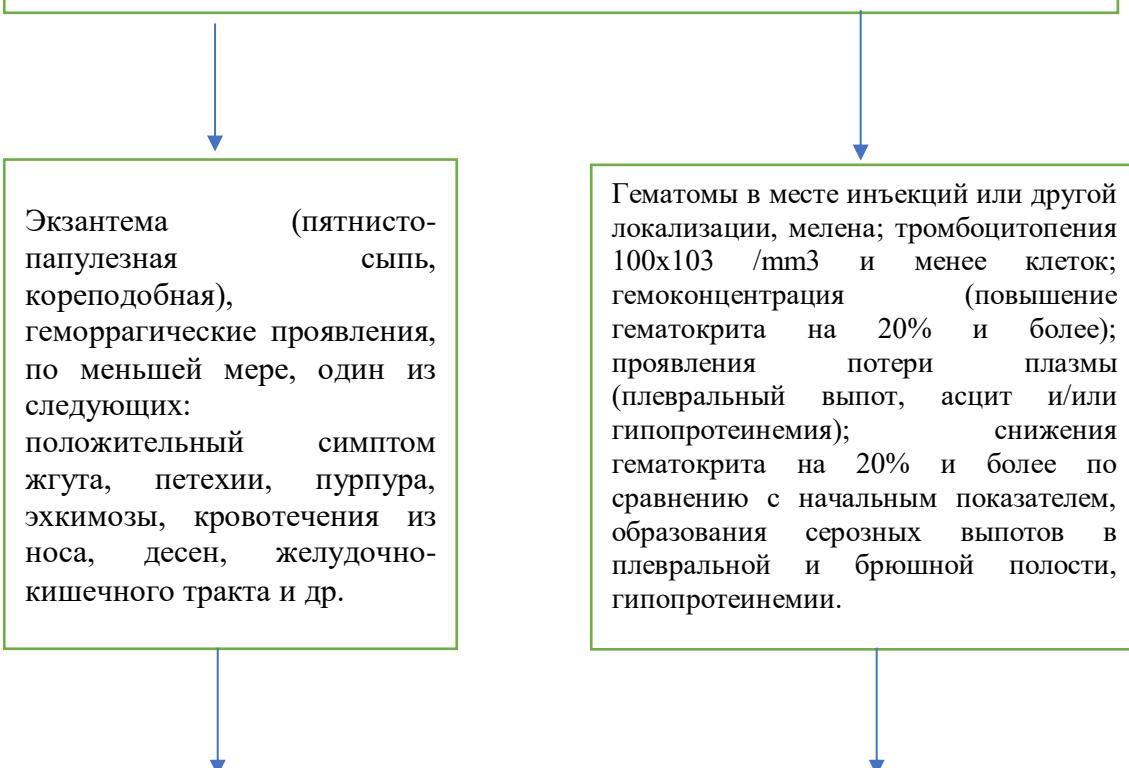
- **рентгенография органов грудной клетки:** наличие горизонтального уровня жидкости или сгустков в полости плевры (при гемотораксе);
- **УЗИ органов брюшной полости:** гепатомегалия, возможно наличие свободной жидкости (при гемоперитонеуме);
- **КТ головного мозга:** наличие очагов кровоизлияния (при 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 перitonит, гемоторакс, гемоперитонеум);
- **консультация гинеколога** (при беременности, метrorрагии);
- **консультация клинического фармаколога** (для рационального подбора лекарственных средств с учетом их взаимодействия);
- **консультация гематолога** (при изменениях в гемограмме).

## **2) Алгоритм диагностики**

Высокая температура тела (39-40°C) последние 2-5 дней, слабость, головная боль, ретроорбитальная боль, миалгии, артраптогии.



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.	Микроскопическими 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-

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

**Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации [15]:**

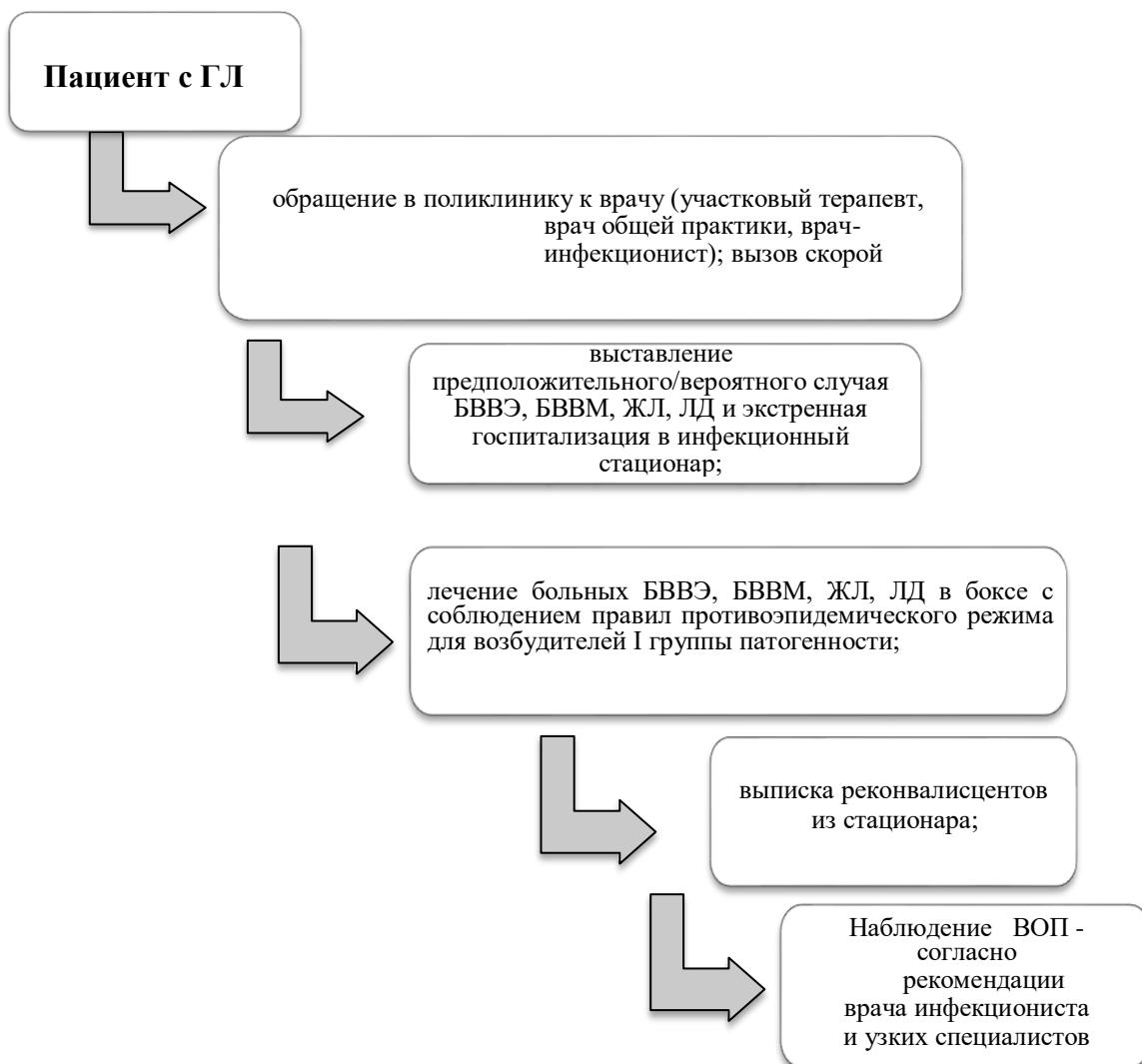
1) показания для плановой госпитализации – не предусмотрена

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, жидким стуле) настоятельно рекомендуется обильное питье в виде энтерального восполнения жидкости с целью дезинтоксикации, коррекции гемоконцентрации и увлажнения слизистых оболочек.

2) При температуре тела выше 38<sup>0</sup>C 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, ибuproфен 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 38<sup>0</sup>C 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, ибuproфен 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 38<sup>0</sup>C 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, ибuproфен 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, сукцинилированный желатин).

**Заместительная терапия:**

**при гипопротеинемии:**

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

**при гипокоагуляции:**

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

**Гемостатическая терапия:**

- аминокапроновая кислота 5% раствор 100 мл/5 г, вводят со скоростью 50-60 капель в минуту из расчета 1 мл 5% раствора аминокапроновой 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 (продолжающееся кровотечение 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 объёма 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 сукцинилированного желатина в дозе не более 15-20 мл/кг в сутки,
- противопоказаны препараты декстраны и декстразы.

### **Компоненты крови [1, 16, 17]:**

- Переливание **тромбоцитов** осуществляется при продолжающемся коагулопатическом кровотечении, сопровождающемся дефицитом факторов коагуляционного гемостаза при количестве тромбоцитов менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ .
- 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 гипофибриногенемии (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
- эpineфрин (адреналин) в дозе 2–10 мкг/мин. в/в
- норэpineфрин (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-claveуланат 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	A
	Электролиты	в/в, капельно	A
Анальгетики-антипиретики другие. Анилиды.	Парацетамол	500–1000 мг внутрь	B

- 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	B
	Криопреципитат	1ЕД/кг, в/в (струйно, капельно)	B
	Концентрат тромбоцитов	Дозировка подбирается индивидуально	B
	Донорские эритроциты	Дозировка подбирается индивидуально	B
Препараты плазмы крови и плазмозамещающие	Альбумин	20%–200-300 мл, в/в	C

препараты		(струйно, капельно)	
	Сукцинилированный желатин	не более 15-20 мл/кг в сутки,	C
Ингибиторы фибринолиза	Транексамовая кислота	10-20 мг/кг	C
	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.	C
Витамин К и другие гемостатики	Менадион	1% - 3 мл, 2 раза в сутки в/м, в/в	C
Пенициллины широкого спектра действия	Амоксициллин-клавуланат	500 мг 2-3 раза/сут, внутрь, 7-10 дней	B
Цефалоспорины 3-го поколения	Цефтриаксон	1,0 г х 1-2 раза/сут., в/м, в/в, 10 дней.	B
	Цефиксим	200 мг 2 раза/сут, внутрь, 7-10 дней	B
	Цефотаксим	3-8 г/сут в 2-3 введения, в/м, в/в, 14-21 дней	B
	Цефтазидим	2-4 г/сут в 2 введения, в/м, в/в, 14 дней.	B
	Ципрофлоксацин	250-750 мг 2 раза/сут, внутрь, 7-10 дней	B

Адренергетики и допаминомиметики	Добутамин	2,5-10 МГ/КГ/МИН, в/в	C
	Эpineфрин	2– 10 мкг/мин. в/в	C
	Норэpineфрин	0,1-0,3 мкг/кг/мин,в/ в	B
	Допамин	1-5 мкг/кг/мин в/в	C
Блокаторы гистаминовых H2-рецепторов	Фамотидин	40 мг внутрь, в/в	C
Ингибитор протонных насосов	Омепразол	40 мг 1 раз в день, внутрь	C
Кортикоиды для системного использования. Глюкокортикоиды.	Преднизолон	5-10 мг/кг, в/в	C
Диуретики, «петлевые» диуретики.	Фуросемид	20-40 мг (2-4 мл), в/в	C

**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 Равиля Айтмагамбетовна – доктор медицинских наук,

РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», профессор кафедры инфекционных и тропических болезней.

2. Дмитровский Андрей Михайлович - доктор медицинских наук, Национальный научный центр особо опасных инфекций имени Масгута Айкимбаева, главный научный сотрудник.

3. Кошерова 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.Яссаяи.

**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 pocet 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: Практ. руководство /С.Амиреев, А.М.Толемисова, Т.А.Муминов, Ю.В.Лобзин, В.П.Сергиеv, 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. / M.P. Bauer, A. Timen, A.C.T.M. 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.