

Некоммерческое партнерство
«Национальное научное общество инфекционистов»

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

КРЫМСКАЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА (ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ КОНГО) У ВЗРОСЛЫХ

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

2014

**«Крымская геморрагическая лихорадка (вызванная вирусом Конго) у взрослых»
Клинические рекомендации**

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

Члены Профильной комиссии:

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

(Псковская область), Симакова А.И. (Приморский край), Ситников И.Г. (г. Ярославль), Слепцова С.С. (Республика Саха (Якутия), Суздальцев А.А. (Самарская область), Таланова Н.М. (Костромская область), Тихомолова Е.Г. (Кировская область), Тихонова Е.П. (Красноярский край), Тихонова Н.Н. (Республика Саха (Якутия), Томилка Г.С. (Хабаровский край), Трагира И.Н. (Брянская область), Тхакушинова Н.Х. (Краснодарский край), Федорищев В.В. (Ямало-Ненецкий автономный округ), Фомина Т.В. (Курганская область), Хабудаев В.А. (Иркутская область), Чернова Т.Ф. (Пензенская область), Чесноков А.Т. (Липецкая область), Шевченко В.В. (Алтайский край), Шипилов М.В. (Смоленская область), Шошин А.А. (Ярославская область), Штундер И.П. (Калужская область), Эсауленко Е.В. (г. Санкт-Петербург), Ющук Н.Д. (г. Москва), Якушева Г.М. (Сахалинская область).

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

Члены Правления Некоммерческого партнерства «Национальное научное общество инфекционистов»:

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

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

Предисловие

Разработан:	ФГУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, ГБОУ ВПО Ставропольский государственный медицинский университет МЗ РФ, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет», МАОУ ВПО «КММИВСО», ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» министерства здравоохранения Краснодарского края, ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России
Внесен:	ФГУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, ГБОУ ВПО Ставропольский государственный медицинский университет МЗ РФ, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет», МАОУ ВПО «КММИВСО», ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» министерства здравоохранения Краснодарского края
Принят и введен в действие:	Утвержден на заседании Пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30 октября 2014 года
Введен впервые:	2015 г.
Отредактирован:	

Код протокола

91500	11	A98	01	-	2014	

91500	Код отрасли здравоохранения по ОКОНХ
11	Группа нормативных документов в системе стандартизации в отрасли, согласно «Основным положениям стандартизации здравоохранения»
A98	Код класса протокола для нозологических форм (синдромов) принимает значение от A00.0 до Z99.9 (соответственно четырехзначной рубрикации МКБ-10), а для клинических ситуаций — в порядке их классифицирования
01	Порядковый номер варианта протокола принимает значение от 01 до 99
2014	Год утверждения протокола принимает значения 20XX

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

Содержание

1	Область применения	8
2	Нормативные ссылки	8
3	Термины, определения и сокращения	9
4	Общие положения	13
4.1	Определение	17
4.2	Этиология	17
4.3	Эпидемиология	18
4.4	Основные сведения о патогенезе КГЛ	20
4.5	Классификация и клинические проявления	22
4.6	Диагностика	25
4.6.1	Клинико-диагностические лабораторные тесты	25
4.6.2	Специфические лабораторные методы	30
4.6.3	Дифференциальная диагностика КГЛ	32
4.7	Определение случая и критерии диагноза	33
4.8	Лечение	34
4.8.1	Противовирусная терапия	35
4.8.2	Синдромальная (поддерживающая) терапия КГЛ	37
4.9	Реабилитация	41
4.10	Общие подходы к профилактике	42
4.11	Организация оказания медицинской помощи больным ККГЛ	43
5	Характеристика требований	44
5.1	Модель пациента (вид медицинской помощи: первичная доврачебная медико-санитарная помощь)	44
5.1.1	Критерии и признаки определяющие модель пациента	44
5.1.2	Требования к диагностике в амбулаторных условиях	45
5.1.3	Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения диагностических мероприятий	45
5.1.4	Требование к лечению в амбулаторных условиях	47
5.1.5	Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи в амбулаторных условиях	47
5.1.6	Характеристика алгоритмов и особенностей применения лекарственных средств в амбулаторных условиях	47
5.1.7	Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия протокола	47
5.2	Модель пациента (вид медицинской помощи: первичная врачебная медико-санитарная помощь, первичная специализированная медико-санитарная помощь)	47
5.2.1	Критерии и признаки определяющие модель пациента	48
5.2.2	Требования к диагностике в амбулаторных условиях	48
5.2.3	Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения диагностических мероприятий	49
5.2.4	Требования к лечению в амбулаторных условиях	50
5.2.5	Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи в амбулаторных условиях	50
5.2.6	Характеристика алгоритмов и особенностей применения лекарственных средств в амбулаторных условиях	50
5.2.7	Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия протокола	50
5.3	Модель пациента (вид медицинской помощи: специализированная	51

	медицинская помощь)	
5.3.1	Критерии и признаки определяющие модель пациента	51
5.3.2	Требования к диагностике в стационарных условиях	51
5.3.3	Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения диагностических мероприятий	56
5.3.4	Требования к лечению в условиях стационара	60
5.3.5	Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи в стационарных условиях	60
5.3.6	Требование к лекарственной помощи в стационарных условиях	60
5.3.7	Характеристика алгоритмов и особенностей применения лекарственных средств в стационарных условиях	68
5.3.8	Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации	68
5.3.9	Требования к диетическим назначениям и ограничениям	68
5.3.10	Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам	68
5.3.11	Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия протокола	68
5.3.12	Возможные исходы и их характеристика	69
6	Графическое, схематическое представления протокола лечения больных	70
7	Мониторинг протокола лечения больных	71
8	Экспертиза проекта протокола лечения больных	71
9	Приложения	71
10	Библиография	72

Введение

Клинические рекомендации (протокол лечения) «Крымская геморрагическая лихорадка (вызванная вирусом Конго) у взрослых» разработаны:

Фамилии, имена, отчества разработчиков	Место работы с указанием занимаемой должности, ученой степени и звания	Адрес места работы с указанием почтового индекса	Рабочий телефон с указанием кода города
Малеев Виктор Васильевич	Заместитель директора института по научно-клинической работе, Руководитель клинического отделения инфекционной патологии взрослых ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН	111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а	+7(495)672-11-29
Санникова Ирина Викторовна	ГБОУ ВПО Ставропольский государственный медицинский университет МЗ РФ, профессор кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии с курсом ДПО, доктор медицинских наук	355017, Ставропольский край, Ставрополь, улица Серова 519	+7(8652)24-19-86
Пасечников Виктор Дмитриевич	ГБОУ ВПО Ставропольский государственный медицинский университет МЗ РФ, заведующий кафедрой терапии с курсом диетологии, доктор медицинских наук, профессор	355017, Ставропольский край, Ставрополь, ул. Балакирева, 5	+7(8652)71-60-35
Первушин Юрий Владиславович	ГБОУ ВПО Ставропольский государственный медицинский университет МЗ РФ, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом бактериологии, кандидат медицинских наук	355017, Ставропольский край, Ставрополь, улица Ленина, 417, лабораторный корпус МУЗ «3-я городская клиническая больница»	+7(8652)56-42-19
Титоренко Марина Владимировна	ГБОУ ВПО Ставропольский государственный медицинский университет МЗ РФ, к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии с курсом ДПО	355017, Ставропольский край, Ставрополь, улица Серова 519	+7(8652)24-19-86
Обедин Александр Николаевич	ГБОУ ВПО Ставропольский государственный медицинский университет МЗ РФ, д.м.н.,	355017, Ставропольский край, Ставрополь,	+7(8652)72-43-13

	доцент кафедры анестезиологии, реанимации и скорой неотложной помощи	ул. Тухачевского 17, ГБУЗ ГКБ СМП, отделение анестезиологии и реанимации № 1	
Городин Владимир Николаевич	Главный врач ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Минздрава Краснодарского края, заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и микробиологии МАОУ ВПО «Краснодарский муниципальный медицинский институт высшего сестринского образования», доктор медицинских наук	350015, г. Краснодар, ул. Седина, 204,	+7(861)255-29-97
Ковалевич Надежда Игоревна	ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, заведующая отделом консультационно-профилактической работы, кандидат медицинских наук	355035, Ставропольский край, г. Ставрополь, ул. Советская, д. 13-15	+7(8652)26-03-12
Сологуб Тамара Васильевна	Заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУ «НИИ Гриппа» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор	197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова 15/17	+7(812)499-15-85
Цветков Валерий Владимирович	Научный сотрудник ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России	197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова 15/17	+7(812)499-15-85
Шестакова Ирина Викторовна	Главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава РФ, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО "МГМСУ им. А.И. Евдокимова" Минздрава России	105275, г. Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, корп. АБК	+7(495)365-60-39

1. Область применения

Клинические рекомендации (протокол лечения) «Крымская геморрагическая лихорадка (вызванная вирусом Конго) у взрослых» предназначены для применения в медицинских организациях Российской Федерации.

2. Нормативные ссылки

В Протоколе использованы ссылки на следующие документы:

1. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1/3.2.3146-13 "Общие требования по профилактике инфекционных и паразитарных болезней".

2. Методические указания МУ 3.1.3.2488-09 «Организация и проведение профилактических и противоэпидемических мероприятий против Крымской геморрагической лихорадки».

3. Методические указания МУ 3.1.3114/1-13 «Организация работы в очагах инфекционных и паразитарных болезней».

4. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.7.3148-13 "Профилактика Крымской геморрагической лихорадки".

5. Методические указания «Порядок организации и проведения лабораторной диагностики Крымской геморрагической лихорадки для лабораторий территориального, регионального и федерального уровней» МУК 4.2.3007-12.

6. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 27 июня 2012 г. N 36 г. Москва" Об усилении надзора за Крымской геморрагической лихорадкой и мерах по ее профилактике".

7. Методические указания МУ 3.4.1028-01 «Организация и проведение первичных противоэпидемических мероприятий в случае выявления больного (труппа), подозрительного на заболевание карантинными инфекциями, контагиозными вирусными геморрагическими лихорадками, малярией и инфекционными болезнями неясной этиологии, имеющими важное международное значение».

3. Термины, определения и сокращения

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

Клинические рекомендации (протокол лечения)	Нормативный документ системы стандартизации в здравоохранении, определяющий требования к выполнению медицинской помощи больному при определенном заболевании, с определенным синдромом или при определенной клинической ситуации.
Модель пациента	Сконструированное описание объекта (заболевание, синдром, клиническая ситуация), регламентирующее совокупность клинических или ситуационных характеристик, выполненное на основе оптимизации выбора переменных (осложнение, фаза, стадия заболевания) с учетом наибольшего их влияния на исход и значимых причинно-следственных связей, определяющее возможность и необходимость описания технологии оказания медицинской помощи.
Нозологическая форма	Совокупность клинических, лабораторных и инструментальных диагностических признаков, позволяющих идентифицировать заболевание (отравление, травму, физиологическое состояние) и отнести его к группе состояний

	с общей этиологией и патогенезом, клиническими проявлениями, общими подходами к лечению и коррекции состояния.
Заболевание	Возникающее в связи с воздействием патогенных факторов нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма;
Основное заболевание	Заболевание, которое само по себе или в связи с осложнениями вызывает первоочередную необходимость оказания медицинской помощи в связи с наибольшей угрозой работоспособности, жизни и здоровью, либо приводит к инвалидности, либо становится причиной смерти.
Сопутствующее заболевание	Заболевание, которое не имеет причинно-следственной связи с основным заболеванием, уступает ему в степени необходимости оказания медицинской помощи, влияния на работоспособность, опасности для жизни и здоровья и не является причиной смерти.
Тяжесть заболевания или состояния	критерий, определяющий степень поражения органов и (или) систем организма человека либо нарушения их функций, обусловленные заболеванием или состоянием либо их осложнением.
Исходы заболеваний	Медицинские и биологические последствия заболевания.
Последствия (результаты)	Исходы заболеваний, социальные, экономические результаты применения медицинских технологий.
Осложнение заболевания	Присоединение к заболеванию синдрома нарушения физиологического процесса; - нарушение целостности органа или его стенки; - кровотечение; - развившаяся острая или хроническая недостаточность функции органа или системы органов.
Состояние	Изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и (или) физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи.
Клиническая ситуация	Случай, требующий регламентации медицинской помощи вне зависимости от заболевания или синдрома.
Синдром	Состояние, развивающееся как следствие заболевания и определяющееся совокупностью клинических, лабораторных, инструментальных диагностических признаков, позволяющих идентифицировать его и отнести к группе состояний с различной этиологией, но общим патогенезом, клиническими проявлениями, общими подходами к лечению, зависящих,

	вместе с тем, и от заболеваний, лежащих в основе синдрома.
Симптом	Любой признак болезни, доступный для определению независимо от метода, который для этого применялся
Пациент	Физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния.
Медицинское вмешательство	Выполняемые медицинским работником по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, исследовательскую, диагностическую, лечебную, реабилитационную направленность виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности;
Медицинская услуга	Медицинское вмешательство или комплекс медицинских вмешательств, направленных на профилактику, диагностику и лечение заболеваний, медицинскую реабилитацию и имеющих самостоятельное законченное значение;
Качество медицинской помощи	Совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата.
Физиологический процесс	Взаимосвязанная совокупная деятельность различных клеток, тканей, органов или систем органов (совокупность функций), направленная на удовлетворение жизненно важной потребности всего организма.
Функция органа, ткани, клетки или группы клеток	Составляющее физиологический процесс свойство, реализующее специфическое для соответствующей структурной единицы организма действие.
Формулярные статьи на лекарственные препараты	Фрагмент протоколов лечения, содержащий сведения о применяемых при определенном заболевании (синдроме) лекарственных препаратах, схемах, и особенностях их назначения.

В тексте документа используются следующие сокращения:

ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ОМС	Обязательное медицинское страхование граждан
МКБ-10	Международная классификация болезней, травм, и состояний, влияющих на здоровье 10-го пересмотра
ПМУ	Простая медицинская услуга

МЗ РФ	Министерство здравоохранения Российской Федерации
ОКОНХ	Общероссийский классификатор отраслей народного хозяйства
ФЗ	Федеральный закон
ГЛ	Геморрагическая лихорадка
ВГЛ	вирусные геморрагические лихорадки
КГЛ/ККГЛ	Крымская геморрагическая лихорадка/Крымская геморрагическая лихорадка (вызванная вирусом Конго)
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ВСК	время свертывания крови по Ли-Уайту
ВСБ	водно-солевой баланс
ГС	геморрагический синдром
ИФА	иммуноферментный анализ
ДВС-синдром	синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ДЗЛА	давление заклинивания легочной артерии
ИС	инфузионная среда
КТ	концентрат тромбоцитов
Л	лейкоциты
Лф	лимфоциты
Тр	тромбоциты
Эр	эритроциты
ЭМ	эритроцитарная масса
ОЦК	объем циркулирующей крови
ОТ-ПЦР	полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией
ОРДС	острый респираторный дистресс-синдром
ПТИ	протромбиновый индекс
ПВ	протромбиновое время
ТВ	Тромбиновое время

Фг	фибриноген
ПОН	полиорганная недостаточность
РКФМ	растворимые комплексы фибрина мономерного
ССВО	синдром системного воспалительного ответа
СЗП	свежезамороженная плазма
ТАП	тканевой активатор плазминогена
ЦПЭ	цитопатический эффект
ЦВД	центральное венозное давление
IgM	иммуноглобулины класса М
IgG	иммуноглобулины класса G

4. Общие положения

Клинические рекомендации (протокол лечения) «Крымская геморрагическая лихорадка (вызванная вирусом Конго) у взрослых» разработан для решения следующих задач:

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

Область распространения настоящих рекомендаций (протоколов лечения) — медицинские организации вне зависимости от их форм собственности.

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE, Clinicalkey ELSEVIER, электронную библиотеку (www.elibrary.ru). Глубина поиска составляла 10 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Таблица 1

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

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

Методы, использованные для анализа доказательств

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

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в

ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

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

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

Таблицы доказательств

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Таблица 2

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

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

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points — GPPs)

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

Экономический анализ

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

клинической практике.

Метод валидации рекомендаций

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

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

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

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

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

Консультация и экспертная оценка

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

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

Рабочая группа

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

Основные рекомендации

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

изложении текста рекомендаций.

Ведение клинических рекомендаций (протокола)

Осуществляется ГБОУ ВПО Ставропольский государственный медицинский университет МЗ РФ.

Система ведения предусматривает взаимодействие ГБОУ ВПО Ставропольский государственный медицинский университет МЗ РФ со всеми заинтересованными организациями.

4.1 Определение

Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ) (Crimean haemorrhagic fever) - арбовирусная трансмиссивная природно-очаговая инфекционная болезнь, вызываемая вирусом Крымской-Конго геморрагической лихорадки (вирус ККГЛ).

В соответствии с МКБ 10-го пересмотра Крымская геморрагическая лихорадка (вызванная вирусом Конго) кодируется A98.0.

4.2 Этиология

Возбудителем инфекции является РНК-содержащий вирус Конго-крымской геморрагической лихорадки (ККГЛ), относящийся к семейству Bunyaviridae рода Nairovirus. В соответствии с принятой в Российской Федерации классификацией патогенных для человека микроорганизмов он относится ко II группе патогенности (опасности). Двойное название - Конго-Крым, вирус получил вследствие обнаружения аналогичного по антигенному составу штамма в крови больных в Крыму (М. П. Чумаков, 1945) и заболевшего конголезца (1956).

Вирус ККГЛ малоустойчив в окружающей среде. При кипячении инактивируется моментально, при температуре 60 °С разрушается в течение 30 мин. Лиофилизированная культура сохраняется до двух лет. Вирус чувствителен к ультрафиолетовому облучению. По отношению к дезинфицирующим веществам обладает обычной для вирусов чувствительностью. Наиболее чувствительны к вирусу клетки почек эмбриона свиней, сирийских хомячков и обезьян.

Вирус ККГЛ имеет сферическую форму (диаметр вириона 80-120 нм) и внешнюю липопротеидную оболочку. РНК вируса сегментирована и состоит из малого (S), среднего (M) и большого (L) сегментов, кодирующих нуклеокапсидный белок (N), оболочечные гликопротеины (G1 и G2) и белки полимеразного комплекса соответственно. Малый и большой сегменты РНК высоко консервативны, и их нуклеотидные последовательности используются как для разработки тест-систем, выявляющих РНК вируса ККГЛ в пробах

различного происхождения, так и для филогенетического анализа. Средний сегмент РНК вариабелен, даже в одной генетической группе наблюдаются значительные различия в нуклеотидной последовательности у различных штаммов вируса ККГЛ.

4.3 Эпидемиология

Природный очаг КГЛ существует благодаря функционированию паразитарной системы возбудителя вируса ККГЛ в определенных ландшафтно-географических зонах. Паразитарная система природного очага КГЛ относится к сложным системам трехчленного типа (возбудитель - переносчик - организм теплокровного животного) и является замкнутой, так как передача осуществляется от одного теплокровного животного к другому трансмиссивным путем без нахождения вируса во внешней среде. В естественной циркуляции вируса данная система является биологическим тупиком.

Крымская геморрагическая лихорадка приурочена к степным, полупустынным и лесостепным ландшафтам Юга России (Республика Калмыкия, Республика Дагестан, Республика Ингушетия, Карачаево-Черкесская и Кабардино-Балкарская республики, Краснодарский и Ставропольский края, Ростовская, Волгоградская и Астраханская области).

ККГЛ является эндемической в Африке, на Балканах, на Ближнем Востоке и в азиатских странах к югу от 50-й параллели северной широты (географической границы распространенности клеща, являющегося основным переносчиком).

Вирус ККГЛ выделен по крайней мере от 27 видов клещей, главным образом иксодовых.

Основное значение в качестве резервуара и переносчика вируса в европейской части России имеет клещ *H. marginatum*, который сохраняет вирус пожизненно. Вирус ККГЛ выделен также от клещей *Hyalomma anatolicum*, *Dermacentor marginatus*, *Rhipicephalus rossicus*, *Rhipicephalus bursa*, *Voophilus annulatus*, *Ixodes ricinus* и др. В пустынных и полупустынных ландшафтных зонах Таджикистана роль переносчика и резервуара принадлежит клещам *H. anatolicum* и *H. detritum*, в Узбекистане и Туркмении – *H. asiaticum*.

Основными прокормителями имаго клещей в хозяйственных условиях (личные подворья и т.п.) является крупный и мелкий рогатый скот, а также зайцы, ежи, а преимагинальных фаз клещей - птицы семейства врановых (грачи, вороны, сороки) и куриных (куропатки, индейки). Эти птицы и животные способствуют широкому распространению переносчиков на значительные расстояния.

Вирус ККГЛ выделен от коз, крупного рогатого скота, овец, зайцев, дикообразов, ежей, играющих существенную роль в экологии вируса. У инфицированных животных развивается выраженная виремия продолжительностью до одной недели, но клинические

проявления инфекции крайне редки. Таким образом, природная очаговость ККГЛ обеспечивается засушливым климатом, среднегодовой высокой температурой, необходимой для репродукции вирусов в клещах, наличием определенных видов клещей и позвоночных для экологической циркуляции вируса.

Источником инфекции для человека являются клещи, домашние животные, дикие мелкие млекопитающие, а также больной человек. Передача вируса от человека осуществляется при контакте незащищенных кожных покровов и слизистых с биологическими жидкостями, содержащими вирус, в первую очередь с кровью.

Ведущим механизмом передачи вируса ККГЛ является трансмиссивный с реализацией инокуляционного (при укусе зараженными клещами) или контаминационного путей передачи возбудителя (табл. 3). Заражение человека может происходить и при контактном механизме передачи возбудителя КГЛ (при контакте с кровью и кровянистыми выделениями больного, при убое и разделке крупного и мелкого рогатого скота, снятии шкур и разделке туш зайцев и другие). Возможен аспирационный механизм заражения с воздушно-капельным и воздушно-пылевым путями передачи возбудителя при авариях в условиях лабораторий и при оказании помощи больным КГЛ с поражением легких.

В подавляющем большинстве случаев условием, способствующим заражению, является нахождение людей на энзоотичных по КГЛ территориях (трудовая деятельность, связанная с животноводством и сельскохозяйственными работами, охота, туризм, отдых на природе), поэтому отдельные случаи и групповые заболевания этой инфекцией регистрируются преимущественно в сельской местности.

Характерны весенне-летняя сезонность (апрель-август) и определенный профессиональный состав больных (пастухи, доярки, скотники, владельцы индивидуального поголовья, лица, занятые в забое скота, в полеводческих и других сельскохозяйственных работах).

Возможны внутри региональные перемещения зараженных лиц из одного административного субъекта в другой, а также дальние выносы инфекции на неэнзоотичную территорию больными в инкубационном периоде, либо лицами, которым ошибочно поставлен другой диагноз.

Таблица 3

Пути заражения и группы риска КГЛ

Пути заражения КГЛ	Группы риска
Основные	
<ul style="list-style-type: none"> • инокуляционный • контаминационный при раздавливании 	<ul style="list-style-type: none"> • чабаны, доярки, скотники, владельцы индивидуального поголовья, лица, занятые в

клеща <ul style="list-style-type: none"> • контактный (при контакте с кровью животных, убой и т.п.) • гемоконтактный (внутрибольничный) 	полевых работах <ul style="list-style-type: none"> • медицинские работники
Редкие	
<ul style="list-style-type: none"> • аспирационный: воздушно-капельный и воздушно-пылевой (возможен в лабораторных условиях, при оказании помощи больным с легочными кровотечениями) 	<ul style="list-style-type: none"> • работники лаборатории • медицинские работники
Возможные	
<ul style="list-style-type: none"> • вертикальная трансмиссия • грудное вскармливание • трансплантационный • гемотрансфузионный 	<ul style="list-style-type: none"> • дети • реципиенты препаратов крови

Общие эпидемиологические признаки, характерные для КГЛ:

1. Подъем заболеваемости среди людей отмечается в весенне-летний период.
2. Очаги инфекции приурочены к сельской местности со степным и полупустынным ландшафтом.
3. Среди заболевших преобладают профессиональные группы риска (чабаны, доярки, скотники, владельцы индивидуального поголовья, лица, занятые в полевых работах).
4. Ведущий механизм заражения людей является трансмиссивный при укусе клещами.
5. Передача вируса ККГЛ человеку гемоконтактным путем при уходе или оказании медицинской помощи больным КГЛ определяет возможность развития внутрибольничных очагов инфекции.

4.4 Основные сведения о патогенезе КГЛ

Вопросы патогенеза КГЛ остаются до конца не изученными. Все вирусы ГЛ обладают способностью к репликации в высоких титрах в макрофагах, в местах их внедрения в организм человека, обуславливая виремию и инфекционный процесс в лимфоидных органах и других тканях организма. Вирусы ГЛ не адаптированы к человеческому организму; их высокая вирулентность, возможно, связано с наличием в структуре вируса белков-антагонистов интерферона, которые супрессируют ответ человеческого интерферона, что обуславливает тяжелое течение инфекции. Вирулентность вирусов ГЛ увеличивает их способность внедряться и реплицироваться в различных клеточных типах. Основными клетками-мишенями прямого действия вирусов ГЛ являются эндотелиальные клетки, моноциты и гепатоциты. Высвобождение растворимых факторов из вирус-инфицированных моноцитов и макрофагов, действующих как местно, так и системно. Высвобождение

хемокинов из вирус-инфицированных клеток обуславливает дополнительное привлечение макрофагов в места инфекции, что делает клетки-мишени доступными для последующей репликации вируса в них и последующего увеличения нарушений регуляции ответа хозяина. Вирусы ГЛ не инфицируют лимфоциты (Лф). Гибель Лф происходит посредством апоптоза, что является характерным проявлением ВГЛ, а также за счет прямого разрушительного действия медиаторов, продуцируемых инфицированными моноцитами, макрофагами. После накопления вируса возникает вирусемия, которая и обуславливает начальные клинические проявления инфекционного заболевания (лихорадка, интоксикация). Сосудистые расстройства в гипоталамической области определяют развитие вегетативных нарушений (брадикардия, гипотония). Предполагается, что развитие цитопенического синдрома при вирусной инфекции КГЛ связано со значительным снижением количества и функциональных свойств эритроцитов (Эр), тромбоцитов (Тр) и лейкоцитов (Л). Вирусы ГЛ, воздействуя на гемостатические и иммунокомпетентные клетки, запускают иммунный и воспалительный ответ организма. Нарушения гемостаза обусловлены либо прямым действием вируса на клетки, непосредственно участвующих в гемостазе (Тр и эндотелиальные клетки), либо иммунологически опосредованно воздействуя на свертывающую систему. Гемодинамические и коагуляционные расстройства при всех ВГЛ усиливаются за счет инфицирования вирусами гепатоцитов и кортикальных адреналовых клеток. Инфицирование гепатоцитов приводит к нарушению синтеза важных факторов свертывания. В то же время снижение синтеза альбумина гепатоцитами обуславливает снижение осмотического давления плазмы и развитие отека. Нарушение секреции стероидпродуцирующих ферментов адреналовыми клетками, инфицированными вирусами ГЛ, приводит к гипотензии и потере натрия с последующим развитием гиповолемии. Повреждение гепатоцитов вирусом ККГЛ может проявляться развитием некрозов печеночных клеток и соответственно печеночной недостаточностью той или иной степени выраженности. Развивающиеся гемостазиологические нарушения определяют клинические проявления основного синдрома ВГЛ – геморрагического. В последующем каскад патологических реакций, обусловленный развитием параллельно идущих и взаимосвязанных нарушений со стороны гемостаза и иммунной системы приводит к развитию ДВС-синдром и полиорганной недостаточности. Одной из причин развития цитопенического синдрома при ВГЛ и КГЛ, в частности, является приобретенный гемофагоцитарный синдром (ГФС), который относится к «вирус-ассоциированным ГФС», имеющим отличительные признаки самостоятельного клинического синдрома.

Таким образом, основные проявления болезни обусловлены развитием воспалительного ответа зараженного организма и гемостазиологическими нарушениями,

являющихся взаимосвязанными и взаимообусловленными (Рисунок 1, п. 6).

4.5 Классификация и клинические проявления

Общепринятой клинической классификации КГЛ нет. Наиболее удобной в клинической практике является клиническая классификация КГЛ, предложенная Лещинской Е.В. (1967):

I. КГЛ с геморрагическим синдромом:

- тяжелая форма:
 - а/ без полостных кровотечений;
 - б/ с полостными кровотечениями.
- среднетяжелая форма:
 - а/ без полостных кровотечений;
 - б/ с полостными кровотечениями.
- Легкая форма.

II. КГЛ без геморрагического синдрома:

- а/ среднетяжелая форма;
- б/ легкая форма.

По мнению В.Н. Лазарева (1977) целесообразно выделение инаппарантной (субклинической) формы заболевания. Диагностика данной клинической формы возможна при активном наблюдении и обследовании пациентов, обратившихся по поводу укуса клеща, а также контактных лиц из групп риска. Больные КГЛ легкими формами без ГС, как правило, остаются не выявленными, так как не обращаются за медицинской помощью, либо наблюдаются с ошибочными диагнозами.

Типичное течение инфекции ККГЛ имеет 4 отчетливо выраженные фазы: инкубацию, предгеморрагический период, геморрагический период и период выздоровления (Рисунок 2, п. 6).

Инкубационный период составляет от 1 до 14 дней, в среднем - 4-6. Начало КГЛ острое с высокой лихорадки и проявлениями общеинфекционного синдрома. Продром не характерен. Больные указывают дату и нередко час заболевания. Лихорадка продолжается от 1 до 12 дней, в среднем 7-8 дней. В большинстве случаев характерно резкое снижение температуры (так называемый «врез» температурной кривой) до нормальных или субфебрильных значений на 3-5 день болезни с последующим развитием второй лихорадочной волны в пределах фебрильных или субфебрильных значений. Вторая волна лихорадки более короткая до 3-5 дней. В периоде начальных проявлений заболевания до развития геморрагических проявлений больные отмечают выраженную головную боль, резкую слабость, тошноту, рвоту, отсутствие аппетита, нарушение сна, ломоту в теле,

мышечные боли. Возможны жидкий стул без патологических примесей в течение 2-3 дней и боли в животе. У части больных возможны боли в горле, кашель непродуктивного характера продолжительностью до 2-3 дней.

Внешний вид больного характеризуется гиперемией и одутловатостью лица, гиперемией верхней части шеи и плечевого пояса (симптом капюшона). Отмечается инъекция сосудов склер, умеренная гиперемия зева. Характерно отсутствие первичного аффекта в области укуса клеща и регионарного лимфаденита. В этот период можно выявить первые проявления поражения эндотелия сосудов в виде положительных симптомов щипка, жгута, манжеты, формирования постинъекционных гематом. Выявление данных проявлений возможно при тщательных неоднократных клинических осмотрах пациента в динамике заболевания.

При отсутствии эпидемиологической настороженности или в случаях спорадической заболеваемости именно первые дни болезни являются наиболее сложными в диагностике КГЛ. Ошибочными диагнозами в данных случаях являются ОРВИ, пневмония, энтеровирусная инфекция и др.

Развитие первых геморрагических проявлений в виде петехий на коже и слизистых, носовых кровотечений, кровотечений из десен как правило, совпадает с критическим снижением температуры до субфебрильных, нормальных или субнормальных значений и улучшением общего самочувствия больного. Длительность геморрагического периода заболевания в среднем составляет 3-5 дней. Общая продолжительность заболевания составляет 10 дней.

Тяжесть состояния больных определяется проявлениями общеинфекционного синдрома (выраженность лихорадки, слабость, головная боль, анорексия и т.д.) и геморрагическими симптомами, которые являются основным в оценке тяжести состояния и в прогнозировании исхода заболевания.

Наиболее характерные проявления ГС при КГЛ:

1. Геморрагическая сыпь на коже и слизистых в виде петехий с наиболее частой локализацией на верхних и нижних конечностях, в аксиллярных областях, в местах давления одеждой и реже - на боковых поверхностях туловища.
2. Гематомы в местах инъекций или спонтанные в других местах;
3. Кровоточивость десен или слизистых полости рта, носовые кровотечения;
4. Маточные, желудочно-кишечные, почечные, легочные кровотечения.

Интенсивность кровотечений может быть различной: от кратковременных и незначимых для изменений гемодинамики до обильных, профузных с развитием ДВС-

синдрома. Наиболее типичным у умерших от КГЛ людей являются обширные кровоизлияния в просвет желудка и кишечника, геморрагическая сыпь на коже и кровоизлияния в легких.

В разгар заболевания отмечается брадикардия (до 40 ударов в минуту), гипотония, приглушенность сердечных тонов. На ЭКГ отмечаются признаки миокардиодистрофии. Возможно развитие миокардита (нарушение ритма, проводимости, расширение границ сердца, глухость сердечных тонов, изменения на ЭКГ). В разгар геморрагических проявлений возможно развитие геморрагических бронхитов, бронхопневмоний, геморрагических плевритов. Развитие тяжелых поражений легких по типу острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) относится к тяжелым осложнениям КГЛ. В основе развития тяжелых поражений легких лежат выраженные микроциркуляторные расстройства и, возможно, непосредственное действие вируса на ткань легких. В разгар заболевания могут отмечаться тошнота, рвота, боли в животе. Развитие абдоминально-болевого синдрома нередко представляет значительные диагностические трудности с хирургической патологией и могут привести к ошибочному оперативному вмешательству. Болевой синдром при КГЛ может быть обусловлен кровоизлияниями в серозную оболочку кишечника или брыжейку вплоть до развития перитонита.

Увеличение печени характерно на 3-5 день болезни и сопровождается у части больных гипербилирубинемией, повышением активности АЛТ и АСТ от умеренных до высоких значений. Поражение печени с развитием печеночной недостаточности усугубляет картину ДВС-синдрома и является неблагоприятным прогностическим признаком. Значительно реже при КГЛ отмечается увеличение селезенки.

Почечная патология при КГЛ не является ведущей. Патологические изменения выражаются болями в пояснице, часто сильными, возможны положительный симптом Пастернацкого, олигурия, почечные кровотечения. Лабораторно – кратковременные протеинурия, микрогематурия, цилиндрурия. Проявления острой почечной недостаточности наблюдаются как компонент ПОН.

При КГЛ поражения ЦНС проявляются менингоэнцефалитической реакцией, менингизмом, нарушением сознания, появлением пирамидных знаков, обусловленных токсическим и сосудистым поражением коры и подкорки. Выраженные головные боли, вялость, сонливость отмечаются практически у всех больных. В развернутую фазу ГС могут быть кровоизлияния в головной мозг или субарахноидальные с соответствующей клинической симптоматикой.

В клинической картине КГЛ без ГС преобладают проявления общего инфекционного синдрома. Все симптомы заболевания соответствуют симптомам предгеморрагического

периода. Температурная кривая в большинстве случаев одноволновая, реже двухволновая. Несмотря на отсутствие ГС при лабораторном исследовании свертывающей системы может наблюдаться гипокоагуляция, свидетельствующая о готовности организма к кровотечениям.

Выздоровление больных КГЛ начинается спустя 3-4 недели после начала болезни. Восстановительный период протекает от 3 до 6-12 месяцев. У больных после выписки длительное время сохраняются слабость, выраженный астеновегетативный синдром, иногда поздние носовые кровотечения, головные боли, головокружения, боли в области сердца и т.д.

К основным осложнениям КГЛ относятся:

1. Геморрагический шок в период геморрагических проявлений.
2. Острый респираторный дистресс-синдром.
3. Полиорганная недостаточность.
4. Асептические инфильтраты и абсцессы мягких тканей в области гематом.
5. Острая постгеморрагическая анемия.

Более редкие осложнения КГЛ: миокардит, флебиты, нозокомиальная пневмония, "катетер-ассоциированная" инфекция. Массивные внутренние кровотечения и кровоизлияния во внутренние органы являются не осложнениями, а основными проявлениями заболевания.

4.6 Диагностика

Своевременная диагностика заболевания, прогнозирование ГС и адекватная терапия во многом определяют благоприятный исход заболевания. Лабораторная оценка клинических проявлений КГЛ проводится гематологическими, биохимическими, гемостазиологическими лабораторными тестами. Подтверждение диагноза осуществляется вирусологическими, серологическими и молекулярно-генетическими методами.

4.6.1 Клинико-диагностические лабораторные тесты

С целью оптимизации выполнения клинико-диагностических лабораторных исследований при КГЛ выбор лабораторных тестов и кратность их выполнения целесообразно определять в соответствии с периодами болезни (табл. 4). Проведение гематологических и коагуляционных тестов в режиме суточного мониторинга необходимо для прогнозирования возможного развития ГС, оценки степени его выраженности, а также с целью подбора соответствующих методов лечения.

Таблица 4

Перечень клинико-диагностических лабораторных исследований при КГЛ в соответствии с периодами болезни

Периоды заболевания	Лабораторные	Кратность выполнения
----------------------------	---------------------	-----------------------------

	исследования	
I. Предгеморрагический	определение группы крови и резус-фактора.	незамедлительно при поступлении
	развернутый анализ крови с обязательным подсчетом Тр	мониторинг 2 раза в сутки.
	определение агрегационной способности Тр	1-2 раза в сутки.
	общий анализ мочи	При поступлении
	билирубин фракции, АСТ, АЛТ, креатинин, мочевины, общий белок, альбумин, глюкоза	При поступлении
	ВСК; Фг, АЧТВ; ПВ (ПТИ), ТВ D-димер, РКФМ	При поступлении. Мониторинг с кратностью исследований (1-2 раза в сутки) определяется уровнем Тр и нарушением их агрегационной способности.
II. Геморрагический	развернутый анализ крови общий анализ мочи билирубин фракции, АСТ, АЛТ, креатинин, мочевины, общий белок, альбумин, глюкоза. Антитромбин III, Протеин С, Протеин S, ТАП, XIIa зависимый фибринолиз, ПДФ	мониторинг 2-3 раза в сутки в зависимости от выраженности ГС и ПОН
III. Выздоровления	развернутый анализ крови общий анализ мочи билирубин фракции, АСТ, АЛТ, креатинин	1 раз в 3 дня до стойкой нормализации показателей.

Лабораторная диагностика ДВС-синдрома

Для оценки состояния нарушений уровня гемостаза используется набор клинических и лабораторных тестов:

1. Тесты, характеризующие сосудистый компонент гемостаза

Установлено, что для КГЛ характерно, в первую очередь, нарушение сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Для оценки состояния сосудов при КГЛ могут быть использованы следующие пробы, доступные для выполнения в рутинной клинической практике медицинской сестрой:

- проба щипка; проба считается положительной при появлении петехий или кровоподтека в области щипка;
- проба жгута: проба считается положительной при появлении петехий более 10 в области очерченного круга ниже ямки локтевой вены на 1, 5-2 см после наложения манжеты на плечо с уровнем давления 80 мм рт. ст.

2. Тесты, характеризующие тромбоцитарный компонент гемостаза

Для оценки тромбоцитарного компонента гемостаза важнейшую роль играют правильно выполненный подсчет количества Тр и определение агрегационных функций Тр. Основным лабораторным показателем нарушения тромбоцитарно-сосудистого гемостаза при ДВС-синдроме является острое снижение в крови тромбоцитов Тр при одновременном повышении спонтанной агрегации. Тромбоцитопения рассматривается при уровне Тр $<150 \cdot 10^9/\text{л}$. Исследование агрегационных функций Тр при КГЛ относится к ранним прогностическим тестам развития гемокоагуляционных нарушений в период предгеморрагических проявлений при нормальном количестве Тр. Процессы агрегации изучают с помощью агрегометра, отражающего ход агрегации графически в виде кривой. В качестве стимулятора используют ристомицин, АДФ, коллаген и адреналин. Каждый из проагрегантов имеет свои закономерности изменения оптической плотности. Определение агрегации Тр с различными индукторами агрегации играет важнейшую роль в дифференциальной диагностике тромбоцитопатий. Установлено, что у подавляющего большинства больных КГЛ имеется нарушение морфологии (гигантские Тц и мегакариоциты) и значительное снижение агрегационной способности Тр. На ранних сроках от начала заболевания выявлено снижение агрегации Тр под действием адреналина, ристомицина, коллагена и АДФ. Механизм агрегации Тр под влиянием антибиотика ристоцетина существенно отличается от других индукторов, так как ристоцетин обеспечивает агрегацию путем ассоциации с гликопротеином 1b тромбоцитарной мембраны, активируя эту молекулу для связывания фактора Виллебранда (ФВ).

3. Тесты, используемые для оценки коагуляционного гемостаза

Для оценки гемокоагуляционных нарушений первоначально используют набор тестов, которые могут быть выполнены в лабораториях первичного звена. При необходимости эти исследования могут быть централизованы, но время доставки материала в центральную лабораторию не должно быть слишком длинным, а исследования должны быть начаты в течение 4 часов с момента забора крови.

К наиболее простому тесту, выполнение которого возможно у постели больного, относится, определение времени свертывания крови по Ли-Уайту (ВСК). Время свертывания крови по Ли-Уайту определяют как время, которое проходит от момента забора крови из сосуда до образования кровяного сгустка. Тест ВСК - неспецифический, нестандартизированный, но позволяет выявить грубые нарушения в системе свертывания крови, связанные с выраженным дефицитом одного или нескольких факторов свертывания. Прежде всего, это факторы, участвующие во внутреннем механизме образования протромбиназы (XII, XI, IX и VIII факторов), а также фибриногена.

Выполнение других тестов (проба Дьюка, Айви и Борхгревика) определения времени кровотечения из микрососудов нецелесообразно в связи с необходимостью повреждения кожных покровов (прокол уха, пальца, надрезы), что сопряжено в последующем высоким риском развития кровотечения из мест повреждений.

Фазы острого ДВС-синдрома

1-я стадия: гиперкоагуляции и тромбообразования. Отличается внутрисосудистой агрегацией форменных элементов крови, диссеминированным свертыванием крови с формированием множественных тромбов в микрососудах различных органов и тканей. Фаза кратковременная: до 8-10 мин. Период гиперкоагуляции характеризуется активацией всех звеньев гемостаза, внутрисосудистой агрегацией Тр и других форменных элементов крови, нарушением микроциркуляции в разных органах в результате блокады сосудистого русла массами фибрина и агрегатами клеток. Выражены все лабораторные признаки гиперкоагуляции: уменьшение ВСК, укорочение АЧТВ, снижение уровня протромбина, активация Тр. Одновременно с этим появляются первые начальные признаки потребления факторов свертывания: снижение количества Тр, концентрации антитромбина III, протеина С. Сгусток в пробирке образуется достаточно быстро, но он рыхлый и нестойкий. Важный признак – частое тромбирование иглы или катетера при внутривенной пункции. Результатом нарушения микроциркуляции является развитие ишемии тканей и органов.

2-я стадия: коагулопатия потребления. Вследствие сочетания гиперкоагуляции и начинающейся коагулопатии потребления в коагулограмме могут регистрироваться трудно интерпретируемые разнонаправленные сдвиги нарушений гемостаза с последующим трансформацией гиперкоагуляции в гипокоагуляцию. Паракоагуляционные тесты, появившиеся в 1-й стадии, остаются положительными. Отмечается повышение уровня ПДФ в плазме. Агрегационная способность Тр снижена. Нарастает дефицит АТ-III. Уровень Тр и Фг, израсходованных на образование микротромбов прогрессирующе снижается. Клинически в этот период наблюдаются проявления геморрагического диатеза: кровоточивость петехиально-экхимозного типа. Лабораторные маркеры этой фазы ДВС-синдрома: удлинение ВСК по Ли-Уайту, АЧТВ, ПВ, существенное снижение количества Тр и их дисфункция, снижение уровня Фг, фактора VIII, появление D-димеров, резко положительные тесты паракоагуляции.

3-я стадия: глубокая гипокоагуляции и активации фибринолиза. Развивающаяся гиперплазминемия приводит к появлению легко растворимых фибринсодержащих комплексов, продуктов деградации фибрина, при этом мономер фибрина теряет способность к полимеризации. Клинически фаза острого ДВС-синдрома характеризуется выраженной полиорганной дисфункцией, полной несвертываемостью крови с признаками диффузной

кровооточивости. В пробирке сгусток крови не образуется. Резко удлиняется АЧТВ, увеличивается ПВ, снижение ПТИ и уровня АТ-III, повышение уровня ПДФ и D-димеров, выраженная тромбоцитопения с потерей агрегационной способности Тр.

4-я стадия: восстановительная отличается дистрофическими, некротическими и геморрагическими поражениями органов и тканей. При благоприятном исходе основные витальные функции и показатели гемостаза постепенно нормализуются.

** Следует отметить, что появление лабораторных признаков диссеминированного внутрисосудистого свертывания опережает по времени развитие клинической картины развёрнутого ДВС-синдрома на 10-15 час и даже 1-2 суток.*

Лабораторные тесты для диагностики ДВС-синдрома

1-я группа лабораторных тестов направлена на скрининг или выявление грубых гемокоагуляционных нарушений:

1. Количество Тр.
2. ВСК по Ли-Уайту.
3. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).
4. Протромбиновое время (ПВ) и протромбиновый индекс (ПИ).
5. Уровень фибриногена (Фг).
6. Тромбиновое время (ТВ).
7. D-димер.
8. Растворимые комплексы фибрина мономерного (РКФМ).

2-я группа исследований представлена наборами дополнительных тестов для разных клинических проявлений нарушений системы гемокоагуляции и фибринолиза. При количестве Тр < $150 \cdot 10^9$ /л и клинических проявлениях ГС в режиме суточного мониторинга показано проведение дополнительных лабораторных тестов, отражающих гемокоагуляционные нарушения и тяжесть ДВС-синдрома:

1. Антитромбин III.
2. Протеин С.
3. Протеин S.
4. Плазминоген и ТАП.
5. Время лизиса эуглобулиновых сгустков/ XIIa зависимый фибринолиз
6. Продукты деградации фибриногена/фибрина (ПДФ).

Характерные для КГЛ лабораторные изменения:

1. Лейкопения, тромбоцитопения, повышение количества нейтрофильных гранулоцитов, относительный лимфоцитоз, замедленные показатели СОЭ.

2. Умеренное повышение уровня билирубина; повышение активности АЛТ и АСТ до 2 – 5 норм.

3. Изменения состояния системы гемостаза проявляются, прежде всего, в виде нарушений сосудисто-тромбоцитарного звена (тромбоцитопения, угнетение агрегационной способности Тр), а в последующем - лабораторных признаков развития ДВС-синдрома.

Перечисленные сдвиги зависят от тяжести болезни, наличия ГС и развития полиорганных поражений. Изменения в гемограмме в первые дни заболевания не дают возможности заподозрить КГЛ. В этот период КГЛ большое значение играют данные эпидемиологического анамнеза и клинической картины. Однако, данные лабораторных исследований, полученные в динамике заболевания, позволят клиницисту выявить типичные для КГЛ изменения. Проведение гематологических и коагуляционных тестов в режиме суточного мониторинга необходимо для прогнозирования возможного развития ГС, оценки степени его выраженности, а также с целью подбора соответствующих методов лечения.

4.6.2 Специфические лабораторные методы (уровень доказательств: А, I+),

Лабораторная диагностика КГЛ основана на специфической индикации возбудителя ККГЛ или антител к нему. При исследовании материала от больных КГЛ используются следующие методы:

1. серологический - ELISA (твердофазный иммуноферментный анализ);
2. молекулярно-генетический - ОТ-ПЦР (полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией);
3. вирусологический метод.

Лабораторные исследования проводят на территориальном уровне (лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в субъекте Российской Федерации»), региональном уровне (Региональные центры по мониторингу за возбудителями инфекционных болезней I-II групп патогенности (противочумные станции, НИИ Роспотребнадзора) и Центры индикации и диагностики возбудителей опасных инфекционных болезней (НИИ Роспотребнадзора).

Материалом для исследования на наличие вируса ККГЛ является: цельная кровь, образцы сыворотки и плазмы крови, сгусток крови, секционный материал (печень, легкие, селезенка, почки, головной мозг).

Для ПЦР исследований материал от больных (кровь) забирают в ранние сроки от начала заболевания (до 7 дня), в период вирусемии. Для серологического исследования кровь отбирают дважды – на 5-7 день и на 10-14 день от начала заболевания, в случае необходимости забор крови может быть осуществлен и в более поздние сроки.

Отбор и упаковку проб клинического материала для лабораторного исследования на КГЛ осуществляют согласно действующим методическим указаниям по организации и проведению профилактических и противоэпидемических мероприятий против КГЛ.

Забор проб для молекулярно-генетического исследования осуществляют в соответствии с действующими методическими указаниями по организации работы при исследованиях методом ПЦР материала, инфицированного микроорганизмами I-II групп патогенности и методическими рекомендациями по забору, транспортировке, хранению клинического материала для ПЦР - диагностики.

Хранят сыворотку крови при температуре от 2 °С до 8 °С не более 3 сут. при температуре не выше минус 16 °С - в течение 1 месяца, при температуре не выше минус 68 °С - в течение 1 года. Допускается только однократное замораживание-оттаивание материала. При замораживании клинического материала его транспортировка должна проводиться также в замороженном состоянии.

Транспортировку проб клинического материала для лабораторного исследования на КГЛ осуществляют согласно действующим методическим указаниям по организации и проведению профилактических и противоэпидемических мероприятий против КГЛ.

Материал с направлением доставляют специально выделенным транспортом в сопровождении медицинского работника.

Если материал для исследований может быть доставлен в лабораторию в течение 2-4 ч, то его транспортируют в термосе с сухим льдом или термоконтейнере с хладоагентами. Если время доставки материала превышает 4 ч, его замораживают и доставляют в термоконтейнерах с сухим льдом. Биологический материал от больных (трупа) с подозрением на КГЛ отправляют в специализированную лабораторию не позднее 24 часов.

Отбор проб материала от людей (трупов) с подозрением на КГЛ осуществляет медицинский персонал с соблюдением требований противоэпидемического режима (во избежание внутрибольничного заражения) в соответствии с требованиями действующих санитарных правил по безопасности работы с микроорганизмами I-II групп патогенности (опасности). При заборе крови необходимо использование защитного костюма I типа.

В случае летального исхода при наличии анамнеза, клинических данных и результатов лабораторных исследований, подтверждающих КГЛ, труп с учетом высокого риска заражения персонала вскрытию не подлежит.

При наличии анамнестических и клинических признаков КГЛ без подтверждения диагноза лабораторными исследованиями труп подлежит патологоанатомическому вскрытию с применением средств индивидуальной защиты (противочумный костюм I типа, дополненный фартуком, второй парой резиновых перчаток и нарукавниками) и соблюдением

мер личной безопасности в соответствии с требованиями действующих методических указаний по организации и проведению первичных мероприятий в случаях выявления больного (трупа), подозрительного на заболевание карантинными инфекциями, контагиозными вирусными геморрагическими лихорадками, малярией и инфекционными болезнями неясной этиологии, имеющими международное значение. Забор секционного материала при вскрытии умерших от КГЛ, а также лиц с подозрением на данную инфекцию (умерших от лихорадки неясного генеза в эндемичных по КГЛ территориях) проводит патологоанатом или судмедэксперт в присутствии врача-эпидемиолога с соблюдением требований биологической безопасности. Секционный материал отбирают для исследования методом ПЦР, в случае необходимости - для вирусологического исследования.

Материал от больных КГЛ, впервые выявленных на неэнзоотичной по КГЛ территории Российской Федерации, материал из зарегистрированных эпидемических очагов, патолого-анатомический материал подлежит передаче в научно-исследовательскую организацию, определенную в качестве референс-центра, для подтверждения диагноза, проведения углубленных лабораторных исследований и депонирования. Клинический диагноз КГЛ считают подтвержденным в случаях:

- выделения вируса ККГЛ из крови больного;
- выявления РНК вируса ККГЛ в клиническом материале, взятом на ранних сроках заболевания (в первые 5 - 7 дней);
- обнаружения антител класса Ig M в сыворотке крови в титре 1:800 и более (Ig M появляются в крови на 5 - 7-й день болезни и достигают максимальных титров на 2 – 3 неделе);
- четырехкратного нарастания титра антител (Ig G появляются на 7-10-й день болезни) при исследовании парных сывороток крови на наличие антител класса Ig G.

4.6.3 Дифференциальная диагностика КГЛ

Своевременная диагностика заболевания, особенно в спорадических случаях в условиях эпидемического благополучия, может вызвать значительные затруднения. Начальный период заболевания характеризуется лихорадкой и общеинфекционным синдромом, что характерно для многих инфекционных заболеваний различной этиологии. ГС также возникает при различных заболеваниях – инфекционных, иммунных, онкологических, системных заболеваниях соединительной ткани, а также сопутствует травмам, осложняет лекарственную и трансфузионную терапию и занимает ведущее место в клинике большинства видов шоков и терминальных состояний. ГС может быть обусловлен разными патогенетическими механизмами, а именно: изменениями численного состава и

функциональных свойств Тр, расстройствами свертывания крови в результате наследственного или приобретенного дефицита прокоагулянтов или повышенного содержания антикоагулянтов и нарушениями сосудистой системы. В клинической картине чаще наблюдается сочетание различных патогенетических факторов развития ГС. В свою очередь лечебная тактика определяется выявлением ведущего патогенетического механизма.

Таким образом, построение алгоритма дифференциальной диагностики при подозрении на КГЛ определяется ведущими клиническими синдромами: лихорадка и геморрагический.

Дифференциальная диагностика КГЛ проводится:

1. С другими вирусными геморрагическими лихорадками (ВГЛ);
2. С острыми инфекционными заболеваниями другой этиологии, протекающими со схожей клинической симптоматикой (гриппом, лептоспирозом, менингококковой инфекцией (менингококкемией), брюшным тифом, малярией и др.)
3. С неинфекционными заболеваниями, протекающими с лихорадкой и тромбоцитопенией (хирургическими заболеваниями, протекающими с синдромом острого живота, тромбоцитопенической пурпурой (болезнью Верльгофа), геморрагическим васкулитом (болезнью Шёнлайн-Геноха), лейкозами).

В диагностическом поиске ГС необходимо учитывать ряд основополагающих моментов:

1. Данные эпидемиологического анамнеза - пребывание в эпидемиологически неблагоприятном регионе, эндемичность территории по ВГЛ, сезонность, профессиональную принадлежность заболевшего, контакты с грызунами, укусы насекомых и т.д.
2. Клинические проявления - продолжительность инкубационного периода, острота процесса, определение ведущих клинических синдромов, специфичность органических поражений.
3. Проявления ГС - характер сыпи, локализация, лабораторные критерии нарушения гемостаза.
4. Лабораторное подтверждение клинической версии, этиологическая верификация диагноза.

4.7 Определение случая и критерии диагноза

Основные критерии диагноза КГЛ:

1. Эпидемиологические:

- сезонность (апрель-август);
- место пребывания или проживания больного в эпидемиологически неблагоприятном регионе;

- укус клещом или возможный контакт с клещами;
- профессиональная принадлежность (чабаны, доярки, сельскохозяйственный работник, заготовщик мяса, владелец частного поголовья скота и др.).

2. Клинические:

- острое начало заболевания с высокой лихорадки ($>38.5^{\circ}\text{C}$);
- общеинфекционные проявления в виде интенсивных головных болей, тошноты, рвоты, анорексии, миалгий;
- в первые дни от начала заболевания одутловатость и гиперемия лица и шейноворотниковой зоны, инъекция сосудов склер, умеренная гиперемия зева, гепатомегалия с 3-5 дня от начала заболевания.
- зона укуса клеща (первичный аффект) - без патологических особенностей;
- апирексия на 4-6-й дни болезни с последующим развитием ГС (при естественном течении заболевания).

3. Лабораторные:

- лейкопения, тромбоцитопения, нормальная замедленная СОЭ.
- специфические антитела JgM, JgG, РНК вируса ККГЛ.

Таблица 5

Определение случая и варианты формулировки диагноза КГЛ

Диагноз	Критерии
Вероятный	- острое начало заболевания, лихорадка $>38\text{C}$; - весенне-летний период; - укус клеща или возможный контакт при пребывании больного в зоне природного биотопа; - контакт с больным КГЛ при уходе, оказании ему медицинской помощи; - профессиональная деятельность больного (чабан, скотник, полевые работы и.д.)
Подозрение на КГЛ	- весенне-летний период; - острое начало заболевания, лихорадка $>38\text{C}$; - наличие как минимум 2-х из следующих геморрагических проявлений: петехии, геморрагии, геморрагическая пурпура, рвота кровью, носовое кровотечение, кровохарканье; - отсутствие предрасполагающих факторов к развитию ГС; - отсутствие других причин развития геморрагического синдрома; - в гемограмме лейкопения, тромбоцитопения;
Окончательный диагноз	- характерные клинико-эпидемиологические данные; - антитела Ig M в титре 1:800 и более, Ig G в любом титре, обнаружение РНК вируса ККГЛ.

4.8 Лечение

Основные направления лечения больных КГЛ:

1. Эрадикация вируса с использованием противовирусных средств.

2. Синдромальная патогенетически обусловленная терапия.

3. Коррекция нарушений гомеостаза – заместительная терапия дефицита клеток крови и факторов свертывания (терапия ДВС-синдрома).

Необходимо строгое соблюдение постельного режима, круглосуточный медицинский мониторинг. Рекомендовано щадящее питание. В период кровотечений следует принимать жидкую прохладную пищу суп-пюре, кисель, мясной отвар. Соки вводятся в рацион питания после купирования кровотечений. В период реконвалесценции показана высокобелковая диета. Инвазивные медицинские вмешательства проводятся строго по жизненным показаниям.

4.8.1 Противовирусная терапия

В настоящее время противовирусных препаратов, прошедших клинические испытания, для лечения больных вирусными геморрагическими лихорадками нет. В связи с этим длительное время лечение больных было ограничено применением синдромальной терапии, корригирующей основные клинические проявления. К препаратам прямого противовирусного действия относится рибавирин. Имеются данные об эффективности рибавирина *in vivo* и *in vitro* к вирусу ККГЛ. Доказана активность рибавирина *in vivo* и *in vitro* против вирусов рода *Arenaviridae* и *Bunyaviridae* (включая вирус ККГЛ). Поэтому для лечения больных с подозрением на ВГЛ до идентификации возбудителя или в случаях, вызванных вирусами рода *Arenaviridae* и *Bunyaviridae*, Центром по контролю и предупреждению заболеваний в США (CDC) определены рекомендации по выбору дозы рибавирина при лечении больных ВГЛ (таблица 6). Накоплен опыт лечения рибавирином больных КГЛ, но количество исследований по эффективности рибавирина при этом ограничено для выполнения полноценного мета-анализа.

Таблица 6

Рекомендации CDC по терапии рибавирином больных ВГЛ неизвестной этиологии или вызванных вирусами рода *Arenaviridae* и *Bunyaviridae*

Категория больных	Спорадические случаи	В случае вспышки
Взрослые	в/в Рибавирин: ударная доза 30 мг/кг (максимально 2 г), затем 16 мг/кг (макс. однократная доза 1 г) каждые 6 часов в первые 4 дня. Последующие 6 дней - 8 мг/кг (макс. 500 мг) каждые 8 часов. Курс 10 дней.	Оральная форма рибавирина: ударная доза 2000 мг однократно, затем 1200 мг в день в 2 приема (если вес больного более 75 кг) в течение 10 дней. При весе больного менее 75 кг применяется следующая схема: 1000 мг в день в 2 приема (400 мг утром и 600 мг вечером). Продолжительность терапии 10 дней.
Беременные женщины	Дозы такие же, как для взрослых	Дозы такие же, как для взрослых

Дети	Дозы такие же, как для взрослых с учетом массы тела	Ударная доза однократно 30 мг/кг, затем 15 мг/кг 2 раз в день. Продолжительность терапии 10 дней.
------	---	---

Рибавирин противопоказан при беременности, детям и подросткам до 18 лет, так как обладает тератогенным и эмбриотоксическим действием. Однако, учитывая высокий риск летального исхода при ВГЛ, преимущества использования рибавирина превышает риск побочных эффектов и оправдывает назначение рибавирина у данной категории больных. Исследования по изучению иммунного ответа при КГЛ и других ВГЛ в определенной степени указывают на подавление индукции ИФН 1 типа, играющего, как известно, иммунологически опосредованное подавление репликации вирусов. Однако, иммунные механизмы ответной воспалительной реакции требуют дополнительного изучения. Соответственно терапия, иммунологически опосредованного противовирусной действия, в настоящее время находится только на стадии изучения.

Рекомендации по терапии рибавирином при КГЛ (уровень доказательств: А, 1+), адаптированные к международным и основанные на российском опыте ведения больных КГЛ

1. При подозрении на КГЛ следует немедленно назначить рибавирин.
2. Выбор способа введения (внутривенно, per os) определяется тяжестью течения заболевания, наличием признаков желудочного кровотечения, диспепсических нарушений.
3. Лечение рибавирином более эффективно в первые 5 дней от начала заболевания, соответствующий периоду максимальной вирусной нагрузки.
4. Первый прием препарата составляет 2000 мг однократно (10 капсул) или 30 мг/кг с последующим переходом на дозу 1200 мг в два приема (если масса больного более 75 кг) или 1000 мг в 2 приема (если масса больного менее 75 кг).
5. При выборе в/в формы рибавирина первоначально вводится 30 мг/кг (максимально 2 г) в разведении на физиологическом растворе, далее 16 мг/кг (максимальная однократная доза 1 г) каждые 6 часов в первые 4 дня. Последующие 6 дней - 8 мг/кг (максимально 500 мг в сутки) каждые 8 часов.
6. Продолжительность терапии составляет не более 10 суток (длительность виремии). Критериями отмены препарата являются регрессия клинических проявлений, нормальные значения лабораторных показателей и температурной реакции.
7. При наличии критериев вероятного диагноза КГЛ и оценке степени риска угрозы для жизни беременным женщинам, детям и подросткам до 18 лет, с учетом высокой степени риска летального исхода следует рассмотреть возможность назначения рибавирина.

Следует помнить, что своевременное назначение рибавирина (первые 5 дней от начала заболевания) определяет благоприятный вариант течения ГС и исход заболевания [В,2 +].

4.8.2 Синдромальная (поддерживающая) терапия КГЛ

Основные направления поддерживающей терапии направлены на коррекцию нарушений гомеостаза и основных синдромов:

1. Регуляция объема циркулирующей крови.
2. Коррекция параметров гомеостаза: водно-солевой баланс (ВСБ) и кислотно-щелочное равновесие, осмолярное и онкотическое давление.
3. Восполнение дефицита факторов свертывания и компонентов крови.

Лечебная программа должна быть составлена с учетом периода заболевания (предгеморрагический, геморрагический), тяжести течения, осложнений, возраста больного, сопутствующей патологии. Объем и направленность терапии определяется динамикой показателей крови и гемостаза в режиме суточного мониторинга. На всех этапах проведения терапии проводится клинический мониторинг изменений системных функциональных показателей: уровень сознания, контроль параметров центральной гемодинамики и внешнего дыхания, работы желудочно-кишечного тракта, почасовой диурез, температура тела и др.

Для проведения базовой инфузионно-трансфузионной программы необходимо обеспечить сосудистый доступ путем катетеризации центральной вены. Альтернативой является катетеризация периферической вены катетером наибольшего диаметра. Категорически запрещены «гепариновые замки».

Лечебная тактика в предгеморрагическом периоде КГЛ

Основой терапии в этот период болезни является коррекция ОЦК, ВСБ и кислотно-основного дисбаланса, нарушений реологических и коагуляционных свойств крови, расстройств микроциркуляции, обеспечение активного транспорта кислорода и дезинтоксикация.

Выбор инфузионного раствора осуществляется с учетом механизмов действия препаратов. В качестве инфузионных сред (ИС) при КГЛ используются кристаллоидные растворы:

- базисные, обеспечивающие физиологическую потребность в воде и электролитах: 5-10% раствор глюкозы, изотонический раствор NaCl;
- замещающие (Натрия хлорида раствор сложный [Калия хлорид + Кальция хлорид + Натрия хлорид], Натрия лактата раствор сложный [Калия хлорид + Кальция хлорид + Натрия хлорид + Натрия лактат]);
- корригирующие (Калия хлорид + Натрия ацетат + Натрия хлорид);
- коллоидные гетерогенные (декстран);

- аутогенные (альбумин).

Инфузию кристаллоидов осуществляют в объеме 30-50 мл/кг массы в сутки со скоростью 4-8 мл/кг/ч с первых дней госпитализации с учётом физиологических и патологических потерь. Критериями достаточности назначенной инфузионной терапии является уровень гематокрита до 36-38%, нормализация гемодинамических показателей (пульс, АД, ЦВД) и почасового диуреза (не ниже 0.8 мл кг /кг час). В этот период болезни патогенетически обосновано назначение этамзилата натрия 12,5% раствор в дозе 10-20 мг/кг, разделенной на 3-4 приема внутривенно. Этамзилат натрия - препарат быстрого гемостатического действия, основанное на усилении агрегации Тр, увеличении их количества в крови, активации компонентов плазменного гемостаза.

При гипертермии препаратом выбора является парацетамол или его аналог для парентерального введения 10 мг в виде инфузии для внутривенного введения в течение 15 мин. однократно. Следует помнить, что препараты ацетилсалициловой кислоты абсолютно противопоказаны что связано с необратимым ингибированием циклооксигеназы циркулирующих тромбоцитов и эндотелия.

При наличии анамнестических сведений о наличии патологии со стороны желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в анамнезе) уже в этот период болезни рекомендуются ингибиторы протонного насоса омепразол 40 мг внутривенно однократно в 100 мл инфузионного раствора натрия хлорид 0,9% или 100 мл 5% инфузионного раствора декстрозы. Фамотидин - блокатор гистаминовых H₂-рецепторов вводится внутривенно по 20 мг 2 раза/сут (каждые 12 ч).

При тяжелом течении заболевания уже в предгеморрагическом периоде показана респираторная поддержка. Для улучшения газообмена и оксигенации крови осуществляется оксигенотерапия, обеспечение проходимости дыхательных путей и улучшение дренажной функции трахеобронхиального дерева. Важной задачей является поддержать PaO₂ на уровне не менее 60 мм рт. ст., а сатурацию гемоглобина не менее 90%.

Лечебная тактика в геморрагическом периоде КГЛ

Коррекция гемостазиологических нарушений у больных КГЛ — одна из основных задач интенсивной терапии. В составлении базовой инфузионно-трансфузионной программы обязательно участвует врач-реаниматолог. Очень важно в период геморрагических проявлений проводить мониторинг гемостазиологических параметров не реже 2-4 раз в сутки в зависимости от клинической ситуации.

Необходимыми условиями успешного лечения ДВС-синдрома являются адекватная этиотропная и синдромальная терапия с коррекцией нарушений водно-электролитного обмена, газообмена, гемодинамических нарушений, анемии и гипопроотеинемии,

нутритивного статуса. Выбор препаратов для коррекции нарушений гемостаза зависит от стадии ДВС-синдрома. При КГЛ 1 стадия ДВС-синдрома очень кратковременная, не всегда определяется лабораторными тестами и не имеет клинической значимости.

Основные направления терапии восполнения дефицита факторов свертывания крови при КГЛ:

1. Трансфузии свежемороженой плазмы (СЗП), представляющей комплексную инфузионную среду, в которой в оптимальном наборе есть все факторы свертывания крови. Цель переливания СЗП – повысить уровень фибриногена выше 1-1.5 г/л. Терапевтическая доза СЗП - 15-20 мл/кг, повторные переливания показаны при отсутствии эффекта в тех же объемах через 4-8 часов под контролем лабораторных показателей факторов свертывания крови. Объем СЗП за сутки может составлять до 3 л. Критерием эффективности переливания СЗП является прекращение кровотечения.

2. Дефицит Тр восполняется переливанием концентрата Тр (КТ). Переливание КТ при ДВС синдроме показано только при тромбоцитопении $<50 \times 10^9/\text{л}$. Однако при КГЛ, учитывая снижение количества Тр в течении считанных часов, переливание КТ следует рассматривать уже при количестве Тр $<100 \cdot 10^9/\text{л}$. Рекомендуемая доза КТ - 1 доза ($55-70 \times 10^9/\text{л}$) на 10 кг массы пациента. Через 24 часа после трансфузии количество Тр должно превышать критический уровень $20 \times 10^9/\text{л}$ или быть выше предтрансфузионного. На посттрансфузионном уровне количества Тр влияют наличие у реципиента спленомегалии, бактериальных осложнений, гипертермии. В этих ситуациях количество переливаемых Тр должно быть увеличено по сравнению с обычным на 40-60%. При этом необходимая терапевтическая доза может быть перелита в 2 приема. Критериями эффективности переливания КТ являются: прекращение спонтанной кровоточивости, отсутствие свежих геморрагий на коже и видимых слизистых, уменьшение времени кровотечения.

3. Переливание эритроцитарной массы используют только в случаях острой кровопотери, развивающейся при КГЛ вследствие внутренних или полостных кровотечений.

Основные принципы назначения переливания ЭМ:

- показано при уровне Hb 60-70 г/л и $<$, особенно если диагностирована острая анемия;

- при уровне Hb >60 г/л, но ниже 100 г/л необходимо учитывать риск возможных осложнений неадекватной оксигенации, если она диагностирована.

При кровопотере в объеме 50% и выше, лабораторном подтверждении III стадии ДВС-синдрома (гипокоагуляция с активацией фибринолиза) показана антипротеазная терапия (апротинин) в дозе до 500 000 – 1 000 000 ЕД/сут. болюсно.

При развитии признаков циркуляторного шока первичное восполнение внутрисосудистого объема осуществляется гетерогенными коллоидными растворами, обладающими выраженными гемодинамическим и противошоковым действием. Помимо инфузионной терапии важное значение в стабилизации гемодинамических показателей принадлежит инотропной поддержке, обеспечивающей наряду с купированием гемодинамических нарушений адекватный уровень тканевой перфузии. К препаратам, обеспечивающим инотропную поддержку, относятся допамин и добутамин. В силу особенностей фармакокинетики инотропные препараты обычно назначаются в виде непрерывной инфузии, что позволяет поддерживать необходимую концентрацию препарата в плазме. Допамин используется в дозе 2-20 мкг/кг/мин, добутамин - 5-20 мкг/кг/мин. Длительность применения сосудистой поддержки определяется сроками восстановления показателей гемодинамики и колеблется от нескольких часов до нескольких суток.

Критериями эффективности проводимых противошоковых мероприятий служат: стабилизация центральной гемодинамики, нормализация диуреза, устранение периферических признаков шока, исчезновение (уменьшение) одышки, нормализация показателей КЩС и газового состава крови.

Развитие геморрагического шока (нарушение микроциркуляции, ишемия органов и тканей) и ССВО при КГЛ, как правило, сопровождается острым повреждением лёгких, основными критериями которого являются: острое начало, двусторонние инфильтраты на рентгенограмме органов грудной клетки, снижение респираторного индекса (PaO_2/FiO_2) менее 300 мм рт. ст., отсутствие признаков левожелудочковой недостаточности или давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) менее 18 мм рт. ст. При ОРДС индекс оксигенации (PaO_2/FiO_2) равен или ниже 200.

Выбор метода лечения ОРДС зависит от степени нарушения газообмена в легких, механизмов его развития и признаков избыточной нагрузки на аппарат дыхания. Критериями наличия у больных КГЛ ОРДС является острая дыхательная недостаточность, рентгенологические признаки интерстициального или альвеолярного отека легких при нормальных размерах сердца и отсутствии плеврального выпота, нормальные показатели ЦВД, гипоксемия артериальной и капиллярной крови. При прогрессировании дыхательной недостаточности методом выбора является ИВЛ в режиме ПДКВ, экстракорпоральная мембранная оксигенация.

При наличии ОРДС необходима модификация проводимой инфузионной терапии. Первый шаг в проведении инфузионной терапии в данной клинической ситуации – это коррекция абсолютной или относительной гиповолемии, оптимизация микроциркуляции с целью предотвращения синдрома реперфузии, как одной из причин развития ОРДС. При

проведении интенсивной терапии следует стремиться к следующим показателям: ЦВД (8-12 мм.рт.ст.), АДср более 65-75 мм.рт.ст., диурез 0,5 мл/кг/ч, гематокрит более 30%, сатурация смешанной венозной крови (SvO₂) не менее 70%. При сохраняющейся стойкой гипотензии АДср менее 65-75 мм рт. ст. целесообразно ограничение объема инфузионной терапии и своевременное применение катехоламинов.

Нутритивная поддержка больных относится к важной составляющей интенсивной терапии, направленной на поддержание гомеостаза и восстановление функций жизненно важных органов. Осуществляется путем энтерального питания, при необходимости искусственными питательными смесями. В случае невозможности энтерального питания проводится парентеральное питание.

Показаны ингибиторы протонного насоса омепразол 40 мг внутривенно однократно или блокатора гистаминовых H₂-рецепторов фамотидина.

Антибактериальная терапия показана только при развитии бактериальных осложнений.

4.9 Реабилитация

Основные принципы реабилитации:

1. реабилитационные мероприятия должны начинаться в периоде разгара или в периоде ранней реконвалесценции;
2. соблюдение последовательности и преемственности проводимых мероприятий, обеспечивающих непрерывность на различных этапах реабилитации и диспансеризации;
3. комплексный характер восстановительных мероприятий с участием различных специалистов и с применением разнообразных методов воздействия;
4. адекватность реабилитационных и восстановительных мероприятий и воздействий адаптационным и резервным возможностям реконвалесцента. Важны постепенность возрастания дозированных физических и умственных нагрузок, а также дифференцированное применение различных методов воздействия;
5. постоянный контроль эффективности проводимых мероприятий. При этом учитываются скорость и степень восстановления функционального состояния и профессионально-значимых функций переболевших (косвенными и прямыми методами).

Критерии выздоровления/улучшения

- стойкая нормализация температуры
- отсутствие интоксикации
- нормализация реологических свойств крови

4.10 Общие подходы к профилактике

Каких-либо вакцин для профилактики ККГЛ среди животных не существует.

Несмотря на то, что против ККГЛ была разработана инактивированная вакцина, полученная из тканей мозга мышей, которая в небольших масштабах использовалась в Восточной Европе, в настоящее время не существует безопасной и эффективной вакцины для широкого использования среди людей.

При отсутствии вакцины единственным способом уменьшения случаев заболеваний ККГЛ среди людей является повышение информированности о факторах риска и просвещение в отношении мер, которые они могут принимать для ограничения контактов с вирусом.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ (Информационный бюллетень №208, январь, 2013) рекомендации по профилактике ККГЛ имеют несколько аспектов.

- **Снижение риска передачи вируса от клеща человеку:**
 - носить защитную одежду (длинные рукава, длинные брюки);
 - носить светлую одежду, позволяющую легко обнаружить клещей на одежде;
 - применять разрешенные к применению акарициды для одежды;
 - применять разрешенные к применению репелленты для кожи и одежды;
 - регулярно осматривать одежду и кожу в целях обнаружения клещей; в случае их обнаружения удалять их безопасными методами;
 - после удаления клеща необходимо в течение 14 дней наблюдать за своим состоянием здоровья и при малейшем его ухудшении обращаться к врачу;
 - при обнаружении клеща на теле необходимо немедленно обратиться в ближайшее лечебно-профилактическое учреждение;
 - стремиться к недопущению поражения животных клещами или проводить борьбу против клещей в помещениях для содержания животных;
 - избегать пребывания в районах, где имеется большое количество клещей, и в те сезоны, когда они наиболее активны;
- **Снижение риска передачи вируса от животных человеку:**
 - надевать перчатки и другую защитную одежду при обращении с животными или их тканями в эндемичных районах, особенно во время забоя, разделки туш и выбраковки на скотобойнях или в домашних условиях;
 - содержать животных в карантине до их поступления на скотобойню или в обычном порядке обрабатывать животных пестицидами за две недели до забоя;

- владельцам сельскохозяйственных животных, лицам, посещающим пастбища, выполняющим полевые работы, находившихся на отдыхе в природном биотопе и не отмечавших укуса клеща, при ухудшении самочувствия (повышение температуры, головная и мышечная боль, слабость) необходимо немедленно обратиться к врачу.
- **Снижение риска передачи инфекции от человека человеку в отдельных сообществах:**
 - избегать тесного физического контакта с людьми, инфицированными ККГЛ;
 - надевать перчатки и защитную одежду при уходе за больными людьми;
 - регулярно мыть руки после ухода за больными людьми или их посещения.

Профилактика ККГЛ в медицинских учреждениях

Медицинские работники, осуществляющие уход за пациентами с предполагаемой или подтвержденной ККГЛ или работающие с образцами, взятыми у них, должны соблюдать стандартные меры инфекционного контроля (гигиена рук, использование индивидуальных средств защиты, практика безопасных инъекций и безопасные способы захоронения).

В качестве одной из мер предосторожности медицинские работники, осуществляющие уход за пациентами непосредственно за пределами зоны вспышки ККГЛ, должны соблюдать стандартные меры инфекционного контроля.

С образцами биологического материала, взятыми у пациентов с предполагаемой ККГЛ, должны обращаться специально подготовленные сотрудники, работающие в надлежащим образом оборудованных лабораториях.

Рекомендации по инфекционному контролю в процессе оказания помощи пациентам с предполагаемой или подтвержденной Конго-крымской геморрагической лихорадкой должны соответствовать рекомендациям ВОЗ, разработанными в отношении геморрагических лихорадок Эбола и Марбург.

4.11 Организация оказания медицинской помощи больным ККГЛ

Медицинская помощь взрослым больным КГЛ оказывается в виде:

- первичной медико-санитарной помощи;
- скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи;
- специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Медицинская помощь больным с подозрением на КГЛ оказывается в условиях:

- стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Первичная медико-санитарная помощь предусматривает:

- первичную доврачебную медико-санитарную помощь;
- первичную врачебную медико-санитарную помощь;
- первичную специализированную медико-санитарную помощь.

Первичная медико-санитарная помощь оказывается в амбулаторных условиях. Первичная доврачебная медико-санитарная помощь в амбулаторных условиях осуществляется в фельдшерско-акушерских пунктах средним медицинским персоналом. При наличии в этих учреждениях врача, медицинская помощь оказывается в виде первичной врачебной медико-санитарной помощи. Первичная специализированная медико-санитарная помощь осуществляется врачом-инфекционистом медицинской организации, оказывающим медицинскую помощь в амбулаторных условиях (поликлиника).

При подозрении или выявлении у больного КГЛ на амбулаторном этапе - врач (участковый терапевт, врач общей практики (семейный врач), врач-инфекционист), средние медицинские работники ЛПУ независимо от форм собственности направляют больного на госпитализацию в стационар для оказания ему специализированной медицинской помощи.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь больным КГЛ оказывается в условиях стационара врачами-инфекционистами и другими врачами-специалистами и включает в себя профилактику, диагностику, лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных методов и сложных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

Лечение больных КГЛ осуществляется в условиях стационара по направлению врача участкового терапевта, врача общей практики (семейного врача), врача-инфекциониста, медицинских работников, выявивших инфекционное заболевание.

5. Характеристика требований

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

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

Код по МКБ-10: A98

5.1.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

1. **Категория возрастная** – взрослые

2. **Пол** – любой
3. **Данные эпидемиологического анамнеза** (пребывание в эндемичном очаге КГЛ в весенне-летний период, факт присасывания ("наползания") клеща, контакт с клещом (снятие с животного или другого человека), контакт с грызунами, укус насекомого)
4. **Наличие лихорадки**
5. **Наличие общинфекционного синдрома**
6. **Наличие геморрагического синдрома**
7. **Степень тяжести** - любая
8. **Осложнения** - вне зависимости

5.1.2 Требования к диагностике в амбулаторных условиях

Прием (осмотр, консультация) фельдшера			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
V01.044.002	Осмотр фельдшером	0,5	1
V01.044.002	Осмотр фельдшером скорой медицинской помощи	0,5	1
V01.044.002	Осмотр медицинской сестры	0,5	1
A01.31.001	Сбор анамнеза и жалоб при инфекционном заболевании	1	1
A01.31.002	Визуальное исследование при инфекционном заболевании	1	1
A01.31.003	Пальпация при инфекционном заболевании	1	1
A01.31.011	Пальпация общетерапевтическая	1	1
A01.31.012	Аускультация общетерапевтическая	1	1
A01.31.016	Перкуссия общетерапевтическая	1	1
A02.09.001	Измерение частоты дыхания	1	1
A02.12.001	Исследование пульса	1	1
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1	1
A02.31.001	Термометрия общая	1	1
A12.09.005	Пульсоксиметрия	0,5	1
A12.13.002	Исследование резистентности (ломкости) микрососудов	1	1

5.1.3 Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения диагностических мероприятий

Диагностика направлена на установление диагноза, соответствующего модели пациента.

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

1. Медицинские работники во всех медицинских учреждениях независимо от профиля и принадлежности в условиях эпидемиологического неблагополучия на территории

природных очагов КГЛ должны своевременно выявить больных на основании эпидемиологических и клинико-лабораторных проявлений, характерных для данной инфекции.

2. Все лица, обратившиеся или активно выявленные по поводу укуса клеща, должны быть зарегистрированы в медицинском учреждении по месту жительства в специально выделенном для этого журнале «Регистрация лиц, обратившихся по поводу укуса клеща». О каждом таком пациенте должна быть подана информация в виде экстренного извещения (учетная форма №58) или устно по телефону в территориальный центр гигиены и эпидемиологии.

3. В течение 14 дней (максимальный инкубационный период КГЛ) за данными лицами необходимо осуществлять медицинское наблюдение с обязательной термометрией 2 раза в течение суток.

4. При повышении температуры (независимо от выраженности лихорадки) необходимо обеспечить госпитализацию по провизорным показаниям в инфекционный стационар для наблюдения и проведения обследования.

5. При наличии критериев вероятного диагноза КГЛ или подозрения на это заболевание подается экстренное извещение в устной форме (по телефону) и по учетной форме №58 в территориальные центры гигиены и эпидемиологии. Все необходимые сведения заносятся в журнал «Регистрация инфекционных больных» (учетная форма №60).

5.1.3.1 Клинические методы исследования

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

Целенаправленно выявляют данные эпидемиологического анамнеза (пребывание в эндемичном очаге ГЛ в весенне-летний период, факт присасывания ("наползания") клеща, контакт с клещом (снятие с животного или другого человека), контакт с грызунами, укусы насекомых).

При внешнем осмотре оценивают состояние кожных покровов, обращают внимание на наличие/отсутствие яркой гиперемии лица, шеи, верхней трети туловища, наличие геморрагических проявлений. Оценивается состояние сознания.

5.1.3.2 Лабораторные методы исследования

Не проводят

5.1.3.3 Инструментальные методы исследования

Не проводят

5.1.3.4 Специальные методы исследования

Не проводят

5.1.4 Лечение в амбулаторных условиях

В амбулаторных условиях лечение больных с подозрением на ГЛ не проводят. Больные направляются на госпитализацию в инфекционный стационар для оказания им специализированной медицинской помощи.

5.1.5 Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения не медикаментозной помощи в амбулаторных условиях

Не медикаментозная помощь направлена на:

- снижение температуры тела;
- предупреждение развития осложнений.

5.1.6 Характеристика алгоритмов и особенностей применения лекарственных средств в амбулаторных условиях

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

- снижение температуры тела;
- предупреждение развития осложнений.

5.1.7 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия протокола

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

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

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

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

Фаза	Острая
Стадия	Вне зависимости от степени тяжести
Осложнение	Вне зависимости от осложнений
Вид медицинской помощи	Первичная врачебная медико-санитарная

	помощь, первичная специализированная медико-санитарная помощь
Условие оказания	Амбулаторно
Форма оказания медицинской помощи	неотложная

Код по МКБ-10: A98

5.2.1. Критерии и признаки определяющие модель пациента

1. **Категория возрастная** – взрослые
2. **Пол** – любой
3. **Данные эпидемиологического анамнеза** (пребывание в эндемичном очаге КГЛ в весенне-летний период, факт присасывания ("наползания") клеща, контакт с клещом (снятие с животного или другого человека), контакт с грызунами, укус насекомого)
4. **Наличие лихорадки**
5. **Наличие общинфекционного синдрома**
6. **Наличие геморрагического синдрома**
7. **Степень тяжести** - любая
8. **Осложнения** - вне зависимости

5.2.2 Требования к диагностике в амбулаторных условиях

Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
V01.026.001	Прием (осмотр, консультация) врача общей практики (семейного врача) первичный	0,5	1
V01.044.002	Осмотр врачом скорой медицинской помощи	0,5	1
V01.014.001	Прием (осмотр, консультация) врача-инфекциониста первичный	0,2	1
A01.31.001	Сбор анамнеза и жалоб при инфекционном заболевании	1	1
A01.31.002	Визуальное исследование при инфекционном заболевании	1	1
A01.31.003	Пальпация при инфекционном заболевании	1	1
A01.31.011	Пальпация общетерапевтическая	1	1
A01.31.012	Аускультация общетерапевтическая	1	1
A01.31.016	Перкуссия общетерапевтическая	1	1
A02.09.001	Измерение частоты дыхания	1	1
A02.12.001	Исследование пульса	1	1
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1	1
A02.31.001	Термометрия общая	1	1
A12.09.005	Пульсоксиметрия	0,5	1
A12.13.002	Исследование резистентности (ломкости) микрососудов	1	1

5.2.3 Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения диагностических мероприятий

Диагностика направлена на установление диагноза, соответствующего модели пациента.

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

1. Медицинские работники во всех медицинских учреждениях независимо от профиля и принадлежности в условиях эпидемиологического неблагополучия на территории природных очагов КГЛ должны своевременно выявить больных на основании эпидемиологических и клинико-лабораторных проявлений, характерных для данной инфекции.

2. Все лица, обратившиеся или активно выявленные по поводу укуса клеща, должны быть зарегистрированы в медицинском учреждении по месту жительства в специально выделенном для этого журнале «Регистрация лиц, обратившихся по поводу укуса клеща». О каждом таком пациенте должна быть подана информация в виде экстренного извещения (учетная форма №58) или устно по телефону в территориальный центр гигиены и эпидемиологии.

3. В течение 14 дней (максимальный инкубационный период КГЛ) за данными лицами необходимо осуществлять медицинское наблюдение с обязательной термометрией 2 раза в течение суток.

4. При повышении температуры (независимо от выраженности лихорадки) необходимо обеспечить госпитализацию по провизорным показаниям в инфекционный стационар для наблюдения и проведения обследования.

5. При наличии критериев вероятного диагноза КГЛ или подозрения на это заболевание подается экстренное извещение в устной форме (по телефону) и по учетной форме №58 в территориальные центры гигиены и эпидемиологии. Все необходимые сведения заносятся в журнал «Регистрация инфекционных больных» (учетная форма №60).

5.2.3.1 Клинические методы исследования

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

Целенаправленно выявляют данные эпидемиологического анамнеза (пребывание в эндемичном очаге КГЛ в весенне-летний период, факт присасывания ("наползания") клеща,

контакт с клещом (снятие с животного или другого человека), контакт с грызунами, укусы насекомых).

При внешнем осмотре оценивают состояние кожных покровов, обращают внимание на наличие/отсутствие яркой гиперемии лица, шеи, верхней трети туловища, наличие/отсутствие геморрагических проявлений. Оценивается состояние сознания.

5.2.3.2 Лабораторные методы исследования

Не проводят

5.2.3.3 Инструментальные методы исследования

Не проводят

5.2.3.4 Специальные методы исследования

Не проводят

5.2.4 Лечение в амбулаторных условиях

В амбулаторных условиях лечение больных с подозрением на ГЛ не проводят. Больные направляются на госпитализацию в инфекционный стационар для оказания им специализированной медицинской помощи.

5.2.5 Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения не медикаментозной помощи в амбулаторных условиях

Не медикаментозная помощь направлена на:

- снижение температуры тела;
- предупреждение развития осложнений.

5.2.6 Характеристика алгоритмов и особенностей применения лекарственных средств в амбулаторных условиях

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

- снижение температуры тела;
- предупреждение развития осложнений.

5.2.7 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия протокола

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

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

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

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

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

Код по МКБ-10: A98

5.3.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Категория возрастная: взрослые

Пол: любой

Фаза: острая

Стадия: вне зависимости от стадии

Осложнения: вне зависимости от осложнений

Вид медицинской помощи: специализированная медицинская помощь

Условия оказания медицинской помощи: стационарно

Форма оказания медицинской помощи: неотложная, экстренная

Средние сроки лечения (количество дней): 15 дней

5.3.2 Требования к диагностике в стационарных условиях

Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления ¹ [1]	Усредненный показатель кратности применения
A12.09.005	Пульсоксиметрия	1	1
A12.13.002	Исследование резистентности (ломкости) микрососудов	1	1
V01.001.001	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный	0,2	1
V01.003.001	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	0,5	1
V01.014.001	Прием (осмотр, консультация) врача-инфекциониста первичный	1	2

V01.015.001	Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный	0,2	1
V01.028.001	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	0,2	1
V01.037.001	Прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога первичный	0,2	1
V01.047.001	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	0,3	1
Лабораторные методы исследования			
A09.05.010	Исследование уровня общего белка в крови	0,5	1
A09.05.011	Исследование уровня альбумина в крови	0,5	1
A09.05.030	Исследование уровня натрия в крови	0,5	1
A09.05.031	Исследование уровня калия в крови	0,5	1
A09.05.032	Исследование уровня общего кальция в крови	0,3	1
A09.05.033	Исследование уровня неорганического фосфора в крови	0,3	1
A09.05.034	Исследование уровня хлоридов в крови	0,3	1
A09.05.037	Исследование концентрации водородных ионов (рН) крови	0,5	1
A09.05.041	Исследование уровня аспаратаминотрансаминазы в крови	0,9	1,5
A09.05.042	Исследование уровня аланинаминотрансаминазы в крови	0,9	1,5
A09.05.049	Исследование уровня факторов свертывания в крови	0,3	1
A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови	0,5	1
A12.05.005	Определение основных групп крови (А, В, 0)	0,9	1
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	0,9	1
A12.05.014	Исследование времени свертывания нестабилизированной крови или рекальцификации плазмы неактивированное	0,5	1
A12.05.015	Исследование времени кровотока	0,5	3
A12.05.026	Исследование уровня кислорода крови	0,5	1
A12.05.031	Определение степени насыщения кислородом гемоглобина	0,5	1
A12.05.032	Исследование уровня углекислого газа в крови	0,5	1
A12.05.039	Определение времени свертывания плазмы крови, активированного каолином и (или) кефалином	0,5	3
A09.05.209	Исследование уровня прокальцитонина в крови	0,3	1
A12.06.007	Серологические исследования на вирусы респираторных инфекций	0,2	1

A12.06.011	Проведение реакции Вассермана (RW)	1	1
A26.05.001	Бактериологическое исследование крови на стерильность	0,3	1
A26.05.002	Бактериологическое исследование крови на тифо-паратифозную группу микроорганизмов	0,05	1,0
A26.05.009	Микроскопическое исследование <<толстой капли>> мазка крови на малярийные плазмодии (Plasmodium)	0,05	1,0
A26.06.011	Определение антител к боррелии Бургдорфера (Borrelia burgdorferi) в крови	0,2	1
A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	0,1	1
A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	0,1	1
A26.06.050	Определение антигенов вируса гриппа (Influenza virus) типа А, В, С в крови –	0,1	1
A26.06.082.001	Определение антител к бледной трепонеме (Treponema Pallidum) в нетрепонемных тестах (RPR, РМП) (качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови	1,0	1,0
A26.06.088	Определение антител к вирусу клещевого энцефалита в крови	0,2	1
A26.06.089	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу Крымской Конго геморрагической лихорадки в крови	0,8	1
A26.06.090	Определение антител к вирусу геморрагической лихорадки с почечным синдромом в крови	0,5	1
A26.19.010	Микроскопическое исследование кала на яйца и личинки гельминтов	1	1
V03.005.001	Комплекс исследований для диагностики синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови	1	1
V03.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	0,9	1
V03.014.002	Комплекс исследований при лихорадке неясного генеза	0,2	1
V03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	1,5
V03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	1,5
V03.016.006	Анализ мочи общий	1	1
V03.025.001	Комплекс исследований функции почек	0,7	1.5

Инструментальные методы исследования			
A03.16.001	Эзофагогастродуоденоскопия	0,1	1
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	0,3	1
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	0,5	1
A06.09.007	Рентгенография легких	0,7	1

Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением

Прием (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A12.09.005	Пульсоксиметрия	1	5
A12.13.002	Исследование резистентности (ломкости) микрососудов	1	14
V01.001.002	Прием (осмотр, консультация) врача-гинеколога повторный	0,2	1
V01.003.001	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом повторный	0,5	3
V01.014.003	Ежедневный осмотр врачом-инфекционистом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1	14
V01.015.002	Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога повторный	0,2	1
V01.023.002	Прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога повторный	0,2	1
V01.028.002	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный	0,2	1
V01.047.002	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта повторный	0,2	1
V01.051.001	Прием (осмотр, консультация) врача-трансфузиолога первичный	0,3	1
V01.051.002	Прием (осмотр, консультация) врача-трансфузиолога повторный	0,1	1
V01.054.001	Осмотр (консультация) врача-физиотерапевта	0,1	1

Лабораторные методы исследования			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A09.05.010	Исследование уровня общего белка в крови	0,2	2
A09.05.011	Исследование уровня альбумина в крови	0,2	2
A09.05.030	Исследование уровня натрия в крови	0,2	2
A09.05.031	Исследование уровня калия в крови	0,2	2

A09.05.032	Исследование уровня общего кальция в крови	0,2	2
A09.05.033	Исследование уровня неорганического фосфора в крови	0,2	2
A09.05.034	Исследование уровня хлоридов в крови	0,2	2
A09.05.037	Исследование концентрации водородных ионов (рН) крови	0,2	2
A09.05.041	Исследование уровня аспаратаминотрансаминазы в крови	1	3
A09.05.042	Исследование уровня аланинаминотрансаминазы в крови	1	3
A09.05.043	Исследование уровня креатинкиназы в крови	0,7	2
A09.05.049	Исследование уровня факторов свертывания в крови	0,2	2
A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови	0,2	2
A12.05.014	Исследование времени свертывания нестабилизированной крови	0,3	3
A12.05.015	Исследование времени кровотока	0,3	3
A12.05.026	Исследование уровня кислорода крови	0,2	2
A12.05.031	Определение степени насыщения кислородом гемоглобина	0,2	2
A12.05.032	Исследование уровня углекислого газа в крови	0,2	2
A12.05.039	Определение времени свертывания плазмы крови, активированного каолином и (или) кефалином	0,3	3
A12.06.007	Серологические исследования на вирусы респираторных инфекций	0,2	1
A26.05.001	Бактериологическое исследование крови на стерильность	0,3	1
A26.06.011	Определение антител к боррелии Бургдорфера (<i>Borrelia burgdorferi</i>) в крови	0,2	1
A26.06.088	Определение антител к вирусу клещевого энцефалита в крови	0,2	1
A26.06.089	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу Крымской геморрагической лихорадки в крови	1	1
A26.06.090	Определение антител к вирусу геморрагической лихорадки с почечным синдромом в крови	0,5	1
V03.005.001	Комплекс исследований для диагностики синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови	0,3	1
V03.005.002	Лабораторный контроль за лечением синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови	0,1	3

V03.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	0,3	2
V03.014.002	Комплекс исследований при лихорадке неясного генеза	0,2	1
V03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	2
V03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	2
V03.016.006	Анализ мочи общий	1	2
V03.025.002	Комплекс исследований для диагностики и оценки степени тяжести почечной недостаточности	0,4	1
Инструментальные методы исследования			
A03.16.001	Эзофагогастродуоденоскопия	0,1	1
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	0,2	1
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	0,2	1
A06.09.007	Рентгенография легких	0,5	1

Хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы лечения, требующие анестезиологического и/или реаниматологического сопровождения			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
V01.003.004.001	Местная анестезия	0,9	1

5.3.3 Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения диагностических мероприятия

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

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

1. При поступлении больных в стационар необходимо определить критерии вероятного диагноза КГЛ для своевременной изоляции в инфекционное отделение.
2. Оценить степень тяжести пациента и прогноз заболевания для выбора места лечения (бокс или палата интенсивной терапии).
3. Для проведения рациональных изоляционно-ограничительных мероприятий рекомендуется выделять 4 категории больных:

1-я категория - больные, госпитализированные по провизорным показаниям, а именно:

- лица с укусом клеща в анамнезе за последние 2 недели и любым повышением температуры;

- больные с лихорадкой независимо от продолжительности и выраженности, прибывшие из неблагополучного региона по КГЛ;

- больные с лихорадкой, относящиеся к профессиональным группам риска.

2-я категория - больные с критериями вероятного диагноза или подозрением на КГЛ с учетом имеющихся клинико-лабораторных данных.

3-я категория - больные с лабораторно подтвержденным диагнозом КГЛ.

4-я категория (особо сложная) - пациенты, нуждающиеся в проведении неотложных лечебных мероприятий. Таких больных необходимо незамедлительно госпитализировать в палату интенсивной терапии инфекционного отделения многопрофильной больницы или ОРИТ. В отделении для таких пациентов организуют индивидуальный пост сестринского наблюдения, а при необходимости - круглосуточное наблюдение врача анестезиолога-реаниматолога.

4. В отделении необходимо как можно раньше обеспечить больному единый венозный доступ (катетер периферической или центральной вены). В случае, когда диагноз КГЛ не вызывает сомнений и требуется проведение интенсивной терапии, предпочтение отдается катетеру, установленному в центральной вене. При развитии ДВС-синдрома (фаза гипокоагуляция) катетеризация центральной вены проводится по жизненным показаниям.

5. В плане обследования исключить все необоснованно назначаемые медицинские манипуляции (эндоскопия, пункции, выскабливание полости матки и т.д.), что может привести к дополнительной травматизации кожных покровов и слизистых и усугубить риск развития кровотечения и формирования обширных гематом.

6. Объем диагностических исследований и перечень контролируемых показателей должен соответствовать срокам болезни, наличию ГС и тяжести состояния.

7. Программа лечебных мероприятий корректируется с учетом результатов клинического обследования, визуальной оценки состояния больного, наличия ГС и степени его выраженности, лабораторных и функциональных исследований (ЭКГ, рентгенография).

8. Выявление факторов риска (сопутствующие заболевания, злоупотребление алкоголем и др.) развития тяжелого течения КГЛ с возможным неблагоприятным исходом заболевания основывается на данных анамнеза. При необходимости немедленно запросить медицинскую документацию.

9. При выявленных факторах риска тяжелого течения КГЛ (клинические, лабораторные) следует обеспечить консультацию необходимых специалистов (терапевт, кардиолог, гинеколог, трансфузиолог и др.). Ведение таких пациентов осуществляется

врачом-инфекционистом с обязательным привлечением других специалистов для принятия совместно выработанной лечебной тактики.

10. Проводимые лечебные мероприятия, а также основные параметры функционального состояния жизненно важных органов и систем подлежат оперативному учету в карте интенсивной терапии и постоянному анализу.

11. В палате интенсивной терапии необходимо организовать индивидуальный сестринский пост для проведения интенсивного наблюдения с постоянным контролем необходимых параметров (пульс, АД, ЦВД, дыхание, диурез и др.) и выполнения лечебных мероприятий. Врач-реаниматолог должен осуществлять методическую и практическую помощь в организации и проведении интенсивного наблюдения. При развитии критических состояний медицинская помощь больному КГЛ оказывается совместно врачом анестезиологом-реаниматологом и инфекционистом.

12. В целях организации безопасности медицинского персонала и исключения возможного риска внутрибольничного заражения необходимо соблюдать противоэпидемический режим и работать в противочумном костюме первого типа согласно методическим рекомендациям МЗ РФ «Организация проведения мероприятий против Крымской геморрагической лихорадки на территории природных очагов России» (2001).

13. В условиях эпидемиологического неблагополучия по КГЛ в инфекционных стационарах необходимо заранее подготовить запас изделий медицинского назначения (системы для внутривенных инфузий, шприцы, пластиковые пробирки с завинчивающимися крышками на 10 мл для забора крови и исследования гемостаза и т.п.), а также обеспечить резерв лекарственных препаратов для проведения этиотропной и синдромальной терапии. На станции переливания крови должен быть создан постоянно обновляемый резерв препаратов крови.

Организация анестезиологической и реанимационной помощи в инфекционных стационарах осуществляется на основании приказа МЗ СССР 3841 от 11.06.86 «О совершенствовании анестезиолого-реанимационной помощи в лечебно-профилактических учреждениях МЗ СССР», приказа МЗ РФ №220 от 17.09.93 «О мерах по развитию и совершенствованию инфекционной службы в Российской Федерации», методических рекомендациях «Оперативное управление анестезиолого-реанимационной службы многопрофильной больницы» от 01.12.89 №10-11/160. Согласно этим документам, в инфекционных отделениях многопрофильных стационаров развертываются палаты и блоки интенсивной терапии (ПИТ и БИТ). В них госпитализируются больные с потенциальной опасностью или развитием клинико-патогенетических синдромов критических состояний, но не требующих искусственного замещения временно утраченных функций жизненно важных

органов. Курацию таких больных осуществляют врачи-инфекционисты. Реаниматологи оказывают методическую и практическую помощь в организации и проведении интенсивного наблюдения. Краевые, областные и городские инфекционные больницы должны иметь в своем составе специализированные ОРИТ. Таким образом, интенсивная терапия больных КГЛ в инфекционных отделениях, входящих в состав многопрофильных стационаров (ЦРБ, ЦГБ), должна проводиться только в палатах интенсивной терапии данного отделения. В инфекционных больницах интенсивная и неотложная терапия больным ККГЛ соответственно будет проводиться в специализированном ОРИТ. При этом обязательно проводятся строгие изоляционно-ограничительные мероприятия, соблюдение которых регламентировано методическими указаниями (МУ 3.4.1028-01) «Организация и проведение первичных противозидемических мероприятий в случае выявления больного (труппа), подозрительного на заболевание карантинными инфекциями, контагиозными вирусными геморрагическими лихорадками, малярией и инфекционными болезнями неясной этиологии, имеющими важное международное значение».

Палата интенсивной терапии в условиях инфекционного отделения должна быть оснащена необходимым оборудованием: функциональная кровать, аппарат ИВЛ, дозатор, кардиомонитор или портативный электрокардиограф, электроотсос, кислородная подводка, дефибриллятор, мешок Амбу, трахеостомический набор.

5.3.3.1 Клинические методы исследования

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

Целенаправленно выявляют данные эпидемиологического анамнеза (пребывание в эндемичном очаге КЭ в весенне-летний период, факт присасывания ("наползания") клеща, контакт с клещом (снятие с животного или другого человека)).

При внешнем осмотре оценивают состояние кожных покровов, обращают внимание на наличие/отсутствие яркой гиперемии лица, шеи, верхней трети туловища, наличие геморрагических проявлений (кровоточивость десен, гематомы, положительный симптом щипка и жгута).

5.3.3.2 Лабораторные методы исследования

- Клинический анализ крови
- Общий анализ мочи
- Биохимический анализ крови
- Серологическое исследование (ИФА)
- Молекулярно-биологический метод (ПЦР)

5.3.3.3 Инструментальные методы исследования

- Электрокардиограмма
- Пульсоксиметрия
- ФГДС
- Рентгенография органов грудной полости

5.3.3.4 Специальные методы исследования

- Спинномозговая пункция
- Исследование спинномозговой жидкости (при необходимости проведения дифференциальной диагностики)

5.3.4 Требования к лечению в стационарных условиях

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

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

Немедикаментозная помощь направлена на:

- снижение температуры;
- предупреждение развития осложнений;

Включает проведение первичных противоэпидемических мероприятий по недопущению инфицирования медицинского персонала при оказании медицинской помощи.

5.3.6 Требования к лекарственной помощи в стационарных условиях

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

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД ***	СКД ****
A02BA	Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов		0,05			
		Ранитидин		мг	300	600

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД ***	СКД ****
A02BC	Ингибиторы протонового насоса		0,05			
		Омепразол		мг	40	800
A03AD	Папаверин и его производные		0,1			
				мл	8	40
A10AB	Инсулины короткого действия и их аналоги для инъекционного введения		0,1			
		Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]		МЕ	70	1400
A11DA	Витамин В1		0,5			
		Тиамин		г	0,035	0,35
A11GA	Аскорбиновая кислота (витамин С)		1			
		Аскорбиновая кислота		мг	325	6500
A12AA	Препараты кальция		0,5			
		Кальция глюконат		г	3	60
A12CX	Другие минеральные вещества		0,5			
		Калия и магния аспарагинат		мг	1050+	21000+
					1050	21000
B01AB	Гепарин и его производные		0,01			
		Гепарин натрия, Низкомолекулярный гепарин		МЕ	20000	100000
B02AB	Ингибиторы протеиназ плазмы		1			
		Апротинин		КИЕ	1400	7000
		Апротинин		АТрЕ	15000	90000
B02BD	Факторы свертывания крови		0,05			
		Фактор свертывания крови IX		МЕ	80	800

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД ***	СКД ****
		Фактор свертывания крови VII		МЕ	100	1000
		Фактор свертывания крови VIII		МЕ	142	1420
		Факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации [Протромбиновый комплекс]		МЕ	143	1430
B02BX	Другие системные гемостатики		0,5			
		Этамзилат		г	0,75	15
B05AA	Кровезаменители и препараты плазмы крови		0,1			
		Альбумин человека		мл	200	2000
B05BA	Растворы для парентерального питания		0,01			
		Жировые эмульсии для парентерального питания		мл	210	2100
	Углеводы		0,5			
		Глюкоза 40%		мл	250	2500
B05BB	Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс		1			
		Натрия лактата раствор сложный [Калия хлорид+Кальция хлорид+Натрия хлорид+Натрия лактат]		мл	2500	25000

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД ***	СКД ****
		Меглюмина натрия сукцинат раствор сложный [Натрия хлорид + Калия хлорид + Магния хлорид + Натрия гидроксид + Меглюмина натрия сукцинат]		мл	250	1000
B05BC	Растворы с осмодиуретическим действием		0,05			
		Маннитол		г	62	248
B05CB	Солевые растворы		1			
		Натрия хлорид		мл	500	5000
B05XA	Растворы электролитов		1			
		Калия хлорид		мг	4000	40000
		Магния сульфат		мг	2500	25000
C01AA	Гликозиды наперстянки		0,5			
		Дигоксин		мкг	0,75	15
C01AX	Прочие сердечные гликозиды		0,5			
		Коргликон		мл	1	10
C01CA	Адренергические и дофаминергические средства		0,5			
		Допамин		мг	700	2100
C01DA	Органические нитраты		0,1			
		Нитроглицерин		мг	5	100
C03CA	Сульфонамиды		0,5			
		Фуросемид		мг	90	900
C05AD	Местные анестетики		0,01			
		Прокаин		мг	2,5	50
		Лидокаин		мг	300	900
C05CA	Биофлавоноиды					
		Рутозид		мг	110	2200
C07AB	Селективные бета-адреноблокаторы		0,25			
		Метопролол		мг	200	4000

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД ***	СКД ****
C08CA	Производные дигидропиридина		0,5			
		Нифедипин		мг	60	1200
C09AA	Ингибиторы АПФ		0,25			
		Каптоприл		мг	50	1000
D08AX	Другие антисептики и дезинфицирующие средства		0,05			
		Водорода пероксид		мл	50	500
		Калия перманганат		мг	0,01	0,1
H02AB	Глюкокортикоиды		0,2			
		Дексаметазон		мг	4	40
		Гидрокортизон		мг	240	2400
		Преднизолон		мг	100	1000
J01AA	Тетрациклины		0,05			
		Доксициклин		мг	200	2000
J01CA	Пенициллины широкого спектра действия		0,3			
		Амоксициллин		мг	750	7500
		Ампициллин		мг	1000	10000
J01CE	Пенициллины, чувствительные к бета-лактамазам		0,01			
		Бензилпенициллин		ЕД	600000	600000
J01CF	Пенициллины, устойчивые к бета-лактамазам		0,05			
		Оксациллин		мг	400	4000
J01CR	Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз		0,05			
		Амоксициллин+ [Клавулановая кислота]		мг	1000+200	10000+2000
J01DD	Цефалоспорины 3-го поколения		0,5			

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД ***	СКД ****
		Цефоперазон+[Сульбактам]		мг	1000+1000	10000+10000
		Цефтриаксон		г	2	20
J01DE	Цефалоспорины 4-го поколения		0,25			
		Цефепим		г	1	10
J01DH	Карбапенемы		0,5			
		Имипенем+[Циластатин]		мг	250+250	2500+2500
J01FA	Макролиды		0,05			
		Азитромицин		мг	500	5000
J01GB	Другие аминогликозиды		0,01			
		Гентамицин		мкг	630	6300
J01MA	Фторхинолоны		0,3			
		Левофлоксацин		мг	500	5000
		Офлоксацин		мг	500	5000
J01XA	Антибиотики гликопептидной структуры		0,01			
		Ванкомицин		мг	525	5250
J01XD	Производные имидазола		0,25			
		Метронидазол		мг	500	2500
J02AA	Антибиотики		0,25			
		Нистатин		ЕД	500000	5000000
J05AB	Нуклеозиды и нуклеотиды, кроме ингибиторов обратной транскриптазы		0,8			
		Рибавирин	1,0	мг	1000	13000
J02AC	Производные триазола		0,1			
		Флуконазол		мг	400	4000
J06BA	Иммуноглобулины нормальные человеческие		0,1			
		Иммуноглобулин человека нормальный		мл	50	500

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД ***	СКД ****
M01AB	Производные уксусной кислоты и родственные соединения		0,01			
		Диклофенак		мг	100	2000
N01AX	Другие препараты для общей анестезии		0,01			
		Натрия оксибутират		мг	700	14000
N02BB	Пиразолоны		0,5			
		Метамизол натрия		мл	2,5	10
		Метамизол натрия		мг	1250	5000
N02BE	Анилиды		0,5			
		Парацетамол для внутривенного введения		мг	3000	18000
N05AD	Производные бутирофенона		0,5			
		Дроперидол		мг	10	10
N05BA	Производные бензодиазепина		0,05			
		Диазепам		мг	15	45
N05CD	Производные бензодиазепина		0,1			
		Нитразепам		мг	20	60
R03DA	Ксантины		0,25			
		Аминофиллин		мг	300	1500
R05CB	Муколитические препараты		1			
		Амброксол		мг	90	900
		Ацетилцистеин		мг	500	10000
R06AA	Эфиры алкиламинов		0,7			
		Дифенгидрамин		мг	90	1125
R06AC	Замещенные этилендиамины		0,35			
		Хлоропирамин		мг	87,5	1093,75
R06AX	Прочие антигистаминные препараты системного действия		0,7			
		Дезлоратадин		мг	5	25

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД ***	СКД ****
R07AB	Стимуляторы дыхательного центра		0,7			
		Никетамид		мл	3,5	7
		Прокаин + Сульфокамфорная кислота		мл	5	15
V03AB	Антидоты		0,5			
		Натрия тиосульфат		мг	3000	3000
V03AN	Медицинские газы		1			
		Кислород		мл	20000 0	100000 0
R07AA	Легочные сурфактанты					
		Сурфактант-БЛ		мг	75	750
V07AB	Растворители и разбавители, включая ирригационные растворы		1			
		Вода для инъекций		мл	1000	10000

Перечень компонентов крови и препаратов, не относящихся к лекарственным средствам

Наименование	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД ***	СКД ****
Отмытые размороженные эритроциты	0,2	мл	300	2500
Отмытые эритроциты	0,1	мл	200	600
Свежезамороженная плазма	0,9	мл	600	3500
Свежезамороженная плазма аферезная карантинизированная	0,1	мл	400	2400
Тромбоконцентрат аферезный вирусиактивированный	0,2	мл	200	600
Эритромаасса с удаленным лейкоцитарным слоем	0,1	мл	300	600

5.3.7 Характеристика алгоритмов и особенностей применения лекарственных средств в стационарных условиях

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

5.3.8 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации

- сроки ограничения - до 15 дней;
- порядок снятия ограничений – выписка при клиническом выздоровлении или выписка из стационара на амбулаторное лечение;
- рекомендации для пациента – диспансерное наблюдение в течение 1 года.

Не медикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской реабилитации			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A25.09.002	Назначение диетической терапии	1	15
A25.09.003	Назначение лечебно-оздоровительного режима	1	15

5.3.9 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

Виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания

Наименование вида лечебного питания	Усредненный показатель частоты предоставления	Количество (длительность - дни)
Основной вариант стандартной диеты	1	15
Вариант диеты с механическим и химическим щажением	1	10
Вариант диеты с повышенным количеством белка (высокобелковая диета)	1	5

5.3.10 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

- Постельный режим в течение периода лихорадки;
- Индивидуальные и одноразовые средства по уходу.

5.3.11 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия протокола

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

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

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

5.3.12 Возможные исходы и их характеристика

Наименование исхода	Частота развития	Критерии и признаки исхода при данной модели пациента	Ориентировочное время достижения исхода	Преимственность и этапность оказания медицинской помощи при данном исходе
Компенсация функции	85%	Выздоровление	Непосредственно после курса лечения	Динамическое наблюдение требуется
Улучшение	14%	Отсутствие осложнений. Резидуальные проявления со стороны внутренних органов	Непосредственно после курса лечения	Динамическое наблюдение требуется
Развитие ятрогенных осложнений	1%	Появление новых поражений или осложнений, обусловленных проводимой терапией, (например, аллергические реакции)	На этапе лечения	Оказание медицинской помощи по протоколу соответствующего заболевания
Неблагоприятный (летальный)	До 1% (во время вспышек - 40%)	Появление новых поражений или осложнений	Без лечения На этапе лечения	

6. Графическое, схематическое представления клинических рекомендаций (протокола лечения) «Крымская геморрагическая лихорадка (вызванная вирусом Конго) у взрослых»

Графики, таблицы и схемы, облегчающие восприятие требований протокола и позволяющие упростить принятие решений специалистами, алгоритмы дифференциальной диагностики, последовательность выполнения медицинских технологий, оптимальные способы выполнения конкретных манипуляций и др. приведены в соответствующих разделах документа.

Основные патогенетические механизмы КГЛ



Рисунок 1. Основные патогенетические механизмы Крымской геморрагической лихорадки



Рисунок 2. Клиническое и лабораторное течение КГЛ

7. Мониторинг клинических рекомендаций (протокола лечения) «Крымская геморрагическая лихорадка (вызванная вирусом Конго) у взрослых»

Мониторинг клинических рекомендаций (анализ использования, сбор информации по недостаткам и замечаниям), внесение изменений и дополнений осуществляет ГБОУ ВПО Ставропольский государственный медицинский университет МЗ РФ, ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» министерства здравоохранения Краснодарского края при взаимодействии со всеми заинтересованными организациями. Обновление версии клинических рекомендаций осуществляется по мере необходимости, но не реже 1 раза в 3 года.

8. Экспертиза клинических рекомендаций (протокола лечения) «Крымская геморрагическая лихорадка (вызванная вирусом Конго) у взрослых»

Экспертизу клинических рекомендаций (протокола лечения) проводят специалисты, представляющие медицинские организации, не участвующие в разработке протокола. Разработчики в сопроводительном письме ставят перед экспертом вопросы, на которые он должен ответить, определяют сроки представления экспертного заключения, обычно не превышающие 30 дней с момента получения протокола.

В экспертном заключении эксперт должен указать свою фамилию, имя, отчество, место работы и должность и дать ответы на поставленные в сопроводительном письме вопросы. В случае несогласия с отдельными положениями протокола эксперт предлагает свои варианты с указанием страниц и пунктов, по которым предложены замены. В случае необходимости продления сроков экспертизы эксперт в письменном виде сообщает об этом разработчикам с указанием сроков окончания экспертизы и обоснованием переноса сроков. Отсутствие экспертного заключения в установленные сроки означает согласие эксперта со всеми пунктами проекта протокола. По результатам экспертизы разработчики составляют сводную таблицу предложений и замечаний, принятых решений и их обоснований по форме, приведенной в приложении В, оформляют окончательную редакцию протокола.

9. Приложения

Приложение А

Примечание: при формировании перечней медицинских услуг указываются:

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

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

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

Каждой модели пациента соответствуют определенные перечни медицинских услуг двух уровней:

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

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

Примечание:

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

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

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

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

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

*** - средняя суточная доза

**** - средняя курсовая доза

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

2. Назначение и применение лекарственных препаратов для медицинского применения, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в стандарт медицинской помощи, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии (часть 5 статьи 37 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 28.11.2011, № 48, ст. 6724; 25.06.2012, № 26, ст. 3442).

Приложение В

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

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

10. Библиография

1. Балуда В.П. Физиология системы гемостаза: Пособие для студентов и слушателей институтов усовершенствования врачей / В.П. Балуда, М.В. Балуда, И.И. Деянов. М., 1995. - 243 с.
2. Баркаган З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Мо-мот. М.: Ньюдиамед-АО, 1999. - 224 с.
3. Городин В.Н. Патогенетическое обоснование и оптимизация интенсивной терапии тяжелых форм лептоспироза. Автореф. дисс. ... д.м.н. – Ростов-на-Дону, 2007. – 42 с.
4. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза - М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2005. -227 с.
5. Ковалевич Н.И. Значение лабораторного исследования периферической крови в оценке тяжести и прогнозировании течения Крым-Конго геморрагической

- лихорадки: диссертация кандидата медицинских наук /.- Саратов, 2004.- 140 с.
6. Лазарев В.Н. Крымская геморрагическая лихорадка в Ростовской области: Автореф. Дис. - д-ра мед. Наук. – М., 1978.
 7. Лазарева Е.Н., Галимзянов Х.М., Полякова А.М., Малеев В.В., Черенова Л.П., Самотруева М.А., Неталиева С.Ж. Роль тромбоцитов в патогенезе геморрагического синдрома Крымской геморрагической лихорадки. Эпидемиол. и инфекц. бол. 2007; (1):24–27.
 8. Лещева Г.А., Гальцева Г.В., Городин В.Н., Бадмараева Е.К. Крымская геморрагическая лихорадка - актуальная проблема республики Калмыкия. //Здоровье населения и среда обитания, 2013, №1 (238), С. 26-29.
 9. Лещинская Е.В. Клиника Крымской геморрагической лихорадки // Клиническая медицина. – 1967. - №12. –С. 74-78.
 10. Первушин Ю.В., Санникова И.В., Ковалевич Н.И. Попов П.Н. Исследование системы крови у больных Крымской геморрагической лихорадкой. Клин. лаб. диагностика. – 2001. - №10. – С. 8.
 11. Первушин Ю.В. Санникова И.В., Сивун И.М., Ковалевич Н.И. ДВС-синдром при Крымской-Конго геморрагической лихорадке. Клин. лаб. диагностика. – 2008. - №9. – С. 78-79.
 12. Санникова И.В. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка: клинико-патогенетические аспекты и оптимизация лечения. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009.
 13. Черенов И.В., Галимзянов Х.М., Сологуб Т.В., Романцов М.Г., Локтева О.М., Коваленко А.Л. Оценка эффективности противовирусных средств в терапии Крымской геморрагической лихорадки. Клиническая медицина. - 2012. - № 4. – С. 59-62.
 14. Bray M. Pathogenesis of viral hemorrhagic fever / M. Bray // Curr. Opin. Immunol. – 2005. – Vol. 17. – P. 399-403.
 15. Burt F.J. Immunohistochemical and in situ localization of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in human tissues and implications for CCHF pathogenesis / F.J. Burt, R. Swanepoel, W.J. Shieh et al. // Arch. Pathol. Lab. Med. – 1997. – Vol. 121. – P. 839-846.
 16. Centers for Disease Control. Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1988; 37 (Suppl 3). – P. 1–16.
 17. Chen J.P. Hemorrhagic fever virus-induced changes in hemostasis and vascular biology / J.P. Chen, T.M. Cosgriff // Blood Coagulation and Fibrinolysis. – 2000. – Vol. 11. – P. 461-483.
 18. Fisman D.N. Hemophagocytic syndromes and infection / D.N. Fisman // Emerg. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 6. – P. 601-608.
 19. Soares-Weiser K, Thomas S, Thomson GG, Garner P. Ribavirin for Crimean-Congo hemorrhagic fever: systematic review and Meta-analysis. BMC Infectious Diseases. 2010;10:207.
 20. Tignor G. H., Hanham C.A. Ribavirin efficacy in a vivo model of Crimean Congo hemorrhagic fever virus infection. Antiviral Res. 1993; 22: 309-25;
 21. Watts D. M., Ussery M. A., Nash D., Peters C. J. Inhibition of Crimean-Congo hemorrhagic fever infection yields in vitro by ribavirin. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1989. Nov.; 41 (5): 581-5.
 22. Weber F., Mirazimi A. Interferon and cytokine responses to Crimean Congo hemorrhagic fever virus; an emerging and neglected viral zoonosis. Cytokine & Growth Factor Re-views 19 (2008) 395–404. Cytokine & Growth Factor Reviews 19 (2008) 395–404.
 23. Update: management of patients with suspected viral hemorrhagic fever – United States. MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 1995; 44: 475- 479.

