

BIOLOGICAL THREAT REDUCTION PROGRAM



Віруси геморагічних гарячок: клінічні прояви, діагноз, лікування та профілактика

Course Number

TRNHUM-00344

Rev.01

Document prepared by: **WRAIR/S. Thomas**

Reviewed by: **USAMRIID/ R. Mody**

Activated **AUG 2009**





ВГГ: диференційний діагноз

- Інфекційні хвороби

- грип
- вірусний гепатит
- стафілококовий чи грамнегативний сепсис
- менінгококемія
- сальмонельоз
- шигельоз
- лептоспіроз
- малярія
- рикетсіози



- Не інфекційні хвороби

- ДВС-синдром
- ІТР чи ТТР
- Гемолітичний уремичний синдром
- Гостра лейкемія
- Колагеноз





ВГГ: діапазон клінічних проявів

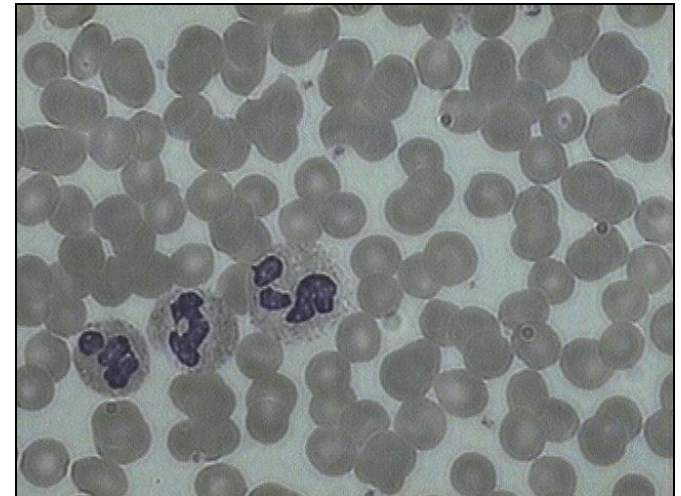
- Різноманісність проявів (природна інфекція у порівняння з використанням біологічною зброєю)
- Продромальні ознаки
 - Висока гарячка, головний біль, слабкість, болі в суглобах та м'язах
 - нудота, біль у животі та діарея без крові
- Ранні ознаки
 - гарячка, ↓ артеріальний тиск, ↓ серцебиття, тахіпноє, кон'юнктивіт і фарингіт
 - приливи крові та висип на шкірі
- Пізні прояви
 - геморагічний діатез, петехії і слизова оболонка
 - Крововилив у кон'юнктиві, гематурія, блювання кров'ю а мелена
 - Головні прояви
 - ДВС синдром, шок циркулюючої системи та порушення ЦНС





ВГГ: діапазон патологій при лабораторному дослідженні

- Лейкопенія
 - гарячка Ласа з лейкоцитозом
- Анемія
- Згущення крові
- Тромбоцитопенія
- Підвищені ферменти печінки





ВГГ: діапазон патологій при лабораторному дослідженні

- **Порушення коагуляції**
 - тривалий час кровотеч
 - час утворення протромбіну
 - Активованний РТТ
 - ↑ деградація фібрину
 - ↓ фібриногену
- **Аналіз сечі**
 - протеїнурія
 - гематурія
 - олігурія
 - азотемія





ВГГ: можливі наслідки

- Тривале видужання
- Втрата волосся, нігтів
- Глухота (гарячки Ласа та Ебола)
- Ретиніт (гарячка долини Рифт, ДГГ)
- Увеїт (гарячка долини Рифт, гарячка
- Перикардит (гарячка Ласа)
- Нироква недостатність (ГГНС)
- Енцефаліт (АГГ, БГГ, гарячка долини Рифт, ДГГ, ОГГ)





ВГГ: правила безпеки в лабораторії

- Строгі правила безпеки
 - рукавички, халат, маска, бахіли і захисні засоби для очей/обличчя
 - застосування респіратора при роботі з HEPA фільтром
 - при можливості проводити аналіз зразків у боксі біобезпеки
- Бризки/розливання рідкого матеріалу
 - негайно налити дезінфікуючий засіб на місце розливу, дати постояти 30 хвилин
 - витерти абсорбуючим рушником змоченим у дезінфікуючому засобі
- Знищення відходів
 - відповідає правилам при ізоляції пацієнта





ВГГ: діагноз: загальний

- Виключити інші діагнози (культури крові, густі та негусти мазки)
- Лабораторні методи
 - Швидкий метод ІФА використовувати найлегше (при гострій стадії/видужанні)
 - детекція вірусного антигену є чутливою до $\sim 10^4 \log \text{PFU/мл}$
 - Фіксація антитіла IgM
 - Тканини
 - Гібридизація нуклеїної кислоти
 - Імуногістохімія (ІГХ)
 - Електронна мікроскопія
 - Ізоляція вірусу з крові при гострій формі хвороби чи аутопсія
 - Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР)
 - Важливість цього методу зростає, потрібний подальший розвиток





ВГГ: загальні рекомендації щодо лікування

- Точне та раннє визначення випадку
- Звітування про випадок
- Засоби індивідуального захисту (обмежити коло медичних працівників: компетентний = безпечний)
- Ізоляція та обеззараження
- Активна підтримуюча терапія на ранній стадії хвороби
- Антивірусна терапія не схвалена Комісією по контролю за ліками і харчування США
 - При можливості призначають рібавірін внутрішньовенно/таблетки
- Вакцини на стадії розробки
 - Кількість обмежена





ВГГ: загальні рекомендації щодо лікування: підтримуюча терапія

- Загальна форма хвороби
 - седативні, знеболюючі та амнестичні препарати
 - уникати призначення аспірину та препаратів проти згортання крові і утворення тромбоцитів
 - передбачати виникнення вторинної інфекції, лікувати однаково
 - уникати непотрібних в/в пристроїв (метеликів) і катетерів
 - не призначати імунодепресантів (стероїди)
- Кровотечі
 - не лікувати легкі прояви кровотеч
 - при тяжкий кровотечах: свіжа заморожена плазма, концентрати для згортання крові і тромбоцити
 - гепарін при ДВС-синдромі
- Гіпотензія і шок
 - Colloid/Crystolloids з великою обережністю (може викликати набряк легень)
 - допамін призначати тим, хто не реагує на заміну рідини





ВГГ: контроль за інфекцією

- Філовіруси і аренавіруси є високо інфекційними при прямому контакті
- 1995р. Гарячка Ebola в м. Кіквіт, Демократична Республіка Конго
 - у 32% з 283 випадків пацієнтами були медичні працівники
 - правила безпеки були високоефективними
 - про випадки ВГГ треба негайно повідомили
 - епідеміологи лікарні і контроль за інфекцією
 - завідувач лабораторією і персонал
 - центр контролю і профілактики захворювань (CDC)





ВГГ: контроль за інфекцією

Вірус попадає в медичний заклад в рідинах тіла пацієнтів з ВГГ



Персонал, пацієнти та відвідувачі є групою ризику зараження ВГГ



Вірус передається під час прямого контакту з пацієнтами інфікованими ВГГ чи померлого пацієнта, якщо контактні особи не захищені



Передається через контакт з рідинами тіла
Чи
Заражене медичне обладнання
Чи
Випадковий укол голкою або при контакті



Заражена особа несе вірус назад у місце проживання. Передача вірусу продовжується якщо існує прямий контакт з інфікованими рідинами тіла і контактні особи не захищені





Контроль за інфекцією у медичному закладі Африки BOO3, відділ охорони здоров'я і соціального забезпечення США, CDC (1998)



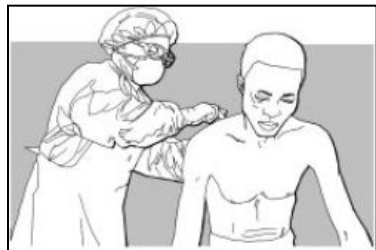
Стандартні
правила безпеки



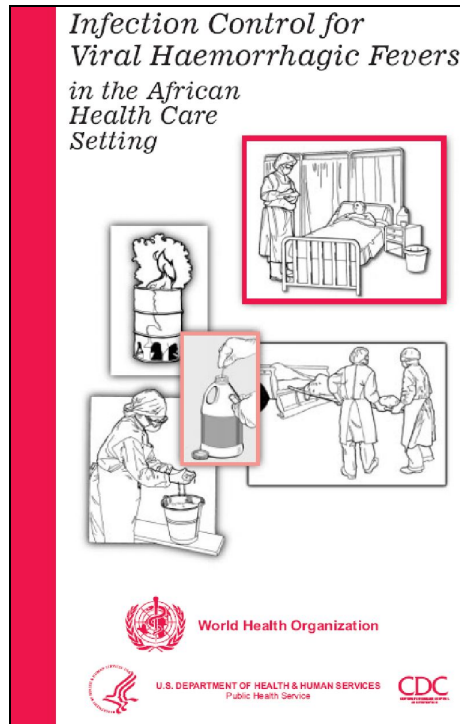
Визначення випадків
ВГГ



Ізоляція
пацієнтів з
ВГГ



Засоби
індивідуаль
ного
захисту

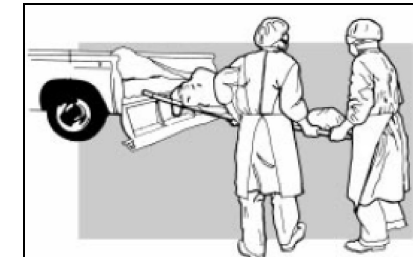


Дезинфекці
я речей, що
використов
уються
повторно



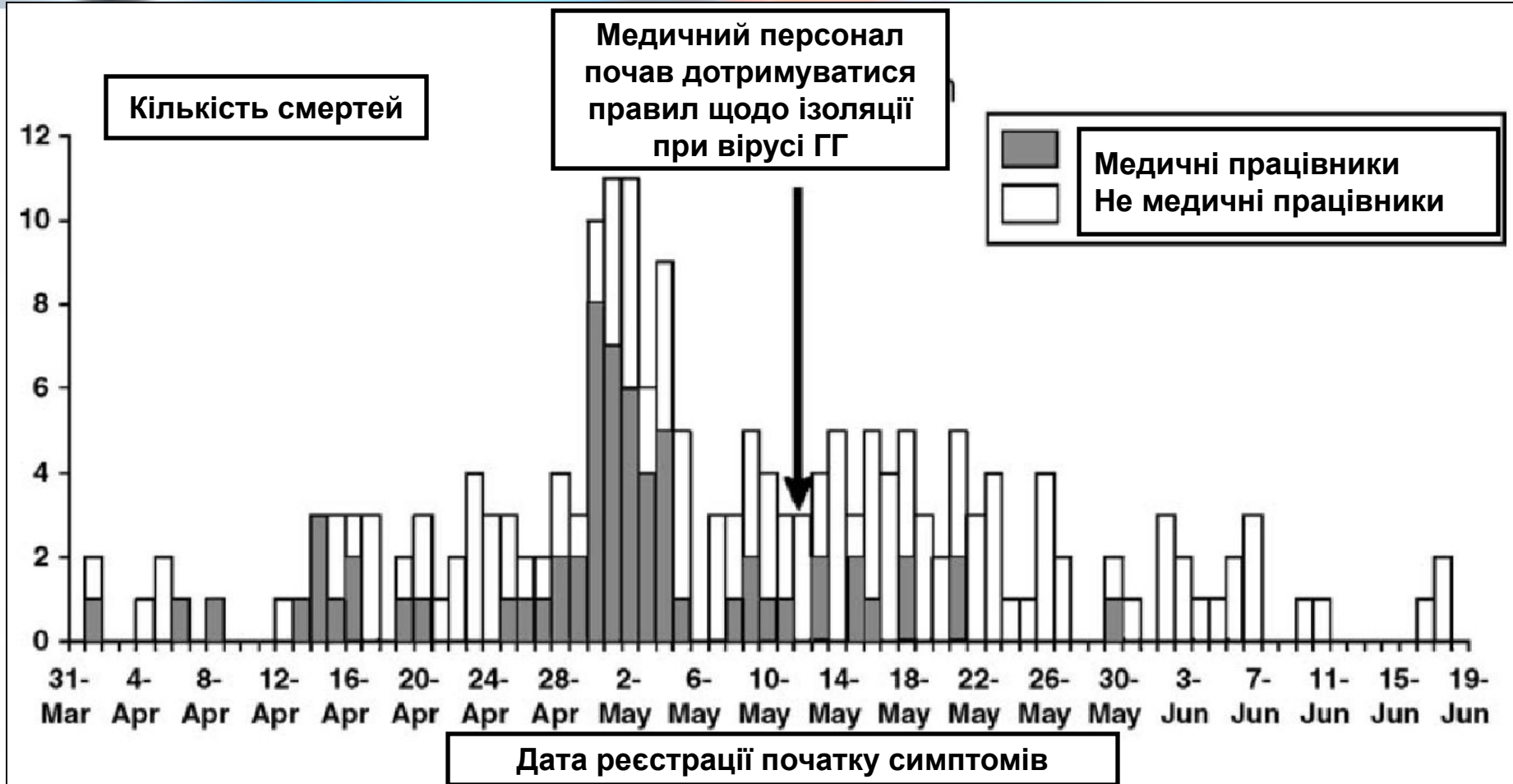
Знищення
відходів

Безпечні
похорони



Проведення санітарно-
просвітньої роботи і
навчання в місцевості





Кількість інфікованих медичних працівників знизилося після введення правил безпеки для медичних сестер, протягом спалаху ГГ Ебола в м. Кіквіт, ДРК, 1995.





Родини ВГГ

Arenaviridae	Bunyaviridae	Filoviridae	Flaviviridae
Аргентинська ГГ	Рід хантавіруси	Ебола	Денге
Болівійська ГГ	Конго-Кримська ГГ	Маргбург	Жовта гарячка
Венесуельська ГГ	Гарячка долини Рифт		Кайясанурська
Бразильська ГГ*			Омська
Гарячка Ласа			



* дуже мало повідомлених випадків, резервуар невідомий





Гарячка Ласа: клініка

- Інкубаційний період: ~7-14 днів (коливається від 5-21 дня)
- Ознаки і симптоми
 - ~80% випадків не мають симптомів
 - Поступовий початок гарячки, слабкість і втомлюваність
 - Погіршення гарячки, головний біль, біль у м'язах та крайня слабкість
 - Біль в животі, нудота і блювання, діарея та запор
 - Біль у горлі (66% випадків) із запальним чи ексудативним фарингітом
 - Загрудинний біль і кашель є частими і $\pm$ плевральні випоти
- Клінічні прояви (McCormick JB, et al. журнал *Інфекційні хвороби* 1987;155:445–455.)
 - кровотеча, набряк, ексудативний фарингіт, кон'юнктивіт, фарингіт
 - гарячка, загрудинний біль і протеїнурія (70% випадків)





Гарячка Ласа: клінічні стадії

Таблиця 2. Клінічні стадії гарячки Ласа (адаптовано з Маккарті 2002)

Стадія	Симптоми
1 (день 1-3)	Загальна слабкість і стомлюваність. Висока гарячка, >39C, постійний пік температури 40-41C
2 (день 4-7)	Біль у горлі (з ексудативними виділеннями) є дуже характерним; головний біль; біль у спині, грудній клітці; біль у животі; кон'юнктивіт; нудота і блювання; діарея; продуктивний кашель, протеїнурія; низький артеріальний тиск (систоличний < 100 мм рт.ст.); анемія
3 (після 7 днів)	Одутлість обличчя; конвульсії; кровотеча із слизових оболонок (носа, рота, очей); внутрішні кровотечі; сплутання свідомості або порушення орієнтації
4 (після 14 днів)	Кома і смерть

- Слабкі провісники
 - Прояви крововиливів (<33%)
 - Збільшена проникливість судин (одутлість обличчя чи плевральні випоти)
 - блювання, біль у горлі, тахіпное або крововилив (2.5-кратне > ризик смерті)
- Летальність серед госпіталізованих пацієнтів складає 15-20%

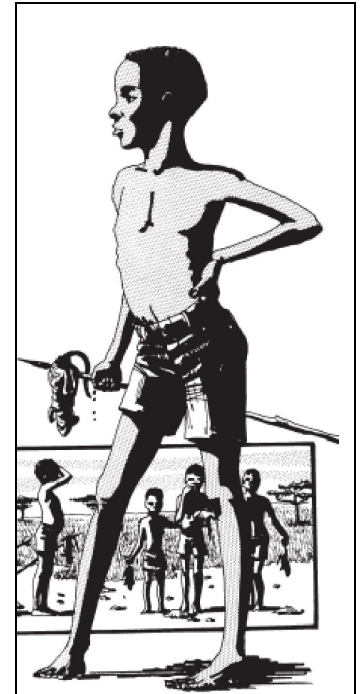






Гарячка Ласа: клінічні наслідки

- Симптоми і вірусемія є стійкими (від 2 до 3 тижнів після початку)
- Перикардит виникає на ранній стадії видужання (5-10% випадків)
- Неврологічні ускладнення
 - асептичний менінгіт
 - енцефаліт
 - поширена енцефалопатія з нападами
 - мозочкова атаксія на стадії видужання
- Глухота
 - одно чи двостороння втрата слуху (29% випадків)
 - як правило, з'являється на стадії видужання
 - не пов'язана з тяжкістю протікання гострої хвороби
 - може залишитися на всі життя в 1/3 уражених пацієнтів





Гарячка Ласа: лікування

- Профілактика рібавіріном (в тому числі, при вагітності і припиненні годування груддю)
 - 2 г в/в ударна доза
 - 1 г в/в кожні 6 годин х 4 дні
 - 0.5 г в/в кожні 8 годин х 6 днів
- АБО
 - 30 мг/кг ударна доза
 - 15 мг/кг в/в кожні 6 годин х 4 дні
 - 7.5 мг/кг в/в кожні 8 годин х 6 днів





Гарячка Ласа: лікування

- Рібавірін призначають перорально
 - 2 г перорально ударна доза
 - 4 г/день на 4 поділені дози x 4 дні
 - 2 г/день на 6 доз
- Рібавірін призначений в/в протягом 6 днів зменшує летальність з 76% до 9%
- Пероральна терапія є такою ж ефективною як і в/в ін'єкції і складає 50%
- Профілактика після зараження стоїть під питанням
 - 2 г перорально 4 поділених дози x 7 днів





Вірус хунін (аргентинська ГГ)

- Клінічні прояви

- Гіпотензія і петехії (м'яке піднебіння, пахвова зона та ясна)
- Неврологічні ускладнення більш характерні, ніж при гарячці Ласса
 - 4^й день хвороби, початок крововиливу
 - роздратованість, сонливість, гіпотонія, гіпорексія і тремор
- Кровоточивість слизових оболонок, шок, анурія та кома

- Діагноз

- Ізоляція вірусу (виділення (мазки) з горла)
 - ІФА: антиген та IgM/IgG антитіла
 - ПЛР у реальному часі на стадії розвитку
- (журнал, Клінічна вірусологія 2005;32:2)





Вірус хунін (аргентинська ГГ)



- Лікування і профілактика
 - Рібавірін (не перетинає гематоенцефалітний бар'єр)
 - Схоже до лікування гарячки Ласа
 - 40% летальності < до 12.5% (Rev Інфекційні хвороби 1989;11:4:S750-S761.)
 - Катіонні пептиди (цекропін А, еллітін та індоліцидін)
 - Активність проти хуніну і ВПГ I та II (Int журнал Антимікробні чинники 2004;23:382-9.)
 - Антитілотерапія (пасивна імунізація)
 - ≥ 2 одиниці плазми від видужуючого пацієнта (Lancet 1984;4:255-256.)
 - ефективна, якщо розпочати протягом 8 днів
- Профілактика
 - Candid #1 (живий ослаблений штам вакцини) (JID 1998;177:277.)
 - Ефективний на III фазі досліджень в Аргентині
 - Перехресний захист в моделі болівійської ГГ NHP





Вірус Гуанаріто (ВГГ)

- Клінічна картина
 - Інкубаційний період: від 7 до 14 днів
 - гарячка, тромбоцитопенія, крововилив та неврологічні ускладнення
 - Від 10% до 16% складає летальність
- Діагноз
 - Ізоляція вірусу
 - Метод ПЛР у реальному часі знаход
- Лікування і профілактика
 - Такі як і при гарячці Ласа

★ UTMB Department of Pathology



Обробка зразків гризунів для ізоляції
аренавірусів протягом проведення
досліджень ГГ у Венесуелі



Бразилець з ГГ –
пурпура на кон'юнктиві
(A. Pereira, MD, PhD)





Вірус мачупо (болівійська ГГ)

- Клінічна картина
 - Інкубаційний період: від 7 до
 - Летальність: від 10% до 16%
- Діагностика
 - Ізоляція вірусу
 - Метод ПЛР у реальному часі
- Лікування
 - Таке ж як і при гарячці Ласа



Болівійська ГГ: еритематозний висип (JAMA ТРАВЕНЬ 2002;287:18:2397.)



Болівійська ГГ:крововилив на кон'юнктиві (JAMA ТРАВЕНЬ 2002;287:18:2397.)





Гарячка долини Ріфт: клініка

- Інкубаційний період: від 2 до 6 днів
- Клінічні прояви
 - гарячка, головний біль, болі у суглобах і м'язах
 - кон'юнктивіт, фотофобія
 - запаморочення, виснаження, нудота, блювання та розлади зору
 - початок хвороби → видужання → повернення симптомів → видужання
- Ускладнення
 - Ретиніт
 - 5% - 10% пацієнтів розвивають ретиніт у 1 – 3 тиждень після гарячки
 - макулярні ексудати (у вигляді вати)
 - ретинальний крововилив, васкуліт
 - 50% пацієнтів мають постійне ураження зору





Гарячка долини Ріфт: клініка

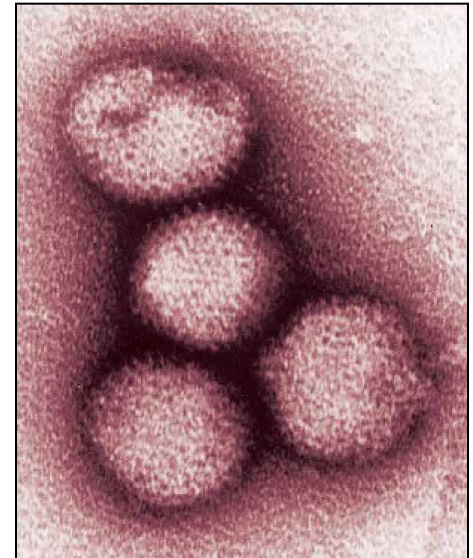
- Ускладнення (продовження)
 - Менінгоенцефалітний синдром
 - вірусна інвазія ЦНС
 - порушення орієнтації, галюцинації, запаморочення
 - менінгіт і плеоцитоз є характерними ознаками
 - Скороминуча хвороба (1%)
 - крововилив
 - гематемезис, мелена, геморагічний гінгівіт
 - петехіальні і пурпурні ураження шкіри
 - некроз печінки
 - 50% складає летальність





Гарячка долини Ріфт: лабораторна діагностика

- Клінічні лабораторії
 - анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія
 - ↑↑ продукти розщеплення фібрину
- Діагностика
 - ізоляція вірусу (новонароджені миші)
 - метод ПЛР у реальному часі
 - Серологічний метод
 - ІФА для виділення IgM/IgG
 - нейтралізація сироватки крові
 - реакція зв'язування комплементу
 - пригнічення гемаглютинації
 - гель-дифузія
 - реакція непрямой імунофлуоресценції



Nature Medicine Supplement
DEC 2004 10:12:S110-121.





Гарячка долини Ріфт: лікування

- Лікування
 - рібавірін (спосіб застосування такий же як і при гарячці Ласа)
 - На мишах (для профілактики)
 - Конусоподібна крива реакції на дозу
 - 100 мг/кг/день: 100% виживання (Нью-Йорк. Академічна преса, 1980:169-83.)
 - NHR (негайне лікування)
 - Значно знижує рівні вірусемії
 - Нейтралізація антитіл на 7 день (Антивірусні питання, 1986;6:285-97.)
 - Інтерферон-α (профілактика / лікування) (Rev Інфекційні хвороби, 1989;11:4:S815)
 - запобігання / пригнічення вірусемії
 - обмежене гепатоклітинне ураження
 - обмежений гемостатичний розлад





Гарячка долини Ріфт: профілактика

- Вакцини проти гарячки долини Ріфт
- Інактивовані формаліном
 - Безпечні але потрібно 3 дози, інтермітуюча повторна доза
 - Поставка обмежена
- Жива ослаблена МР-12 вакцина
 - На II фазі тестування





КГГ: клініка

- 1/5 інфікованих осіб розвивають КГГ (Am J Тропічна медицина 1980;29:260.)
- Стадії інфекції
 - Інкубаційний період
 - короткий: від 3 до 7 днів
 - передача через кров
 - коротший інкубаційний період (?)
 - Стадія до появи геморагічного
 - гострий початок гарячки (39-41°C)
 - діарея, нудота, блювання
 - гіперемія обличчя, шиї, грудної клітини
 - гіперемія склери, кон'юнктивіт
 - триває від 1 до 7 днів



Lancet Infect Dis 2006;6:203-214.





КГГ: клініка (продовження)

– Геморагічна стадія

- Розвивається на 3й – 5й день хвороби
- Раптова і коротка за тривалістю (2-3 дні)
- Петехії розвиваються у великі гем
- Крововиливи/кровотечі
 - вагінальні, з ясен, мозкові
 - з носу, шлунково-кишкового тракту
 - маткові, сечового тракту
 - дихального тракту
- гепатомегалія (20-40% випадків)
- спленомегалія (14-23% випадків)



Lancet Infect Dis 2006;6:203-214.





КГГ: клініка (продовження)

– Видужання

- на 10 - 20 день після хвороби
- Госпіталізація триває 9-10 днів
- Повідомляють про:
 - Лабільний пульс
 - тахікардію
 - Тимчасову втрату волосся
 - Поліневрит
 - Утруднене дихання
 - Поганий зір
 - Втрату слуху
 - Втрату пам'яті

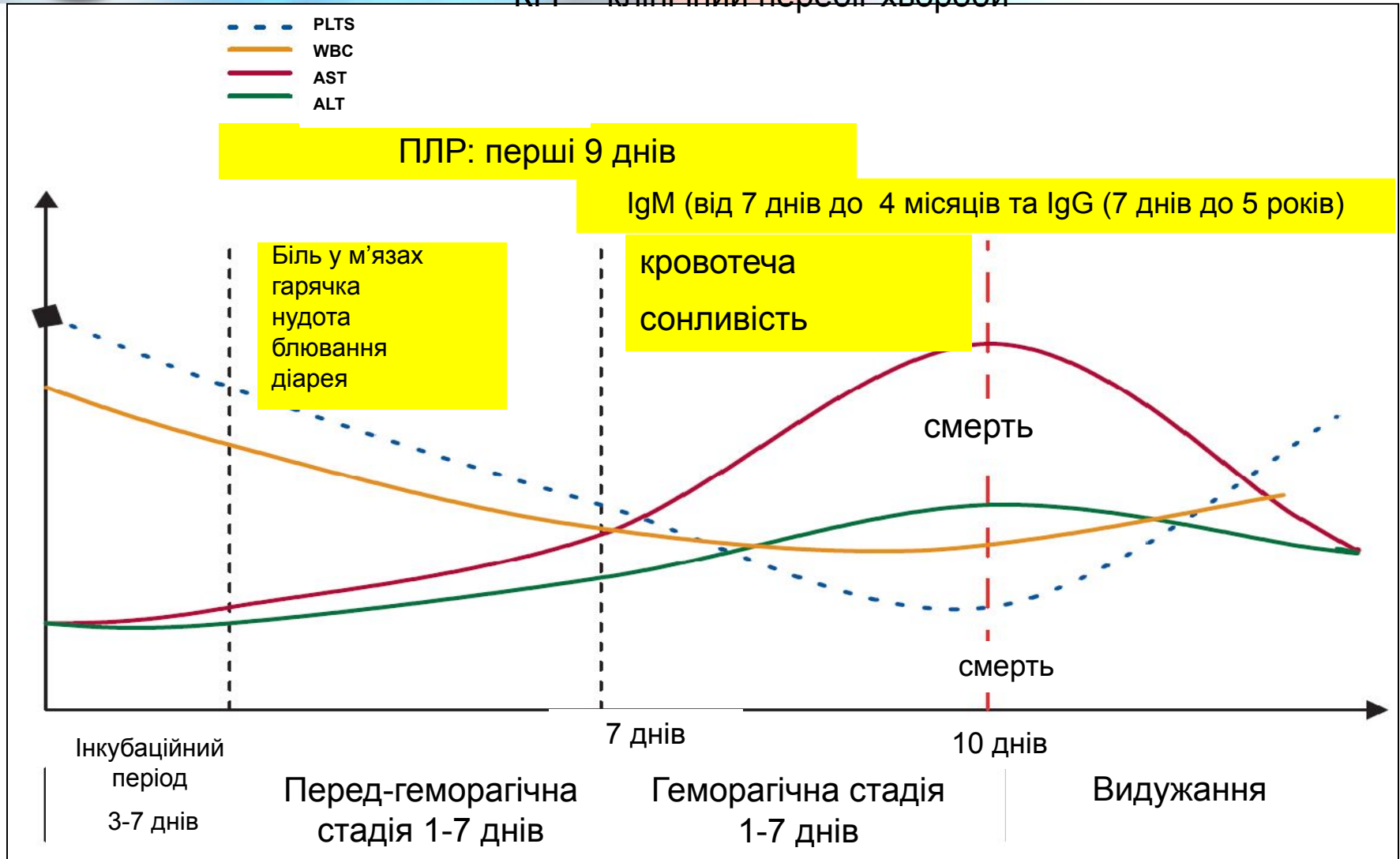


- Показник летальності приблизно складає 30% випадків





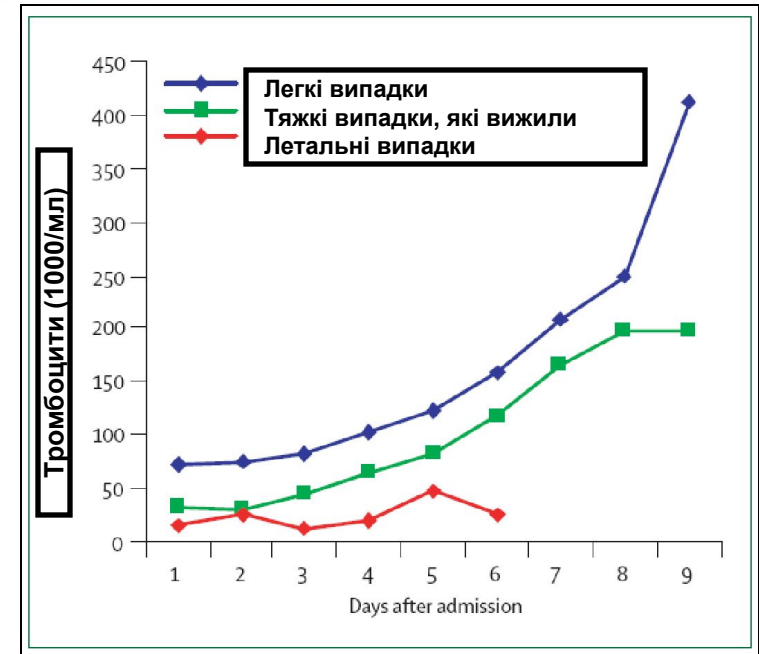
КГГ – клінічний перебіг хвороби





КГГ: патології при лабораторному дослідженні

- тромбоцитопенія / лейкопенія
- підвищений показник:
 - AST / ALT / LDH / CPK
- зменшений показник:
 - фібріногену
- збільшена кількістьIncreased:
 - розпад продуктів фібрину
- довший:
 - протромбований час
 - активований частковий час утворення тромбопластин



Перебіг хвороби у порівнянні з кількістю тромбоцитів.





КГГ: діагностика

- Діагностика
 - Ізоляція вірусу
 - LLC-MK2, BHK-21, Vero, SW-13 лінії клітин
 - Результату отримують через 2- 5 днів
 - Низька чутливість (виявляє тільки найвищий рівень вірусемії)
 - ПЛР у реальному часі
 - Специфічний, чутливий, швидкий
 - ІФА (IgM/IgG)
 - Здатний виявляти антитіла після 7 днів початку реєстрації хвороби
 - IgM триває протягом 4 місяців / IgG може виявлятися протягом 5 років
 - Підтверджує інфекцію через отримання 4-кратного наростання в титрі
 - специфічний, що перевищує ІФА і реакції нейтралізації





КГГ: лікування і профілактика

- Лікування
 - Підтримуюча терапія
 - Переливання тромбоцитів, свіжо замороженої плазми, еритроцитів
 - Уникнення в/м ін'єкцій
 - H2 блокери для уникнення хвороби пептичної виразки
 - Підтримка електролітного і водного балансу
 - Рібавірін
 - Користь від препарату спостерігається у проведених дослідженнях
 - Застосування при легкій формі хвороби не потрібно
 - Спосіб застосування такий же як і при гарячці Ласа
 - Профілактика
 - Вакцина
 - 1974 р.: препарат з мозку миші, інактивована, квасці
 - Вакцину вводять медичним працівниками та військовослужбовцям в ендемічних зонах
 - Дуже імуногенна (>95% хворих з когорти Болгарії розвили антитіла)





Геморагічна гарячка з нирковим синдромом: клініка

- Чотири стадії хвороби
 - Початкова (гарячкова)
 - 3 -7 днів
 - температура - 40°C чи вище
 - озноб, дискомфорт, болі у м'язах
 - набряк брюшини, біль в животі та у попереку
 - почервоніння обличчя, шиї та горла
 - гіперемія кон'юнктиви, піднебіння та глотки
 - петехії
 - протеїнурія





ГГРС: клініка (продовження)

– Гіпотензивна стадія

- Раптовий початок, що триває від декількох годин до днів
- Класичні ознаки шоку
 - 33% летальних випадків викликані незворотним шоком
- Капілярний крововилив



– Олігурична стадія

- триває від 3 до 7 днів
- підвищення сечовини та креатиніну
- гіпертензія, нудота і блювання
- крововилив
- 50% летальних випадків настають протягом цієї стадії





ГГРС: клініка (продовження)

- Поліурична стадія
- Сигнали початку видужання
- Видужання
 - від двох до трьох місяців
- Загальна стадія
 - летальність становить 1% - 15% випадків
 - ГГРС викликана вірусом Seoul протікає тяжче, ніж спричинена вірусом Hantaan
 - гарячка, стомленість, анорексія, блювання, міальгія, біль у животі
 - протеїнурія, тромбоцитопенія, лімфоцитоз
 - Вірус Puumala (nephropathica epidemica)
 - Переважає розлад нирок
 - Крововилив не такий частий
 - 90% випадків протікають у легкій формі
 - цефалагія, гарячка, ↑Cr, протеїнурея, гематурія





ГГРС: діагностика

- Ізоляція вірусу (Vero E6 клітини)
- Серологічний метод
 - ІФА: група специфічних антитіл
 - Реакція нейтралізації: вірус специфічний
 - Реакція Західного блоту
 - ІФА: виділення IgM / IgG
- Зразки аутопсії
 - Імуногістохімічне забарвлення для виявлення вірусних антигенів / ПЛР
- Вірусемія: тривалість коротка
 - Гострий вірус Ruutala: тільки 2/3 + методом ПЛР у реальному часі (журнал “Медична вірусологія”, 1999;59:397-405.)
 - Гострий вірус Dobrava: 40% + методом ПЛР у реальному часі (журнал “Клінічна мікробіологія”, 2001;39:2291-2293)
- Метод ПЛР у реальному часі (одна фаза)
- Імунохроматографічні аналізи антитіла IgM





ГГРС: профілактика

- Вакцина. Травень, 2003 р. 16;21(17-18):1867-73.
 - інактивована Hantaan вакцина (суспензія культури Vero клітин)
- Інфекційні хвороби, клініка N Am 2006;20:359-393.
 - Азія
 - Убита формаліном вакцина проти вірусів Hantaan і Seoul
 - Китай
 - Моновалентні вакцини є ефективними на 95%
 - Бівалентні вакцини змінюють серологічну специфічність на 85%
 - Chimeric core particles (HBV + amino-terminal N)
 - віруси Dobrava, Hantaan, Puumala
 - імуногенні на мишах





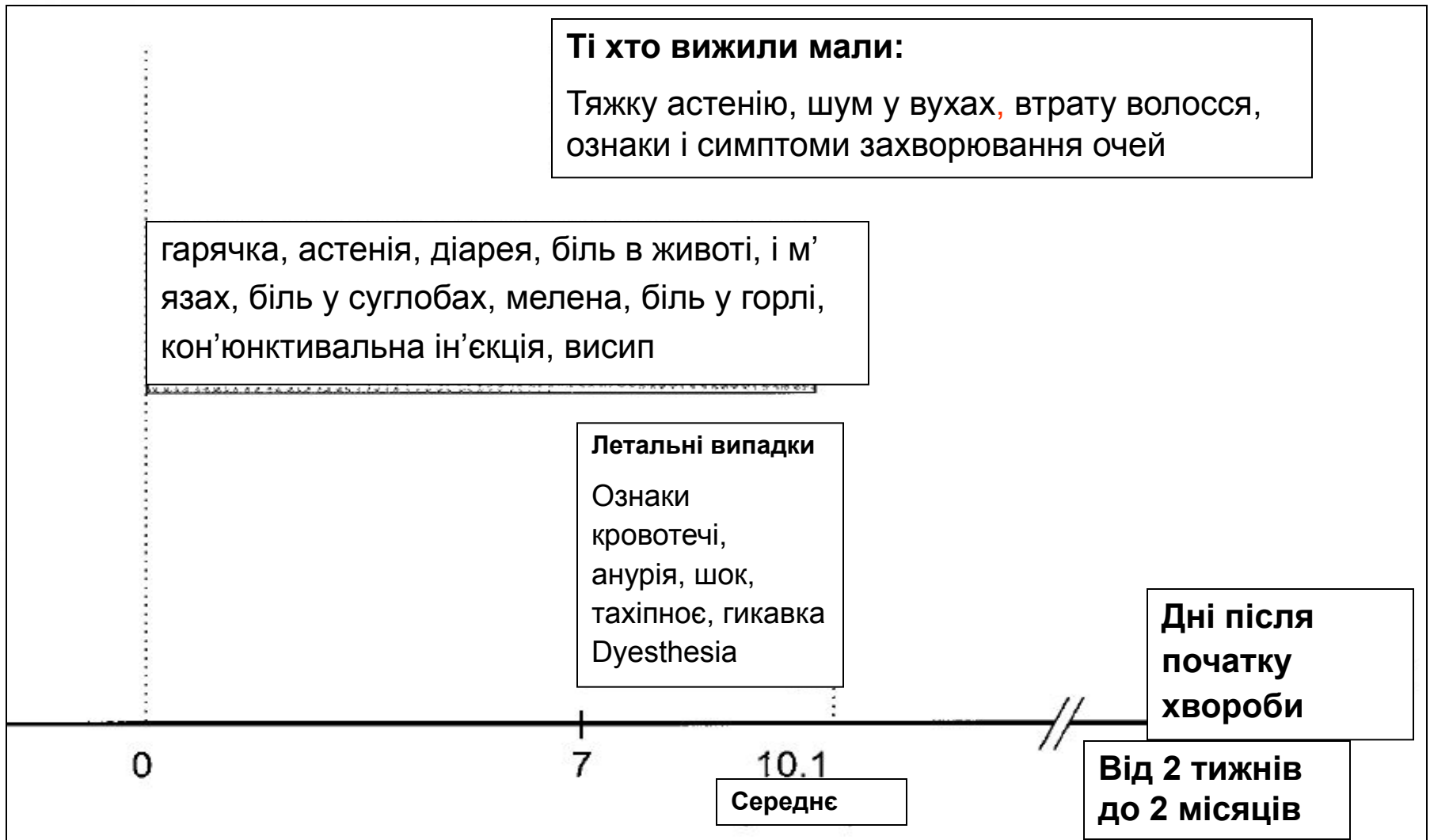
Гарячка Ебола: клініка

- Інкубаційний період: 4-10 днів (коливається від 2-21 дня)
- Раптовий початок:
 - гарячки, головного болю, у м'язах і животі, діареї та фарингіту
- Ознаки
 - кон'юнктивальна ін'єкція
 - кровотеча з ясен
 - плямисто-папульний висип
 - петехії / екхімоз
 - геміплегія, психоз, кома, судороги
- Ускладнення
 - шок
 - метаболічний ацидоз
 - коагулопатія





Схема еволюції ГГ Ебола протягом спалаху у м. Кіквіт, ДРК у 1995 році.





Гарячка Ебола

- Летальність
 - Заїр: 60% - 90% випадків
 - Судан: 50% - 60% випадків
 - Підвищений показник при в/в передачі інфекції
- Діагностика
 - Ізоляція вірусу
 - Vero, Vero E6, MA104
 - Електронна мікроскопія
 - Супернатант культури клітин
 - ІФА
 - виявлення антигену
 - IgM / IgG
 - ІФА: диференціація штаму
 - ІНС: зразки шкіри
 - ПЛР у реальному часі





Гарячка Марбург: клініка

- Інкубаційний період: від 3 до 10 д
- Раптовий початок:
 - гарячка, озноб, головний біль та міалгія
- День 5:
 - Висип, кон'юнктивіт
 - Біль у грудях, біль у горлі
 - нудота, блювання
 - Біль у животі, діарея
- Ускладнення:
 - жовтяниця, порушення функції печінки
 - панкреатит, втрата ваги
 - марення, шок



Плямисто папульозний висип



Марбург: Південна Африка

- Петальність: 25% - 30%, в Анголі спалах викликав до





Гарячка Марбурга: діагностика

- Ізоляція вірусу: Vero E6 clone
 - кров, сироватка, випоти, тканина
- Аналіз непрямой флуоресценції
- Електронна мікроскопія тканин
- Метод ІФА: виділення IgM / IgG
- Метод ПЛРі





Лікування: філовіруси

- Підтримуюча терапія
- Відомо, що призначення активованого білку С (Xigris®) є недостатнім під час сепсису
 - Нещодавні дослідження: rhAPC (Xigris®) мали корисний ефект у більшості пацієнтів (в тому числі, including survival in 2) challenged w/ lethal dose of Ebola-Zaire
- Складова FGI-106
 - Пригнічує реплікацію вірусу Ебола в залежності від дози
 - Представлений in vitro та in vivo активності (на мишах) проти вірусу Ебола-Заір





Профілактика: філовіруси

- Вакцини проти гарячки Ебола
 - всі на стадії експериментальної розробки на приматах; успіх з аденовірусом- & VSV(вірус везикулярного стоматиту)-вектор у не людських приматів
 - Використовують рекомбінантний вірусу везикулярного стоматиту, що показує глікопротеїн Ебола для профілактики після зараження на морських свинках і мишах з 50-100% захисту, якщо вводити не пізніше 24 годин після попадання летального вірусу

Geisbert et.al.: PLOS pathogens, vol 4, issue 11, November 2008

Feldmann et al.: PLoS pathogens, vol 3, issue 1, January 2007

Sullivan et.al.: PLOS medicine, vol 3 issue 6, June 2006

- Вакцини проти гарячки Марбург
 - Дослідження не людських приматів у НДІ ім.Волтера Ріда США: 100% виживання, після введення летальної дози вірусу MBGV і потім лікування після зараження рекомбінантною вакциною VSV-GP Marburg
 - Daddario et. al.: Lancet 367:1399-1404, May 2006





Рекомендовані визначення випадку

Вірусні геморагічні гарячки

- Численні хвороби із схожою картиною
 - анамнез/епідеміологічний зв'язок часто є основою для постановки діагнозу
- КГГ та ГГРС представлені як приклади examples
- *Запропоновані* визначення випадку – це розроблені визначення випадку, що були ухвалені





Рекомендовані визначення випадку

Кримська геморагічна гарячка (КГГ)

- **Підозрілий випадок:** пацієнт з гострою тяжкою формою хвороби з гарячкою $>38^{\circ}\text{C}$ (оральна), можливою брадикардією без альтернативного діагнозу (наприклад, менінгококова інфекція) та, принаймні, одним з таких симптомів:
 - петехіальний чи пурпурний висип
 - крововиливи
 - патологічні кровотечі (носові, маткові, шлунково-кишкові, з ясен та інші)
 - тромбоцитопенія ($<100,000/\mu\text{L}$)





Рекомендовані визначення випадку

Кримська геморагічна гарячка (КГГ)

- **Ймовірний випадок:** відповідає визначенню підозрілого випадку КГГ і, принаймні, одному з таких стверджень:
- протягом двох тижнів до початку реєстрації симптомів особа їздила в зону чи жила у зоні з природним вогнищем КГГ (звідки повідомляли про випадки КГГ серед людей і тварин), **TA** at least one of the following:
 - Недавній анамнез укусів кліща
 - Контакт з кліщами
 - Контакт з кров'ю хворого на КГГ
 - Контакт з кров'ю тварини, що може бути носієм вірусу (кролики та інші)
- Епідеміологічний зв'язок з підтвердженим випадком КГГ (у людей чи тварин)
- Працівник лабораторії з можливістю зараження КГГ, що пов'язано з його професійною діяльністю





Рекомендовані визначення випадку

Кримська геморагічна гарячка (КГГ)

- **Підтверджений випадок:** підтверджений лабораторний аналіз, схвалений МОЗ і програмою ВРЧЗ чи ВООЗ





Рекомендовані визначення випадку

Геморагічна гарячка з нирковим синдромом (ГГРС)

Підозрілий випадок: пацієнт з гострою тяжкою формою хвороби з гарячкою $>38^{\circ}\text{C}$ (оральна), у якого присутні симптоми гіпотензії, альтернативний діагноз відсутній

ТА

- Однією з таких ознак геморагічного синдрому:
 - Геморагічний висип: пурпурний, ecchymotic чи петехальний
 - Гіперемія обличчя і шиї
 - обширний крововилив на місці уколу голкою
 - Ознаки крововиливу (кровотеча з носу, шлункові, маткові, кишкові та легеневі, кровохаркання, кровотеча з ясен, гематурія і т.п.)
 - тромбоцитопенія ($<100,000/\mu\text{L}$)

• ТА

[продовження на наступному слайді]





Рекомендовані визначення випадку

Геморагічна гарячка з нирковим синдромом (ГГРС)

Підозрілий випадок: пацієнт з гострою тяжкою формою хвороби з гарячкою $>38^{\circ}\text{C}$ (оральна), у якого присутні симптоми гіпотензії, альтернативний діагноз відсутній

ТА [продовження з попереднього слайду],

— Однією з таких ознак ниркової недостатності:

- протеїнурія
- уремія
- Олігурія чи анурія
- гематурія
- Болючість коста-вертебрального angle (CVA)
- Одутлість обличчя і припухлість повік
- блювання
- **Болі в животі**





Рекомендовані визначення випадку

Геморагічна гарячка з нирковим синдромом (ГГРС)

- **Ймовірний випадок:** відповідає визначенню підозрілого випадку ГГРС і, принаймні, одному з таких стверджень:
 - протягом шести тижнів до початку реєстрації симптомів особа їздила в ендемічну зону чи жила там
 - особа мала контакт з гризунами чи їх випорожненнями
 - зв'язок з підтвердженим випадком ГГРС (серед людей чи тварин) з епідеміологічної точки зору
 - працівник лабораторії, чия робота пов'язана з можливістю зараження ГГРС





Рекомендовані визначення випадку

Геморагічна гарячка з нирковим синдромом (ГГРС)

- **Підтверджений випадок:** підтверджений лабораторний аналіз, схвалений МОЗ і програмою ВРЧЗ чи ВООЗ





Вірусні геморагічні гарячки

Питання?

