

УДК 616.91

ТАКТИКА МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ЭБОЛА

Бондаренко А.В., Гвоздецкая М.Г., Зоц Я.В.

Харьковский национальный медицинский
университет МЗ Украины

2014 г. ознаменовался крупнейшей в истории эпидемией болезни, вызванной вирусом Эбола (БВВЭ), жертвами которой в течение года от момента ее объявления в странах Западной Африки (по состоянию на 08.03.2015 г.) стали 9976 человек из 24282 инфицированных [1]. Вспышка заболевания, начавшаяся в Гвинее (Гвинейская Республика), в последующем через сухопутные границы распространилась на соседние Сьерра-Леоне и Либерию, наземным транспортом в Сенегал и Мали, воздушным транспортом в Нигерию, Испанию, Соединенные Штаты Америки и Великобританию. Эксперты ВОЗ полагают, что реальное количество жертв эпидемии намного больше и вряд ли поддается исчислению. В 2014 г. параллельно с эпидемией в Западной Африке в своем естественном эндемическом очаге в Демократической Республике Конго была зарегистрирована ограниченная вспышка БВВЭ (66 случаев с летальностью 74,2 %). Данная вспышка не имела эпидемической и этиологической связи с эпидемией, наблюдаемой в Гвинее, Сьерра-Леоне и Либерии [2].

Сложность ситуации заключается в том, что эффективных лицензированных препаратов для лечения и профилактики заболевания на данный момент не существует, а экспериментальных препаратов или крайне мало, или они находятся еще в стадии разработки. ВОЗ посчитала приемлемым, в том числе с этической точки зрения, применение для лечения и профилактики БВВЭ, нелицензированных препаратов, показавших эффективность в экспериментальных условиях [3]. Проводится оценка результатов применения лекарственных средств (ZMapp, ТКМ-100802, AVI 7537 Sarepta, Favipiravir T705, BCX4430 Biocryst, Brincidofovir, Nano Silver и др.) в отношении, как их эффективности, так и безопасности. В эпидемическом очаге рекомендовано использование гипериммунного глобулина или плазмы реконвалесценто, содержащих высокие титры специфических нейтрализующих антител к вирусу Эбола, что приводит к снижению уровня вирусемии [4, 5].

В условиях, когда ежедневно совершаются массовые перемещения людей в самые отдаленные страны мира, инфекции, эндемичные только для определенных территорий, выходят за пределы своего природного ареала, становясь международной проблемой. По итогам совещания Комитета по чрезвычайной ситуации, созданное Генеральным директором ВОЗ в соответствии с Международными медико-санитарными правилами (2005 г.) в отношении вспышки БВВЭ 2014 г. в Западной Африке, в августе 2014 г. было сделано заявление о том, что эпидемия БВВЭ в Западной Африке является

чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, и представляет риск для здоровья населения в других странах [6]. Как показала практика, несмотря на все меры профилактики, риск завоза БВВЭ в Украину сохраняется высоким. В этой связи медицинские работники должны быть готовы к встрече с данной проблемой, и овладеть тактикой оказания помощи таким больным.

В основном, тактика ведения больных БВВЭ должна быть направлена на раннее распознавание заболевания и возникших осложнений, в сочетании с оказанием соответствующей терапии. При оказании помощи больным БВВЭ медицинские работники должны уделять пристальное внимание стандартным мерам предосторожности и носить специальные защитные костюмы, включая очки, респираторы и перчатки. Основные лечебные мероприятия состоят в применении патогенетических и симптоматических средств. Борьбу с интоксикацией, обезвоживанием, кровотечением, шоком проводят общепринятыми методами.

Необходимый уровень ухода и вмешательств, варьирует в зависимости от степени тяжести заболевания. Оценка состояния каждого пациента всегда необходимо начинать с быстрого осмотра для выявления неотложных состояний и оказания соответствующей неотложной помощи, включая комплексное лечение инфекционно-токсического шока и паллиативную терапию по показаниям. Настенные схемы пошаговых действий осмотра и оказания помощи должны быть размещены в изоляторах, где осматривают больных.

Терапия лихорадочного синдрома включает назначение парацетамола. Применение диклофенака, ибупрофена или аспирина категорически запрещено из-за возможного развития или усугубления геморрагического синдрома. При острой кровопотере или циркуляторном шоке проводится переливание цельной крови, внутривенное вливание коллоидных и кристаллоидных растворов. При развитии респираторного дистресс-синдрома сатурацию необходимо поддерживать на уровне SpO₂ >90 %. Если SpO₂ <90% необходима дотация кислорода, которая взрослым пациентам проводится через носовые катетеры из расчета 5 л/мин.

Пациенты должны получать пероральную регидратационную терапию даже при отсутствии признаков обезвоживания. При тошноте и рвоте – противорвотные средства могут принести некоторое облегчение и способствовать усилению проводимой пероральной регидратации. Назначают аминазин по 25-50 мг 4 раза в сутки внутримышечно (или перорально) или метоклопрамид по 10 мг внутривенно (или перорально) 3 раза в день до прекращения рвоты, под контролем экстрапирамидных нарушений. При наличии диспепсического синдрома назначают омепразол по 20 мг перорально или трисиликат магния по 2 таблетки каждые 8 часов, до исчезновения симптомов. При умеренном или сильном обезвоживании (за счет потерь жидкости со стулом и рвотными массами) проводится регидратационная терапия инфузионными кристаллоидными растворами. Для купирования судорожного синдрома

используют диазепам, по 20 мг внутримышечно, при затажном приступе используют фенобарбитал в дозе 10 мг/кг веса. Ведение пациента требует регулярного контроля уровня глюкозы крови. При гипогликемии внутривенно необходимо вводить 25-50 мл 40% раствора глюкозы.

Особенно важными являются борьба с болевым и тревожным синдромами. При слабой выраженности болевого синдрома купирование может быть ограничено назначением парацетамола, при умеренной и сильной выраженности назначается морфин. При наличии тревожного синдрома пациент должен получить адекватную психологическую поддержку. Освещение в палате должно быть круглосуточным. Кроме того, назначается диазепам по 5-15 мг в сутки в 3 приема. При нарушении сознания и агрессивном поведении пациента вводится галоперидол по 5 мг внутримышечно.

Вспышки БВВЭ среди людей до 2014 г. регистрировались в Демократической республике Конго, Судане, Кот-д'Ивуаре, Габоне, Республике Конго, Уганде, Южноафриканской республике. Нельзя забывать, что в этих странах, а также в странах Западной Африки регистрируются, и другие геморрагические лихорадки способные передаваться при прямом контакте с кровью или жидкостями больного человека: лихорадка Ласса, Конго-Крымская геморрагическая лихорадка (ККГЛ) и Болезнь, вызванная вирусом Марбург. Все они имеют потенциал к быстрому распространению и высокой летальности, а клиническая картина отличается многообразием неспецифических симптомов, что представляет большие сложности при их распознавании на начальном этапе.

Для лечения пациентов с лихорадкой Ласса и ККГЛ рекомендуется использование рибавирина. Считается, что он не действует в отношении вирусов Эбола и Марбург. Но в отсутствии в Украине методов лабораторной экспресс-диагностики, провести дифференциальную диагностику ориентируясь только на данные эпиданамнеза и клиническую симптоматику в большинстве случаев не представляется возможным. Клинические наблюдения, демонстрируют эффективность рибавирина при лихорадке Ласса и ККГЛ, при его назначении в первые 6 дней болезни. Учитывая сложности дифференциальной диагностики на начальном этапе, рибавирин стоит назначать эмпирически всем больным с подозрением на БВВЭ и другие вирусные геморрагические лихорадки.

Рибавирин назначается внутривенно капельно в 150 мл 0,9 % физиологического раствора в начальной дозе 30 мг/кг (максимально 2 г). В последующем препарат вводится каждые 6 часов в течение 4 дней из расчета 15 мг/кг (максимально 1 г), а затем каждые 8 часов в течение 6 дней в дозе 7,5 мг/кг (максимально 500 мг). Хотя побочные эффекты при кратковременном приеме рибавирина встречаются довольно редко, все равно необходимо учитывать возможность их появления. Основным побочным эффектом является дозозависимая гемолитическая анемия, исчезающая с прекращением лечения и редко требующая переливания крови. Из-за возможного развития тяжелой анемии, требующей переливания препаратов крови, до начала приема

рибавирина рекомендовано определять уровни гемоглобина, гематокрита и билирубина, а затем, контролировать эти показатели каждые несколько дней.

Относительными противопоказаниями к применению рибавирина являются тяжелая анемия или гемоглобинопатии, болезни коронарных артерий, почечная недостаточность, декомпенсированный цирроз печени, кормление грудью и наличие гиперчувствительности к данному препарату. Хотя рибавирин технически противопоказан при беременности из-за доказанного тератогенного эффекта и выкидышей при исследованиях на лабораторных животных, его использование у беременных должно быть рассмотрено с учетом чрезвычайно высокой материнской смертности при этих заболеваниях. Фетальная смертность у беременных с лихорадкой Ласса чрезвычайно высока и достигает 80 %.

Выскабливание матки следует рассматривать, с учетом чрезвычайно высокой материнской и фетальной смертности, в подтвержденных случаях болезни у беременных, как единственный способ снизить материнскую летальность. Тем не менее, эта процедура сопровождается определенными рисками и должна быть выполнена с особой осторожностью, учитывая возможность внутрибольничной передачи инфекции и развитие кровотечения у роженицы. При кровотечениях необходимо соблюдать особую осторожность во избежание инфицирования медицинских работников. Клинические рекомендации при развитии кровотечения предполагают использование эргометрина на ранних сроках беременности, окситоцина и других мероприятий в послеродовой период.

Учитывая потенциальный риск передачи при грудном вскармливании, детей контактных женщин, также следует изолировать. Необходимо прекратить грудное вскармливание, и рассмотреть альтернативные варианты вскармливания ребенка, например, искусственные смеси. Также не стоит использовать для грудного вскармливания другую кормящую женщину, так как не исключена передача инфекции от ребенка его кормилице, учитывая тесные контакты во время кормления.

Шок у больных БВВЭ чаще всего обусловлен дегидратацией, кровотечениями, развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания или септического состояния. Интенсивная терапия шока у таких больных не отличается от таковой при инфекционно-токсическом шоке, вызванном бактериальной инфекцией, малярией и другими причинами. Для больных БВВЭ адекватная интенсивная терапия является залогом выздоровления.

Лечение инфекционно-токсического шока должно быть комплексным и направлено на поддержание жизненно важных функций организма. Клиническая симптоматика шока включает: общие признаки шока (слабая перфузия); низкое артериальное давление (АД) (систолическое АД <90 мм. рт. ст.); слабый пульс; бледность или похолодание конечностей; снижение капиллярного наполнения; головокружение или шаткость при ходьбе; снижение диуреза (<30 мл/час); затрудненное

дыхание; нарушение сознания, вялость, возбуждение, спутанность сознания. Оценка пульса и артериального давления должна учитывать преморбидное состояние пациента (беременность, возраст, прием лекарств).

Общие принципы ведения пациентов с инфекционно-токсическим шоком включают: обеспечение проходимости дыхательных путей; дотация кислорода; адекватная инфузионная терапия; лечение непосредственной причины шока; использование вазопрессоров при неадекватной перфузии. Для пациентов в состоянии шока необходимо регулярное клиническое обследование, повторные измерения АД, пульса, частоты дыхания и пульсоксиметрия. Особое внимание для дальнейшей тактики следует уделять выявляемым признакам недостаточной перфузии и перегрузки жидкостью.

Инфузионная терапия на первом этапе включает болюсное введение 1000 мл раствора Рингера лактата или физиологического раствора. В последующем вводится раствор из расчета 20 мл/кг/час (максимум 60 мл/кг в первые 2 ч), под контролем систолического АД. Если систолическое АД остается <90 мм. рт. ст. в сочетании с сохраняющимися признаками недостаточной перфузии (сниженный диурез, нарушение психического статуса) после 2 часов инфузионной терапии, необходимо добавить вазопрессоры (допамин или эпинефрин). Во избежание перегрузки объемом жидкости, можно уменьшить скорость введения до 5-10 мл/кг/час. Если систолическое АД поднимается выше 90 мм. рт. ст. в течение 2-6 ч продолжают инфузию из расчета 2 мл/кг/час. Однако если сохраняется тахикардия и есть другие признаки недостаточной перфузии, необходимо продолжать введение растворов в прежнем объеме. При этом необходимо тщательно следить за появлением признаков гипергидратации (увеличение давление в яремной вене; появление одышки, влажных хрипов или крепитации в легких при аускультации; периферические отеки). При их появлении, скорость введения жидкости уменьшается.

В течение первого часа терапии шока, эмпирически назначаются антибиотики широкого спектра действия, при этом делают забор крови на гемокультуру до начала антибиотикотерапии. Выбор антибиотиков зависит от наличия признаков локальной инфекции, особенностей заболевания и доступности антибиотиков. Препаратом выбора является цефтриаксон в дозе 2 г в сутки.

Учитывая схожесть клинических проявлений БВВЭ и тропической малярии, всех больных обследуют на малярию, при позитивном результате исследования (моно- или микст-инфекция) проводится противопаразитарная терапия. Рекомендации ВОЗ однозначно [7] в качестве первой линии терапии неосложненной тропической малярии рекомендуют применение одной из схем пероральной артемизинин-комбинированной терапии: 1) артемизинин плюс лумефантрин; 2) артемизинин плюс амодиахин; 3) артемизинин плюс мефлохин; 4) артемизинин плюс сульфадоксин-пириметамин; 5) дигидроартемизинин плюс пипераквин. Альтернативой являются схемы, рекомендуемые Центром по контролю заболеваний (г. Атланта, США): 1) атоваквон плюс прогунил

(Маларон); 2) артемизинин плюс лумефантрин (Коартем); 3) хинина сульфат плюс доксициклин (или тетрациклин, или клиндамицин); 4) мефлохин (Лариад) [8].

Пациентам с осложненной тропической малярией, имеющим такие критерии как нарушение сознания/кома, тяжелая нормоцитарная анемия, почечная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, гипотония, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), спонтанные кровотечения, ацидоз, гемоглобинурия, желтуха, повторные генерализованные судороги, и/или паразитемия >5 %, – показано назначение парентеральных форм препаратов. Лечение начинается с назначения инъекционной формы артемизинина с последующим переходом (при возможности перорального приема) на полный курс артемизинин-комбинированной терапии [7]. В случае невозможности проведения парентеральной терапии артемизинином из-за его отсутствия терапия должна быть незамедлительно начата с использованием артемизинина ректально или инъекционных форм хинина и артемизинина. Рекомендации Центра по контролю заболеваний при лечении тяжелой малярии сводятся к парентеральному введению: 1) хинидина глюконата в комбинации с доксициклином (или тетрациклином, или клиндамицином) или 2) артемизинина с последующим переходом на прием атоваквон-прогунила или доксициклина (клиндамицина у беременных), или мефлохина [8].

Таким образом, качественные меры борьбы с БВВЭ должны опираться на комплекс мероприятий, а именно: ведение больных, включая схемы эмпирической противомикробной терапии; качественную лабораторную службу; эпиднадзор и отслеживание контактов; безопасное погребение умерших и мобилизацию медицинского персонала.

UDC 616.91

MANAGEMENT OF THE PATIENTS WITH EBOLA VIRUS DISEASE

Bondarenko A.V., Hvozdetzka M.G., Zoc Ya.V.

The largest in the history of the Ebola virus disease (EVD) outbreak was recorded in 2014. There are 9976 lethal cases from 24282 infected people (data up to 8 March 2015) within a year from the time of its announcement in West African countries. The outbreak started in Guinea then spread to neighbouring Sierra Leone and Liberia across land borders, to Senegal and Mali by ground transportation, and to Nigeria, Spain, United States of America and the United Kingdom by air transport. If in the previous years disease was the problem of endemic countries in Central Africa nowadays it became a major medical and social problem all over the world. The effective licensed drugs for the treatment and prevention of the disease does not currently exist, experimental drugs (ZMapp, TKM-100802, AVI 7537 Sarepta, Favipiravir T705, BCX4430 Biocryst, Brincidofovir, Nano Silver et al.) are extremely limited, and they are still under investigation. Evidence their effectiveness is suggestive, but not based on solid scientific data from clinical trials. Safety is also unknown. There is consensus that the hyperimmune globulin or convalescent plasma containing high titres of specific

neutralizing antibodies to Ebola virus, which leads to decrease the viral load in the blood, is considering to use in an epidemic area as a matter of priority. Experience has shown that the risk of EVD importation into Ukraine remains high despite all preventive measures. Thereby health care providers should be prepared to confront this problem and know how to manage the symptoms of the disease. The management of the patients with EVD mainly should be aimed to early recognition of severe disease and its complications, in combination with appropriate symptomatic therapy. Health care workers should pay careful attention to standard precautions and wear special protective clothing, including goggles, masks and gloves while providing clinical care. Management of intoxication, dehydration, bleeding and shock is a basic and is carried out by common methods. Management of the pain syndrome and anxiety is especially important too. Ribavirin is recommended for the treatment of the patients with Lassa fever and CCHF and it does not apply to the Ebola and Marburg viruses. In most cases, it is impossible to make the diagnosis based only on epidemiological anamnesis and clinical symptoms due to the absence in Ukraine of laboratory express diagnostics kits. Ribavirin should be given empirically to all patients with suspected EVD and other viral haemorrhagic fevers considering difficulties of the differential diagnosis at early stage of infection, especially in pregnant women, due to extremely high maternal and fetal mortality associated with Lassa fever despite on drug adverse effects. All patients should be screened for malaria considering common signs of the EVD clinical manifestations and tropical malaria, antiparasitic therapy should be given to those with a positive result of the research. The intensive supportive care for EVD is the same time for the septic shock due to bacterial infections and malaria. Intensive supportive care is the only clinical management that can be provided to these patients and may have a positive impact on disease outcome. The treatment of the shock should be comprehensive and aimed to maintain vital functions. Broad-spectrum antibiotics should be given empirically during the first hour of the shock therapy. Choice of antibiotics depends on presence of signs of local infection, local disease patterns, and availability of antibiotics. Thus, management of EVD should be based on a set of measures such as clinical management, surveillance and contact tracing, high-quality laboratory services, safe burial and social mobilization.

References:

1. WHO: Ebola Situation Report – 11 March 2015 [Electronic Resource]. – Mode of access: http://apps.who.int/iris/bitstream/155082/1/roadmapsitre_11March2015_eng.pdf
2. WHO: Ebola Situation Report – 19 November 2014 [Electronic Resource]. – Mode of access: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/144032/1/roadmapsitre_19Nov14_eng.pdf
3. WHO: Ethical considerations for use of unregistered interventions for Ebola viral disease. Report of an advisory panel to WHO [Electronic Resource]. – Mode of access: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130997/1/WHO_HIS_KER_GHE_14.1_eng.pdf
4. WHO: Potential Ebola therapies and vaccines

- [Electronic Resource]. – Mode of access: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137590/1/WHO_EVD_HIS_EMP_14.1_eng.pdf
5. WHO: Use of Convalescent Whole Blood or Plasma Collected from Patients Recovered from Ebola Virus Disease for Transfusion, as an Empirical Treatment during Outbreaks [Electronic Resource]. – Mode of access: http://www.searo.who.int/entity/emerging_diseases/ebola/who_his_sds_2014.8_eng.pdf
 6. WHO: Clinical Management of Patients with Viral Haemorrhagic Fever: A Pocket Guide for the Front-line Health Worker – 13 April 2014 [Electronic Resource]. – Mode of access: http://www.apps.who.int/iris/bitstream/10665/130883/2/WHO_HSE_PED_AIP_14.05.pdf
 7. Guidelines for the treatment of malaria, 2nd ed. – Geneva: WHO, 2010 [Electronic Resource]. – Mode of access: http://www.whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf
 8. CDC. Guidelines for Treatment of Malaria in the United States (Based on drugs currently available for use in the United States – updated Sep. 23, 2011) [Electronic Resource]. – Mode of access: <http://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/treatmenttable.pdf>