

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.98:578.833.2]-036.1-085

Киселев О. И., Цыбалова Л. М., Деева Э. Г., Цветков В. В., Голобоков Г. С., Токин И. И., Сологуб Т. В.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЕЗНИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ЭБОЛА, НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ТЕРАПИИ

ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, 197376, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 15/17

Болезнь, вызванная вирусом Эбола (БВВЭ), ранее известная как геморрагическая лихорадка Эбола, является тяжелым острым инфекционным заболеванием, сопровождающимся развитием системной воспалительной реакции с последующим присоединением ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности. С 1976 г. в странах Африки регулярно наблюдались вспышки заболеваний среди людей, вызванные различными видами вируса Эбола. Современная эпидемия в Западной Африке началась в Гвинее в феврале 2014 г. и продолжается до сих пор, выйдя за пределы страны и распространившись на Либерию, Сьерра-Леоне и Нигерию. По данным Всемирной организации здравоохранения, на 14 декабря 2014 г. зарегистрировано 18 603 случая БВВЭ, из них подтвержденных 11 807, с летальным исходом 6915. С июля 2014 г. по настоящее время регистрируются единичные случаи заболевания БВВЭ среди медицинских работников, ухаживающих за больными, а также среди туристов, вернувшихся из стран, охваченных эпидемией, уже за пределами стран Западной Африки. В связи с ограниченными возможностями использования специфической противовирусной терапии особое внимание при ведении пациентов с БВВЭ стоит уделять интенсивной и своевременной патогенетической терапии. Сегодня единственным путем сокращения заболеваемости и смертности людей от БВВЭ является информирование населения в отношении факторов риска заражения и использование индивидуальных мер защиты.

Ключевые слова: болезнь, вызванная вирусом Эбола; эпидемия болезни, вызванной вирусом Эбола; патогенетическая терапия болезни, вызванной вирусом Эбола; ZMAb; Favipiravir; триазавирин; зигрис.

Для цитирования. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015, 20 (1): 32–39.

Kiselev O. I., Tsybalova L. M., Deeva E. G., Tsvetkov V. V., Golobokov G. S., Tokin I. I., Sologub T. V.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF THE DISEASE CAUSED BY THE EBOLA VIRUS, AT THE PRESENT STAGE: PATHOGENETIC BASIS OF THERAPY

Research Institute of Influenza, 15/17, Professira Popova Str., Saint-Petersburg, Russian Federation, 197376

Ebola virus disease (EVD), formerly known as Ebola haemorrhagic fever is severe acute infectious diseases accompanied by the development of severe systemic inflammatory response followed by the addition of disseminated intravascular coagulation and multiple organ failure. Since 1976 in Africa regularly observed disease outbreaks among humans caused by different types of Ebola virus. Modern epidemic in West Africa began in Guinea in February 2014 and is still going on, coming out of the country and distributed in Liberia, Sierra Leone and Nigeria. According to the World Health Organization (WHO) on December 14, 2014 recorded 18,603 cases of them confirmed EVD 11807, fatal 6915. From July 2014 to currently registered sporadic cases EVD among health care workers caring for patients, as well as among tourists returning from countries affected by the epidemic is already outside of West Africa. Due to the limited use of specific antiviral therapy with special attention to the management of patients with EVD should be paid to the intensive and timely pathogenetic therapy. Today, the only way to reduce morbidity and mortality among people from EVD is awareness on the risk factors of infection and the use of personal protective measures.

Keywords: Ebola virus disease; epidemic of Ebola virus disease; pathogenetic therapy of Ebola virus disease; ZMAb; Favipiravir; Triazavirin; Xigris.

Citation: Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2015; 20 (1): 32–39. (In Russ.)

Болезнь, вызванная вирусом Эбола (БВВЭ), ранее известная как геморрагическая лихорадка Эбола, является тяжелым острым инфекционным заболеванием, сопровождающимся развитием тяжелой системной воспалительной реакции с последующим присоединением ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности. С 1976 г. в странах Африки среди людей регулярно наблюдались вспышки БВВЭ, вызванные различными видами вируса Эбола (Судан, Заир, Бундибуджио, Таи Форест).

Вирус Эбола принадлежит к семейству *Filoviridae* (филовirusы), отряд *Mononegavirales*. Геном вируса представлен несегментированной одноцепочечной РНК и по своей организации и механизму репликации напоминает геном *Rhabdoviridae* (рабдовирусы) и *Paramyxoviridae* (парамиксовирусы). В семейство *Filoviridae*, помимо вирусов Эбола, входят еще два рода: Марбург (*Marburgvirus*) и Лловиу (*Cuevavirus*). Выделяют пять видов вируса Эбола: Бундибуджио (BDBV), Заир (EBOV), Рестон (RESTV), Судан (SUDV), Таи Форест (TAFV/Кот д'ивуар).

Представители всех видов вируса Эбола, кроме RESTV, обладают высокой патогенностью и могут вызывать заболевание у человека. Вирусы RESTV, обнаруженные на Филиппинах и в Китайской На-

Для корреспонденции: Киселев Олег Иванович, акад. РАН, проф., директор ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: office@influenza.spb.ru

родной Республике, способны инфицировать человека, но не приводят к развитию клинических проявлений заболевания.

Впервые случаи БВВЭ были зарегистрированы в 1976 г., когда в Нзаре (Судан) и Ямбуку (Демократическая Республика Конго) произошли две вспышки ранее не известного заболевания. В последнем случае селение находилось рядом с рекой Эбола, откуда болезнь и получила свое название. В 1979 и 2004 гг. в Судане, а в 2000 г. в Уганде наблюдалось несколько крупных вспышек, вызванных вирусом Судан (SUDV) [3, 4]. В 2007 г. в Уганде впервые в качестве этиологического агента был зарегистрирован вирус Бундибуджио (BDBV). Из 149 заболевших 37 человек умерли (летальность 25%). Вирус Таи Форрест (TAFV) в качестве возбудителя был определен в 1994 г. в одном случае заболевания [5].

Современная эпидемия БВВЭ в Западной Африке вызвана вирусом Эбола вида Заир [2] и, безусловно, отличается от всех зарегистрированных ранее вспышек этого заболевания своими масштабами. Эпидемия началась в Гвинее в феврале 2014 г. и продолжается до сих пор, выйдя за пределы страны и распространившись на Либерию, Сьерра-Леоне, Нигерию, Сенегал и Мали. Вместе с тем исследования европейских ученых по определению первоисточника заражения показали, что первые случаи заболевания произошли в южных районах Гвинеи на границе с Либерией на 2 мес раньше официально объявленной эпидемии [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на 14 декабря 2014 г. вирусом Эбола заразились 18 603 человека, из них 6900 умерли. Наибольшее число жертв зафиксировано в Либерии: из 7797 заболевших 3290 человек умерли. По оценкам специалистов ВОЗ, летальность при БВВЭ может составлять 70% и выше. Несмотря на то что эпидемия в Западной Африке еще продолжает распространяться, эксперт ВОЗ Пьер Форменти предполагает, что со второй половины 2015 г. интенсивность распространения БВВЭ должна значительно снизиться. С 29 августа 2014 г. в Сенегале, а с 5 сентября в Нигерии перестали регистрироваться новые случаи БВВЭ, и ВОЗ объявила об окончании вспышек в этих странах [7].

Так как географическое распределение вирусов Эбола совпадает с ареалом обитания плоядядных летучих мышей из родов *Hypsignathus monstrosus*, *Epotops franqueti* и *Myonycteris torquata*, эти животные могут рассматриваться как их возможные естественные хозяева. В свою очередь приматы, вероятно, являются не природным резервуаром вируса, а скорее случайным хозяином, как и человек. С 1994 г. среди шимпанзе и горилл регистрируются случаи БВВЭ, вызываемые вирусами SUDV и TAFV. Вирус RESTV вызвал несколько тяжелых вспышек БВВЭ среди макак-крабоедов (*Macaca fascicularis*), содержащихся на фермах Филиппин, и среди обезьян, ввезенных в США в 1989, 1990 и 1996 гг. и в Италию в 1992 г. из Филиппин. Вирус выделен также

из тканей организма лесных антилоп и дикобразов, обнаруженных мертвыми или больными во влажных лесах Западной Африки. Вирус Эбола может передаваться людям при контакте с кровью, выделениями или другими жидкостями инфицированных животных. В Африке документально подтверждены случаи заражения людей от шимпанзе, горилл и плоядядных летучих мышей. Установлено, что вспышки БВВЭ среди людей и животных часто возникают во время сезонов дождей [6].

Вирус Эбола может распространяться также путем передачи от человека к человеку при тесном контакте с кровью, выделениями, органами или другими жидкостями инфицированных людей, а также при косвенном контакте со средами, загрязненными такими жидкостями. Погребальные обряды, при которых присутствующие на похоронах люди имеют прямой контакт с телом умершего, также могут играть роль в передаче вируса Эбола. Установлено, что передача инфекции может происходить и через инфицированную семенную жидкость. Исследования показали, что вирус Эбола может сохранять свою жизнеспособность в семенной жидкости вплоть до семи недель после клинического выздоровления пациента.

Риск передачи вируса Эбола напрямую зависит от количества вируса в физиологических жидкостях больного. Так, на ранней стадии болезни количество вируса в крови может быть довольно низким, но по мере прогрессирования заболевания его количество быстро увеличивается. Проведенные исследования показали, что члены семьи подвержены наибольшему риску заражения, если они имели физический контакт с больными родственниками (или их выделениями) на поздних стадиях болезни или помогали подготовить труп для захоронения. В настоящее время пока отсутствуют убедительные данные, свидетельствующие об устойчивой реализации воздушно-капельного механизма передачи вируса Эбола от человека к человеку. Однако известно, что аэрозоли, содержащие филовирусы, чрезвычайно опасны для лабораторных животных. Также сообщалось о единичных случаях передачи вируса воздушно-капельным путем среди медицинских работников, которые подверглись воздействию аэрозолей, образующихся во время медицинских процедур.

В рамках текущей эпидемии большинство случаев инфицирования людей произошло в результате передачи инфекции от человека к человеку. В течение инкубационного периода больные не представляют эпидемической опасности, они становятся заразными только при появлении первых клинических симптомов, и риск заражения окружающих возрастает по мере прогрессирования заболевания. Определены также группы повышенного риска инфицирования БВВЭ: медработники, члены семьи или другие лица, тесно контактирующие с больными, а также лица, участвовавшие в похоронах и це-

ремонт погребения, имевшие непосредственный контакт с трупами скончавшихся от БВВЭ [8].

Входными воротами для инфекции могут служить слизистые оболочки и участки поврежденной кожи. При попадании в организм человека вирус мигрирует в регионарные лимфатические узлы, а затем в печень, селезенку и надпочечники. Вирус поражает несколько типов клеток, в том числе лимфоциты, моноциты, макрофаги, дендритные клетки, эндотелиальные клетки, фибробласты, гепатоциты, клетки коры надпочечников и эпителиальные клетки. Вирус Эбола является эффективным индуктором провоспалительных цитокинов. В сыворотке крови больных обнаруживаются высокие концентрации IL-1, IL-6, TNF α , IFNs [14]. Вместе с тем развитие местной воспалительной реакции не приводит к полной элиминации возбудителя, так как вирус подавляет факторы неспецифической иммунной защиты, действие которых чрезвычайно важно для своевременного ограничения очага инфекции [10, 13, 14].

В случае тяжелого течения заболевания избыточная и неконтролируемая воспалительная реакция приобретает системный характер («цитокиновый шторм»), что проявляется нарастанием интоксикации, развитием ДВС-синдрома с последующей полиорганной недостаточностью. Важное значение в патогенезе системной воспалительной реакции в настоящее время придается активации синтеза макрофагальной NO-синтазы, которая ферментирует превращение аргинина в NO. NO играет важную роль в иммунной защите организма, способствует снижению активности пограничных воспалительных клеток, тормозит агрегацию тромбоцитов и улучшает местное кровообращение. Избыточное накопление NO в клетке может приводить к повреждению ДНК и обладать дополнительным провоспалительным действием. Кроме того, неблагоприятное воздействие NO проявляется также в том, что при воспалительных процессах в организме могут образовываться активные формы кислорода, которые являются одной из важных молекулярных мишеней для NO. NO связывается с кислородом, образуя пироксинитриты, по токсичности во много раз превосходящие NO. Пироксинитриты играют важную роль во многих патофизиологических процессах. Они вызывают повреждение белков и липидов клеточных мембран, увеличивают агрегацию тромбоцитов, участвуют в процессах эндотоксемии. Массивное поражение эндотелия сосудов запускает ДВС-синдром, что в последующем приводит к развитию полиорганной недостаточности.

Инкубационный период или период времени с момента инфицирования до появления первых симптомов заболевания длится от 2 дней до 21 дня [12]. Начальная стадия заболевания продолжается от 2 до 5 сут. Первые симптомы обусловлены общей интоксикацией организма, поэтому они неспецифичны и включают в себя лихорадку (87,1%), слабость

и усталость (76,4%), снижение аппетита (64,5%), головную боль (53,4%), миалгии (38,9%) и боли в суставах (39,4%) [9]. При лабораторной диагностике на этом этапе у больных с БВВЭ определяется лейкопения с лимфопенией, тромбоцитопенией, повышение уровня амилазы, значительное повышение уровня аланинаминотрансфераз, протеинурия, увеличение протромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени [9].

В период разгара заболевания (5–7-й день болезни) у пациентов появляются симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, органов дыхания и геморрагические проявления. Так, тяжелая водянистая диарея, тошнота, рвота и боли в животе наблюдаются более чем у половины больных. Более чем у четверти пациентов заболевание сопровождается болями в области грудной клетки, болями в горле, кашлем, нарушением дыхания [9]. Боли в животе, обильная диарея, головокружение и спутанность сознания являются грозными признаками неблагоприятного исхода заболевания. Присоединение тяжелой водянистой диареи с последующей дегидратацией и развитием метаболических нарушений резко ухудшает состояние пациента. Нередко у таких больных наблюдаются и респираторные нарушения в виде острой дыхательной недостаточности (ОДН). Причины развития ОДН у больных БВВЭ могут быть различными, но, как правило, они не связаны с прямым вирусным поражением ткани легких. Развитие патологических изменений в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта на поздних стадиях заболевания часто приводит к формированию вторичного септического шока, вызванного грамотрицательной бактериальной флорой. В данном случае состояние пациента резко ухудшается на фоне стабильного снижения вирусной нагрузки. В периферической крови больного обнаруживаются признаки нейтрофильного лейкоцитоза и тромбоцитопении.

Геморрагический синдром встречается редко и является свидетельством тяжелого течения заболевания. Он проявляется появлением петехий, экхимозов, неконтролируемых кровотечений из мест венепункций и слизистых оболочек. Появление макулопапулезной сыпи в сочетании с перечисленными выше симптомами может служить ценным диагностическим признаком БВВЭ. Обычно появление сыпи сопровождается шелушением кожных покровов [11]. У лиц, умерших от БВВЭ, имеются посмертные свидетельства висцеральных кровотечений.

Смерть больных наступает преимущественно в интервале от 6-го до 16-го дня болезни [9]. Наиболее частыми причинами смерти являются гиповолемический и септический шок вследствие выраженной дегидратации и присоединения вторичных бактериальных осложнений. Бактериальный сепсис развивается, как правило, на 12-й день болезни [30]. В последующем тяжесть состояния больного обусловлена развитием инфекционно-септического шока и полиорганной недостаточностью. У беременных

женщин с тяжелым/осложненным течением БВВЭ увеличивается риск спонтанного прерывания беременности. Гибель плода обусловлена развитием кровотечений и гиповолемического шока у беременной женщины [11].

В случае благоприятного исхода заболевания, после 5–9 дней лихорадки, как правило, наступает клиническое улучшение. На 6–11-й день болезни стадия разгара заболевания сменяется стадией угасания клинических симптомов. Выздоровление пациентов происходит медленно, с длительно протекающим периодом реконвалесценции, в течение которого может наблюдаться ухудшение состояния, обусловленное присоединением вторичных инфекций (миелит, рецидивирующий гепатит, увеит и др.).

При подозрении на БВВЭ прежде всего необходимо провести дифференциальную диагностику и исключить такие заболевания, как малярия, брюшной тиф, шигеллез, холера, лептоспироз, чума, риккетсиоз, возвратный тиф, менингит, гепатит и другие вирусные геморрагические лихорадки. Окончательный диагноз может быть поставлен только в лабораторных условиях на основе проведения целого ряда различных тестов, таких как:

- энзимсвязывающий иммуносорбентный анализ с захватом антител (ELISA);
- тесты на выявление антигенов;
- реакция сывороточной нейтрализации;
- полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой;
- электронная микроскопия;
- изоляция вируса в клеточных культурах.

Материалом для исследования служит кровь больного. В России зарегистрирован «Набор реагентов для амплификации кДНК вируса Эбола (Заир, Судан) с гибридно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени (для приборов Rotor-Gene 6000/3000)» («Вектор-ПЦРв-Эбола-RG», ТУ 9398-017-05664012–2011, N PЗН 2013/1322 от 11.12.13, ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»).

Специфическая терапия

Лицензированной вакцины против БВВЭ до сих пор не существует. В качестве специфической противовирусной терапии в период вспышки 2014 г. FDA одобрило возможное использование двух противовирусных препаратов, к настоящему времени не прошедших клинических испытаний на человеке. Препарат ZMAb содержит набор из трех человеческих моноклональных антител [15]. Второй препарат ТКМ-Ebola создан на основе малых интерферирующих РНК направленных на L-протеин РНК полимеразы вируса [16].

Еще одним высокоспецифичным препаратом на основе олигонуклеотидов является RMOplus™. В состав RMOplus™ входит набор нейтрально заряженных олигонуклеотидов, обладающих устойчивостью к воздействию вирусной РНКазы Н и направленных на VP24, VP35, L-белки вируса Эбола [28]. Использо-

вание RMOplus™ в первый час после контакта с вирусом EBOV и в последующие 14 дней увеличивало выживаемость макак-резусов в среднем на 60%. На данный момент препарат уже прошел первую стадию клинических исследований [29].

В условиях современной эпидемии БВВЭ в Западной Африке проводится 3-я фаза клинического исследования по изучению терапевтической эффективности препарата Favipiravir. Препарат доказал свою высокую эффективность в экспериментах над животными [18, 19]. Так же препарат успешно был применен в комплексной терапии медицинской сестры из Франции, которая заразилась вирусом Эбола в Либерии. Препарат выпускается на Японском заводе Fujifilm под торговым наименованием Avigan в таблетированном виде в дозировке 200 мг. На данный момент Avigan сертифицирован как лекарство от вирусов гриппа.

Одним из препаратов, показавших свою эффективность при применении через несколько дней после контакта с вирусом, является нуклеозидный аналог BCX4430. Выживаемость макак-крабоедов (*Macaca fascicularis*) составила 100%. Однако стоит отметить, что препарат требует частого и длительного применения (2 раза в день в течение 2–14 дней), и является высокотоксичным [20].

Особого внимания заслуживает отечественный препарат триазапирин, который является синтетическим аналогом оснований пуриновых нуклеозидов (гуанина) и обладает широким спектром противовирусной активности в отношении РНК-содержащих вирусов [31]. Основным механизмом действия препарата является ингибирование синтеза вирусных РНК и репликации геномных фрагментов.

В течение последних десятилетий отечественными учеными разрабатывались гомологичные и гетерологичные сыворотки для экстренной профилактики и лечения больных лихорадкой Эбола [25–27]. Так, лошадиный иммуноглобулин представлял собой 10% раствор иммуноглобулина с титром антител не менее 1 : 4096. Сыворотка была предназначена для внутримышечного введения не позднее 1 ч после вероятного заражения. В последние годы проводились исследования по получению уже рекомбинантных антител и изучению их характеристик [23, 24].

Неспецифическая патогенетическая терапия

В связи с ограниченными возможностями использования специфической противовирусной терапии особое внимание при ведении пациентов с БВВЭ стоит уделять интенсивной и своевременной патогенетической терапии.

Лечение тяжелой системной воспалительной реакции

Для сдерживания развития тяжелой системной воспалительной реакции и предупреждения массивной гибели тканей, в том числе повреждения эндотелия сосудов, на ранних стадиях заболевания чрезвычайно важным является проведение адекват-

ной дезинтоксикационной, противовоспалительной и антиоксидантной терапии.

Назначение инфузионной терапии может преследовать различные терапевтические цели: дезинтоксикацию, дегидратацию, контроль белкового, водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса. Пациенты с БВВЭ часто страдают от обезвоживания и нуждаются во внутривенных вливаниях или пероральной регидратации с помощью растворов, содержащих электролиты. Общий объем инфузионной терапии может составлять до 10 л в сутки. Инфузионная терапия проводится под обязательным контролем состояния пациента, включая артериальное давление, аускультативную картину легких, гематокрит (не ниже 0,35 л/л) и диурез.

С целью сдерживания развития тяжелой системной воспалительной реакции у больных с БВВЭ особый интерес представляют ингибиторы NO-синтазы, применение которых на ранних стадиях заболевания могло бы позволить избежать последующего развития таких грозных осложнений, как ДВС-синдром и полиорганная недостаточность. В настоящее время известен целый ряд химических веществ, обладающих ингибирующим действием в отношении NO-синтазы. Среди эндогенных молекул в первую очередь стоит отметить противовоспалительные цитокины (IL-4, IL-10), IFN β , простагландин E $_2$, кортикостероиды. В ряде исследований изучена эффективность различных химических соединений, обладающих ингибирующим действием как в отношении всех типов NO-синтаз (L-NNA, L-NMMA, N-производные аргинина, 7-NI, имидазольные производные), так и только индуцибельной (макрофагальной) NO-синтазы (1400W, GW273629, GW274150) [17]. Однако все из вышеуказанных препаратов по-прежнему находятся либо на доклинической, либо на ранней клинической стадии испытаний. Из группы нестероидных противовоспалительных препаратов целесообразно назначение лекарственных форм, обладающих как выраженным жаропонижающим, так и противовоспалительным действием. С цитопротективной целью целесообразно назначение флавоноидов и витаминов.

Лечение ДВС-синдрома

Для коррекции гемостаза и предупреждения развития тяжелого ДВС-синдрома рекомендуется назначение антикоагулянтов, которые также являются ингибиторами биологически активных веществ, участвующих в воспалении. Гепарин применяется на ранних стадиях заболевания в фазе гиперкоагуляции в начальной дозе 20 000 ЕД в сутки по 5 000 ЕД 4 раза в сутки подкожно под контролем коагулограммы, тромбоэластограммы. В стадии гипокоагуляции и кровотечений гепарин используют лишь в малых дозах для «прикрытия» трансфузионной терапии (по 2500 ЕД перед переливаниями крови и плазмы). Определенными преимуществами облада-

ют препараты фракционированного гепарина (фраксипарин, клексан и т. д.): их можно вводить 1 раз в сутки без значительных колебаний времени свертывания. Одновременно с антикоагулянтной терапией могут быть назначены антиагреганты (трентал), а также дротрекогин-альфа активированный (зигрис). Использование рекомбинантного активированного протеина С с первых часов после контакта с вирусом увеличивает выживаемость макак-резусов на 18% [21]. На ранних стадиях заболевания с целью предотвращения последующего развития ДВС-синдрома возможно применение ингибитора фактора свертываемости крови VIIa (rNAPc2). Применение этого препарата для лечения лихорадки Эбола изучалось только на модели животных. Использование rNAPc2 в первые 24 ч заболевания увеличивало выживаемость макак-резусов на 33% [22].

Трансфузионная терапия составляет основу лечения ДВС-синдрома, что обеспечивает коррекцию нарушений гемостаза; возмещение объема жидкости в циркуляции и восстановление центрального венозного давления, замещение клеток крови: эритроцитов и тромбоцитов. Некоторые из вышеуказанных целей могут быть достигнуты массивными переливаниями плазмы, содержащей все компоненты системы свертывания крови и других плазменных ферментных систем и обладающей антипротеазной активностью, в том числе и большим количеством антитромбина III (АТ-III). Лечение свежезамороженной плазмы (СЗП) следует начинать возможно раньше, на стадии гиперкоагуляции, и продолжать до ликвидации всех проявлений ДВС-синдрома. На I стадии достаточно инфузии 200–300 мл СЗП (5 мл/кг) в сутки на фоне введения гепарина. Введенный непосредственно в плазму гепарин из расчета 0,1–0,25 ЕД/мл повышает активность АТ-III по отношению к факторам Ха и IXa в 1000 раз, обрывает процесс внутрисосудистого свертывания и тем самым не дает развиваться коагулопатии потребления. Во II стадии ДВС-синдрома доза СЗП увеличивается до 10–15 мл/кг в сутки. Гепарин в микродозах добавляется только в СЗП. При развитии кровотечений СЗП вводится в суточной дозе 1,5–2 л, в этом случае выполняется заместительную роль – возмещающая дефицит факторов, истощающихся в ходе ДВС-синдрома.

При снижении уровня гемоглобина ниже 70–80 г/л, гематокрита менее 22 л/л показано переливание отмытых эритроцитов, а при их отсутствии – эритроцитной массы. Тромбоцитную массу переливают при снижении уровня тромбоцитов до $50 \cdot 10^9$ /л вместе с контрикалом.

В III стадии (гипокоагуляция) показано введение ингибиторов протеаз (контрикал, трасилол 1000–2000 Атр ЕД на 1 кг массы тела).

Лечение септического шока

При септическом шоке следует незамедлительно и быстро осуществить внутривенную инфузионную терапию кристаллоидными растворами (инфузия 1 л

раствора должна осуществляться в течение 30 мин или менее). Если состояние пациента в результате болюсной инфузии растворов не улучшается и появляются признаки гиперволемии (т.е. влажные хрипы при аускультации, отек легких по данным рентгенографии грудной клетки), необходимо сократить объемы вводимых растворов или прекратить инфузию. При неотложных мероприятиях не рекомендуется использовать гипотонические растворы или растворы крахмала. Применение растворов крахмала связано с повышением частоты нарушений функции почек и почечной недостаточности [32]. Если, несмотря на активную инфузионную терапию, больного не удается вывести из состояния септического шока, следует назначить вазопрессоры (норадреналин (норэпинефрин), адреналин (эпинефрин) и дофамин). Вазопрессоры рекомендуется вводить в минимальных дозах, обеспечивающих поддержку перфузии (т.е. САД > 90 мм рт. ст.), через центральный венозный катетер под строгим контролем скорости введения с частой проверкой показателей давления крови. Пациентам с персистирующим шоковым состоянием, которым требуется повышение доз вазопрессоров, целесообразно внутривенное введение гидрокортизона (до 200 мг/сут) или преднизолона (до 75 мг/сут). Бактериальный сепсис у больных БВВЭ преимущественно вызывается грамотрицательной флорой [30]. В связи с этим целесообразно назначение следующих комбинаций антибактериальных препаратов: ванкомицин в сочетании с меропенимом, коамоксиклав в сочетании с рифампицином либо комбинацию из ванкомицина, рифампицина и ципрофлоксацина.

В заключение следует отметить, что БВВЭ является тяжелой вирусной инфекцией, для специфической профилактики и лечения которой отсутствуют эффективные препараты. В связи с этим основное внимание должно уделяться информированию населения в отношении факторов риска заражения. Сегодня единственным путем сокращения заболеваемости и смертности людей от БВВЭ является использование индивидуальных мер защиты.

Определение случая заболевания БВВЭ (ВОЗ)

Предполагаемый случай

Наличие лихорадки (более 38,6 °С) и дополнительных симптомов, таких как сильная головная боль, боли в мышцах, рвота, диарея, боли в животе или необъяснимые кровотечения; В СОЧЕТАНИИ с наличием в анамнезе в течение последних 21 дней следующих фактов:

- контакт с кровью или другими биологическими жидкостями, или человеческими останками пациента с подтвержденным случаем или подозрение на болезнь, вызванную вирусом Эбола;
- проживание или посещение эндемичных районов (Гвинея, Либерия, Сьерра-Леоне, и Лагос, Нигерия);
- участие в похоронах или погребальных обрядах

либо наличие непосредственного контакта с летучими мышами, грызунами, или приматами из эндемичных районов.

Возможный случай

Предполагаемый случай заболевания при наличии эпидемиологической связи с подтвержденным случаем болезни, вызванной вирусом Эбола. Пациент контактировал с больным БВВЭ с высоким или низким риском заражения.

Подтвержденный случай

Лабораторно подтвержденный случай заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Emergence of Zaire Ebola Virus Disease in Guinea: Preliminary Report April 16, 2014.
2. CDC: http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/guinea/recent_updates.html
3. Baron R. C., McCormick J. B., Zubeir O. A. Ebola virus disease in southern Sudan: hospital dissemination and intrafamilial spread. *Bull. World Hlth Org.* 1983; 61 (6): 997–1003.
4. Sanchez A., Lukwiya M., Bausch D., Mahanty S., Sanchez A. J., Wagoner K. D., Rollin P. E. Analysis of human peripheral blood samples from fatal and nonfatal cases of Ebola (Sudan) hemorrhagic fever: cellular responses, virus load, and nitric oxide levels. *J. Virol.* 2004; 78 (19): 10370–7.
5. Formenty P., Hatz C., Le Guenno B., Stoll A., Rogenmoser P., Widmer A. Human infection due to Ebola virus, subtype C@ote d'Ivoire: clinical and biologic presentation. *J. Infect. Dis.* 1999; 179 (Suppl 1): S48–53.
6. Groseth A., Feldmann H., Strong J. E. The ecology of Ebola virus. *Trends Microbiol.* 2007; 15: 408–16.
7. Mirkovic K., Thwing J., Diack P. A. Importation and containment of Ebola virus disease – Senegal, August–September 2014. *Morbid. Mortal. Wkly Rep.* 2014; 63 (39): 873–4.
8. Dowell S. F., Mukunu R., Ksiazek T. G., Khan A. S., Rollin P. E., Peters C. J. Transmission of Ebola hemorrhagic fever: a study of risk factors in family members. Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *Commission de Lutte contre les Epid@emies @a Kikwit. J. Infect. Dis.* 1999; 179 (Suppl 1): S87–91.
9. CDC: Ebola virus disease in West Africa. The first 9 months of the epidemic and forward projections. *N. Engl. J. Med.* 2014;
10. Wei Xu, Gaya K. Amarasinghe et al. Ebola virus VP24 targets a unique NLS binding site on Karyopherin Alpha 5 to selectively compete with nuclear import of phosphorylated STAT1. *Cell Host Microbe.* 2014; 16 (2): 187–200.
11. Knipe D. M., Peter M. Fields *Virology.* Howley. 6th Ed. 2014.
12. World Health Organization. Ebola virus disease: Cuban medical team heading for Sierra Leone (<http://www.who.int/csr/disease/ebola/en/>).
13. Reid S. P., Valmas C., Martinez O., Sanchez F. M., Basler C. F. Ebola virus VP24 proteins inhibit the interaction of NPI-1 subfamily karyopherin alpha proteins with activated STAT1. *J. Virol.* 2007; 81: 13469–77.
14. Geisbert T. W., Hensley L. E., Larsen T. et al. Pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever in cynomolgus macaques: evidence that dendritic cells are early and sustained targets of infection. *Am. J. Pathol.* 2003; 163: 2347–70.
15. Qiu X., Audet J., Wong G., Fernando L., Bello A., Pillet S. et al. (November 2013). Sustained protection against Ebola virus infection following treatment of infected nonhuman primates with ZMAb. *Sci Rep.* 2013; 3: 3365.
16. Geisbert T. W., Lee A. C., Robbins M., Geisbert J. B., Honko A. N., Sood V. et al. Postexposure protection of non-human primates against a lethal Ebola virus challenge with RNA interference: a proof-of-concept study. *Lancet.* 2010; 375 (9729): 1896–905.

17. Wendy K., Chris E., Richard G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem. J.* 2001; 357: 593–615.
18. Furuta Y., Takahashi K., Shiraki K., Sakamoto K., Smee D. F., Barnard D. L. et al. T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. *Antiviral Res.* 2009; 82 (3): 95–102.
19. Furuta Y., Gowen B. B., Takahashi K., Shiraki K., Smee D. F., Barnard D. L. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res.* 2013; 100 (2): 446.
20. Warren T. K. et al. Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430. *Nature.* 2014; 508: 402–5.
21. Hensley L. E. et al. Recombinant human activated protein C for the postexposure treatment of Ebola hemorrhagic fever. *J. Infect. Dis.* 2007; 196 (Suppl. 2): S390–9.
22. Geisbert T. W. et al. Treatment of Ebola virus infection with a recombinant inhibitor of factor VIIa/tissue factor: a study in rhesus monkeys. *Lancet.* 2003; 362: 1953–8.
23. Беланов Е. Ф., Разумов И. А., Чепурнов А. А., Перебоев А. В., Казачинская Е. И. Моноклональные антитела к вирусу Эбола: получение, характеристика и изучение перекрестной реактивности с вирусом Марбург. *Вопросы вирусологии.* 2000; 45 (3): 40–4.
24. Чепурнов А. А., Тикунова Н. В., Батанова Т. А. Рекомбинантные антитела человека к вирусу Эбола: получение и характеристика. *Вопросы вирусологии.* 2005; 50 (5): 25–9.
25. Кизимов Н. В., Кудоярова Н. М., Калиберов С. А. и др. Разработка лечебно-профилактических препаратов гамма-глобулина против болезней Марбург, Эбола, Боливийской геморрагической лихорадки. В кн.: *Актуальные вопросы медицинской биотехнологии: Материалы научной конференции, посвященной 85-летию Томского НИИ вакцин и сывороток НПО «Вирион».* Томск, 1991; 2: 31–2.
26. Градобоев В. Н. Получение гипериммунной лошадиной сыворотки против вируса Эбола. *Вопросы вирусологии.* 1995; 40 (3): 138–40.
27. Сергеев Н. Н. Разработка методов получения специфических гетерологичных иммуноглобулинов для экстренной профилактики лихорадки Эбола и изучение их свойств. *Вестник РАМН.* 1998; 4: 24–9.
28. Warren T. K. et al. Advanced morpholino oligomers: a novel approach to antiviral therapy. *Antiviral Res.* 2008; 94: 80–8.
29. Warren T. K. et al. Advanced antisense therapies for postexposure protection against lethal filovirus infections. *Nat. Med.* 2010; 16: 991–4.
30. Kreuels B., Wichmann D., Emmerich P., Schmidt-Chanasit J., de Heer G., Kluge S. et al. A case of severe Ebola virus infection complicated by gram-negative septicemia. *N. Engl. J. Med.* 2014; Oct: 1–8.
31. Киселев О. И., Платонов В. Г., Ильенко В. И., Деева Э. Г. Отчет по изучению противовирусной активности соединений ряда азоло-азинов, в том числе Триазавирина. *Институт гриппа РАМН.* 2000.
32. Perner A., Haasw N., Guttormsen A. B., Tenhunen J., Klemenzon G., Fneman A. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367 (2): 124–34.
- d'Ivoire: clinical and biologic presentation. *J. Infect. Dis.* 1999; 179 (Suppl 1): S48–53.
6. Groseth A., Feldmann H., Strong J. E. The ecology of Ebola virus. *Trends Microbiol.* 2007; 15: 408–16.
7. Mirkovic K., Thwing J., Diack P. A. Importation and containment of Ebola virus disease – Senegal, August–September 2014. *Morbidity Mortal. Wkly Rep.* 2014; 63 (39): 873–4.
8. Dowell S. F., Mukunu R., Ksiazek T. G., Khan A. S., Rollin P. E., Peters C. J. Transmission of Ebola hemorrhagic fever: a study of risk factors in family members, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *Commission de Lutte contre les Epid@emies @a Kikwit. J. Infect. Dis.* 1999; 179 (Suppl 1): S87–91.
9. CDC: Ebola virus disease in West Africa. The first 9 months of the epidemic and forward projections. *N. Engl. J. Med.* 2014;
10. Wei Xu, Gaya K. Amarasinghe et al. Ebola virus VP24 targets a unique NLS binding site on Karyopherin Alpha 5 to selectively compete with nuclear import of phosphorylated STAT1. *Cell Host Microbe.* 2014; 16 (2): 187–200.
11. Knipe D. M., Peter M. *Fields Virology.* Howley. 6th Ed. 2014.
12. World Health Organization. Ebola virus disease: Cuban medical team heading for Sierra Leone (<http://www.who.int/csr/disease/ebola/en/>).
13. Reid S. P., Valmas C., Martinez O., Sanchez F. M., Basler C. F. Ebola virus VP24 proteins inhibit the interaction of NPI-1 subfamily karyopherin alpha proteins with activated STAT1. *J. Virol.* 2007; 81: 13469–77.
14. Geisbert T. W., Hensley L. E., Larsen T. et al. Pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever in cynomolgus macaques: evidence that dendritic cells are early and sustained targets of infection. *Am. J. Pathol.* 2003; 163: 2347–70.
15. Qiu X., Audet J., Wong G., Fernando L., Bello A., Pillet S. et al. (November 2013). Sustained protection against Ebola virus infection following treatment of infected nonhuman primates with ZMAb. *Sci Rep.* 2013; 3: 3365.
16. Geisbert T. W., Lee A. C., Robbins M., Geisbert J. B., Honko A. N., Sood V. et al. Postexposure protection of non-human primates against a lethal Ebola virus challenge with RNA interference: a proof-of-concept study. *Lancet.* 2010; 375 (9729): 1896–905.
17. Wendy K., Chris E., Richard G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem. J.* 2001; 357: 593–615.
18. Furuta Y., Takahashi K., Shiraki K., Sakamoto K., Smee D. F., Barnard D. L. et al. T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. *Antiviral Res.* 2009; 82 (3): 95–102.
19. Furuta Y., Gowen B. B., Takahashi K., Shiraki K., Smee D. F., Barnard D. L. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res.* 2013; 100 (2): 446.
20. Warren T. K. et al. Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430. *Nature.* 2014; 508: 402–5.
21. Hensley L. E. et al. Recombinant human activated protein C for the postexposure treatment of Ebola hemorrhagic fever. *J. Infect. Dis.* 2007; 196 (Suppl. 2): S390–9.
22. Geisbert T. W. et al. Treatment of Ebola virus infection with a recombinant inhibitor of factor VIIa/tissue factor: a study in rhesus monkeys. *Lancet.* 2003; 362: 1953–8.
23. Belanov E. F., Razumov I. A., Chepurnov A. A., Pereboev A. V., Kazachinskaya E. I. Monoclonal antibodies against Ebola virus: Preparation, characterization, and study cross reactivity with Marburg virus. *Voprosy virusologii.* 2000; 45 (3): 40–4. (in Russian)
24. Chepurnov A. A., Tikunova N. V., Batanova T. A. Recombinant human antibody to Ebola virus: Preparation and characterization. *Voprosy virusologii.* 2005; 50 (5): 25–29. (in Russian)
25. Kizimov N. V., Kudoyarova N. M., Caliberov S. A. et al. The development of therapeutic and prophylactic drugs gamma globulin against disease Marburg, Ebola, Bolivian hemorrhagic fever. In: *Topical Issues of Medical Biotechnology: Proceedings of the Scientific Conference on the 85th Anniversary of the Tomsk Research Institute of Vaccines and Serums NPO «Virion».* Tomsk: 1991; 2: 31–2. (in Russian)
26. Gradoboev V. N. Preparation of hyperimmune horse serum against Ebola virus. *Voprosy virusologii.* 1995; 40 (3): 138–40. (in Russian)

REFERENCES

1. Emergence of Zaire Ebola Virus Disease in Guinea: Preliminary Report April 16, 2014.
2. CDC: http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/guinea/recent_updates.html
3. Baron R. C., McCormick J. B., Zubeir O. A. Ebola virus disease in southern Sudan: hospital dissemination and intrafamilial spread. *Bull. World Hlth Org.* 1983; 61 (6): 997–1003.
4. Sanchez A., Lukwiya M., Bausch D., Mahanty S., Sanchez A. J., Wagoner K. D., Rollin P. E. Analysis of human peripheral blood samples from fatal and nonfatal cases of Ebola (Sudan) hemorrhagic fever: cellular responses, virus load, and nitric oxide levels. *J. Virol.* 2004; 78 (19): 10370–7.
5. Formenty P., Hatz C., Le Guenno B., Stoll A., Rogenmoser P., Widmer A. Human infection due to Ebola virus, subtype C@ote

27. Sergeyev N. N. Development of methods for specific heterologous immunoglobulins for emergency prevention of Ebola and the study of their properties. Vestnik RAMN. 1998; 4: 24–9. (in Russian)
28. Warren T. K. et al. Advanced morpholino oligomers: a novel approach to antiviral therapy. Antiviral Res. 2008; 94: 80–8.
29. Warren T. K. et al. Advanced antisense therapies for postexposure protection against lethal filovirus infections. Nat. Med. 2010; 16: 991–4.
30. Kreuels B., Wichmann D., Emmerich P., Schmidt-Chanasit J., de Heer G., Kluge S. et al. A case of severe Ebola virus infection complicated by gram-negative septicemia. N. Engl. J. Med. 2014; Oct: 1–8.
31. Kiselev O. I., Platonov V. G., Ilienko V. I., Deeva E. G. A Report on the Study of the Antiviral Activity of a Number of Compounds Azolo-azines, Including Triazavirin. Institute of Influenza RAMS. 2000. (in Russian)

Поступила 22.12.14
Received 22.12.14

Сведения об авторах:

Цыбалова Людмила Марковна, доктор мед. наук, зам. директора по научной работе ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: sovet@influenza.spb.ru; **Деева Элла Германовна**, канд. мед. наук, гл. врач специализированной клиники вирусных инфекций ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: klinika@influenza.spb.ru; **Цветков Валерий Владимирович**, аспирант, науч. сотр. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: suppcolor@gmail.com; **Голобоков Георгий Станиславович**, науч. сотр. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: llama228@yandex.ru; **Токин Иван Иванович**, канд. мед. наук, зав. отд-нием экспериментальной терапии вирусных гепатитов ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: ivan.i.tokin@ Rambler.ru; **Сологуб Тамара Васильевна**, доктор мед. наук, проф. зам. директора по научной и клинической работе ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: sologub@influenza.spb.ru

МЕДИЦИНСКАЯ ПАРАЗИТОЛОГИЯ И ТРОПИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

©БУТЕНКО А. М.

УДК 616.98:578.833.3]-036.2(6)

Бутенко А. М.

РЕТРОСПЕКТИВНЫЕ ДАННЫЕ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЛИХОРАДКИ ЭБОЛА В АФРИКЕ

Институт вирусологии им. Д. И. Ивановского ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи Минздрава России, 123098, Москва ул. Гамалеи, 16

Представленная информация, основанная на данных клинико-эпидемиологических, серодиагностических и сероэпидемиологических исследованиях, свидетельствует о возможном эпидемическом проявлении лихорадки Эбола в Гвинейской Республике более чем за 30 лет до возникновения эпидемии 2014 г. в Западной Африке, о циркуляции вируса Эбола в Гвинее и других странах Западной Африки в тот же период, о циркуляции вируса Эбола в Заире по крайней мере за 4 года до первой зарегистрированной вспышки этой инфекции в 1976 г.

Ключевые слова: лихорадка Эбола; ретроспективные клинико-эпидемиологические, серодиагностические и сероэпидемиологические исследования.

Для цитирования. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015, 20 (1): 39–43.

Butenko A. M.

RETROSPECTIVE DATA ON THE STUDY OF EBOLA VIRUS IN THE AFRICA

D. I. Ivanovsky Institute of Virology (Federal Centre of Epidemiology and Microbiology, named after N. F. Gamaley), 16 Gamalei str., Moscow, Russian Federation, 123098

The provided information based on the data of clinical, epidemiological, and serodiagnostic studies indicates both to a possible epidemic manifestation of Ebola fever in the Republic of Guinea for more than 30 years before the 2014 epidemic in West Africa, and the circulation of the Ebola virus in Guinea and other West African countries in the same period, the circulation of the Ebola virus in Zaire at least 4 years before the first recorded outbreak of the infection in 1976.

Key words: Ebola fever; retrospective clinical and epidemiological; serodiagnostic and sero-epidemiological studies.

Citation: Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2015; 20(1): 39–43. (In Russ.)

Для корреспонденции: Бутенко Александр Михайлович, доктор мед. наук, проф., зав. отделом арбовирусов и лаб. биологии и индикации арбовирусов ФГБУ «Институт вирусологии им. Д. И. Ивановского» (ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи Минздрава России), e-mail: arboelisa@mail.ru