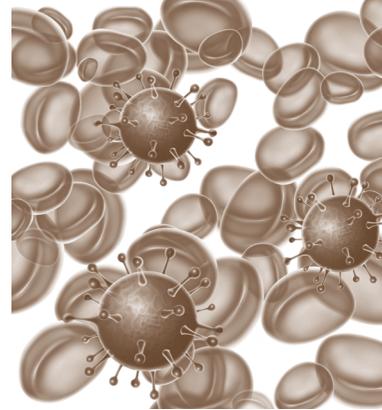


# Геморрагическая лихорадка Эбола



**И.В. Борисевич,  
С.И. Сыромятникова**

ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Минобороны  
России, Москва

Проведен анализ современного состояния дел в клинической эпидемиологии в отношении болезни, вызываемой вирусом Эбола. Рассмотрены характеристики ее этиологического агента, ареал распространения, клинико-эпидемиологические особенности, механизм передачи и патогенез лихорадки

Эбола. Представлены сведения о диагностике и лечении заболевания. Сделан вывод о возможности заноса возбудителя в неэндемичные регионы, в том числе в Россию, и о необходимости проведения активных исследований по поиску лечебных препаратов против данного заболевания.

**Ключевые слова:**  
лихорадка Эбола, вирус Эбола, эпидемиология, проявления у человека, патогенез, диагностика, профилактика, лечение

## Ebola fever

*I. V. Borisevich, S. I. Syromyatnikova*

48 Central Research and Development Institute, Moscow

The analysis of the current state of the disease caused by the Ebola virus. The characteristics of its etiologic agent, the area of distribution, clinical and epidemiological features of the mechanism of transmission and pathogenesis of Ebola fever. Provides

information about the diagnosis and treatment of disease. It is concluded that the possibility of introduction of the agent in non-endemic regions, including in Russia, and the need for active research to find therapeutic drugs against the disease.

**Keywords:**  
Ebola fever, Ebola virus, epidemiology, manifestations in humans, pathogenesis, diagnosis, prevention, treatment

**Г**еморрагическая лихорадка Эбола (англ. *Ebola Haemorrhagic Fever, EHF*, лат. *Ebola febris haemorrhagica*) – острое высококонтагиозное заболевание из группы вирусных геморрагических лихорадок, протекающее с выраженным геморрагическим синдромом. Лихорадка Эбола относится к числу наиболее тяжелых и быстротечных инфекционных болезней человека с летальностью до 90%. Геморрагическая лихорадка Эбола (возбудитель – вирус Эбола, отнесен к I группе патогенности) имеет код A98.4 по МКБ-10.

## ЭТИОЛОГИЯ

Вирус Эбола, возбудитель геморрагической лихорадки Эбола, принадлежит к виду *Ebolavirus* рода Эбола семейства *Filoviridae* отряда *Mononegavirales* [25]. Вирионы имеют вид длинных нитей, которые могут ветвиться, быть похожими на букву U, цифру 6 или кольцо и внешне схо-

жи с рабдовирусами, хотя и не имеют антигенного родства с ними. Наружный диаметр вирионов – 70–100 нм, средняя длина – 665 нм, в электронно-микроскопических препаратах встречаются частицы длиной до 14 000 нм. Геном вируса Эбола представлен одной молекулой одноцепочечной минус-РНК с молекулярной массой 4,0–4,2 МДа, что соответствует длине примерно в 19 200 нуклеотидов и 1,1% массы вириона. В центре вириона располагается тяж диаметром 20 нм, который составляет основу цилиндрического спирального рибонуклеопротеида диаметром 30 нм. Между рибонуклеопротеидом и оболочкой вириона располагается промежуточный слой толщиной 3,3 нм. Вирион имеет наружную липопротеиновую мембрану толщиной 20–30 нм, на поверхности которой на расстоянии 10 нм друг от друга располагаются шипы длиной 7–10 нм. В состав вириона, так же как и у вируса Марбург, входит 7 структурных белков [18].

Хотя вирус Эбола схож с вирусом Марбург по количеству и размещению основных протеинов, но существующие антигенные отличия между ними (в частности в размерах структурных белков) обуславливают отсутствие перекрестных серологических реакций. Кроме того, вирус Эбола содержит гликопротеин, который может выявляться в растворимой форме и оказывать прямое разрушающее действие на клетки кровеносных сосудов человека, следствием чего и является резкое повышение проницаемости сосудов и массивные кровотечения.

РНК, расположенная в нуклеокапсиде, связана с белками NP, VP35, VP30 и L. Между суперкапсидом и нуклеокапсидом есть так называемое матриксное пространство, где выявляются вирусные белки VP40 и VP24. Длина РНК составляет от 18 959 до 18 961 нуклеотидов. 3'-конец не является полиаденилированным, а 5'-конец не экпирован. Было обнаружено, что геном вируса кодирует 7 структурных протеинов и 1 неструктурный. Порядок расположения генов следующий: 3'-leader-NP-VP35-VP40-GP/SGP-VP30-VP24-L-trailer-5'.

При этом участки лидера (leader) и трейлера (trailer) не транскрибируются. Вместо этого они содержат важные сигнальные участки для контроля транскрипции, репликации и упаковки вирусного генома в новые вирионы [24].

Для того чтобы вирус Эбола попал в клетку и начал цикл воспроизведения, необходимы рецепторы *NPC1*, а также протеины, которые транспортируют холестерол. В связи с этим было высказано предположение, что мутации гена *NPC1* у некоторых людей может обеспечивать невосприимчивость к геморрагической лихорадке Эбола – одному из наиболее летальных заболеваний на планете [13].

Вирус Эбола имеет среднюю степень устойчивости во внешней среде. В лабораторных условиях культуры возбудителя поддерживают пассажами через печень или кровь обезьян. Вирус хорошо размножается в культурах клеток обезьян, патогенен для морских свинок и в эксперименте вызывает у различных видов обезьян заболевание, патогенез и клиническая картина которого напоминают таковые у человека [11, 15].

Относительно номенклатурного обозначения «вирус Эбола» существуют разногласия. Прежде всего они касаются определения видов и подтипов вируса Эбола. На данный момент официальная номенклатура выделяет 5 видов вирусов, которые относятся к роду Эбола: заирский *ebolavirus*, суданский *ebolavirus*, рестонский *ebolavirus*, кот-дивуарский *ebolavirus* (его еще называют вирусом тайского леса). Систематическое положение 5 вида бундибуджио *ebolavirus* пока еще не определено, в отчетах ВОЗ его условно называют *Ebolavirus* [25].

Заирский вирус Эбола (EBOV) был впервые зафиксирован в 1976 г. на территории Демократической Республики Конго (бывший Заир), откуда и получил свое название. Он вызывает заболевание с наиболее высокой летальностью – до 90%. Средний уровень смертности равен примерно 83%. Первая вспышка была зафиксирована в городке Ямбуку, а первой жертвой стал 44-летний школьный учитель [21].

Суданский вирус Эбола (SUDV) был выделен приблизительно в одно время с Заирским. Считается, что первая вспышка произошла среди работников фабрики небольшого городка Нзара в Судане [14, 30]. Последняя вспышка зарегистрирована в мае 2004 г., летальность составила 53–70%.

Рестонский вирус Эбола (RESTV) был обнаружен во время вспышки обезьяньей геморрагической лихорадки в 1989 г. Установлено, что источником вируса были зеленые макаки, которых привезли в Вирджинию (США), в одну из исследовательских лабораторий. Вирус Эбола Рестон, обнаруженный на Филиппинах и в Китае, предположительно может инфицировать людей, но на данный момент не зарегистрировано ни одного случая заболевания или смерти человека. Среди работников, контактировавших с обезьянами и свиньями, инфицированными вирусом Эбола (RESTV), зарегистрировано несколько клинически бессимптомных случаев инфицирования. Таким образом, вирус RESTV менее патогенен для людей по сравнению с остальными видами данного вируса [27].

Кот-дивуарский, или Таи Форест вирус Эбола (TAFV), был впервые выявлен у шимпанзе в лесу, расположенном в Республике Кот-д'Ивуар. 1 ноября 1994 г. при вскрытии трупов 2 обезьян в полостях некоторых органов была обнаружена кровь. Исследование тканей погибших шимпанзе показало, что они были поражены вирусом Эбола. Одна из женщин – приматолог, исследовавшая обезьян, заболела лихорадкой, но благодаря экстренному лечению в Швейцарии через 6 нед выздоровела. Таким образом был установлен новый вид вируса Эбола [20].

Вирус Эбола бундибуджио (BDBV) был определен как отдельный подтип вируса Эбола, после того как 24 ноября 2007 г. Министерство здравоохранения Уганды объявило о вспышке лихорадки Эбола в Бундибуджио. После выделения вируса и его генно-молекулярного анализа в США ВОЗ подтвердила обнаружение нового подтипа вируса Эбола. В целом было зарегистрировано 149 случаев заражения новым подтипом вируса Эбола, 37 из них завершили летально [3].

Несмотря на интенсивные исследования, природный резервуар вируса Эбола достоверно не установлен. По всей видимости, он находится во влажных лесах африканского континента и в западной части Тихого океана. Естественным резервуаром филовирсов являются дикие животные, вероятно, плодоядные крыланы семейства *Pteropodidae* из родов *Hypsignathus monstrosus*, *Epotops franqueti* и *Myonycteris torquata*, однако конкретные виды животных, являющихся естественным резервуаром, достоверно неизвестны.

На африканском континенте случаи инфицирования людей вирусом Эбола связывают с прямым контактом с гориллами, шимпанзе, нечеловекообразными обезьянами, лесными антилопами и дикобразами, обнаруженными мертвыми. В 2009 г. вирус Эбола был обнаружен в естественных условиях в трупах шимпанзе (Кот-д'Ивуар и Республика Конго), горилл (Габон и Республика Конго) и антилоп (Республика Конго) [31].

Антитела к вирусу обнаружены у марышек, бабуинов, человекообразных обезьян. Нечеловекообразные при-

маты, которые были источником инфекции для людей, не считаются резервуаром. Предполагают, что, подобно людям, они инфицируются непосредственно из природного источника или через цепь передачи инфекции из природного биотопа.

В Республике Конго и Габоне проводятся интенсивные экологические исследования для определения природного резервуара [1, 12, 27].

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Очаги циркуляции вируса Эбола располагаются в зоне влажных тропических лесов Центральной и Западной Африки (Заир, Судан, Нигерия, Либерия, Габон, Сенегал, Кения, Камерун, Эфиопия, Центральноафриканская Республика). Вспышки лихорадки Эбола в эндемичных очагах в основном отмечают весной и летом.

Вирус Эбола был впервые выявлен в западной экваториальной провинции Судана и прилегающем к нему районе Заира (ныне Демократическая Республика Конго) в районе реки Эбола (что дало название вирусу) в 1976 г. после крупных эпидемий в Ямбуку (северная часть Демократической Республики Конго) и Нзаре (Южный Судан).

В июне–ноябре 1976 г. в Судане вирусом Эбола было инфицировано 284 человека, 151 из них скончались. Первичный очаг инфекции возник среди рабочих на хлопчатобумажной фабрике, вскоре болезнь распространилась на членов семей и других лиц, тесно контактировавших с больными. Внутрибольничное распространение отмечено в 2 случаях. Иная динамика вспышки была зафиксирована в г. Мариди (Судан) и Заире, где больница сыграла роль катализатора вспышки. Больных доставляли в больницу с лихорадкой неясной этиологии. Дальнейшее распространение инфекции среди персонала осуществлялось при различных парентеральных манипуляциях, выполненных нестерильными инструментами. Изучение семейных контактов подтвердило эпидемиологическое значение контакта с больными и длительности общения. Так, при кратковременном соприкосновении с больным заболело 23%, а при тесном и длительном (уход за больным) – 81% лиц. Вторичными очагами стали семьи больных, покинувших больницы. Заражение происходило при близком контакте с больными (уход, совместное проживание, ритуальные обряды у тел умерших). В Конго в сентябре–октябре было зафиксировано 318 случаев заболевания и 280 случаев смерти. В 1977 г. был отмечен отдельный случай заболевания. В 1979 г. в Судане произошла еще одна вспышка инфекции (33 случая заболевания, 22 – с летальным исходом) [21, 31].

В 1989 г. в Рестоне (штат Вирджиния, США) от лабораторных обезьян циномогус (*Macaca fascicularis*), находящихся в карантине, был изолирован вирус Эбола (RESTV). С 1989 по 1996 г. среди обезьян, ввезенных в США (Рестон в Вирджинии, Элис в Техасе и Пенсильванию) из Филиппин, произошло несколько вспышек заболевания, вызванного вирусом Эбола (RESTV). В результате проведения исследований был обнаружен источник всех вспышек (RESTV) в одном экспортном питомнике, расположенном рядом с Манилой (Филип-

пины). Несколько обезьян погибло, 4 человека были инфицированы без клинических проявлений болезни. В ноябре 1994 г. в Кот-д'Ивуаре были подтверждены случаи заболевания человека и шимпанзе геморрагической лихорадкой Эбола (RESTV) [27]. Описаны также случаи внутрилабораторного заражения лихорадкой Эбола при работе с зелеными мартышками [2].

В декабре 1994 г. – июне 1995 г. в Заире была зарегистрирована вспышка лихорадки Эбола, связанная с употреблением в пищу местными жителями мозга обезьян-вирусоносителей. Общее число заболевших превысило 250 человек, летальность составила около 80% [28].

В 1995 г. произошла крупная эпидемия в Кивите (Демократическая Республика Конго): 315 случаев заболевания, 250 из них закончились летальным исходом [28].

В Габоне геморрагическая лихорадка Эбола была впервые зарегистрирована в 1994 г. (19 случаев заболевания, включая 9 случаев смерти). Вспышки болезни произошли последовательно в феврале (37 случаев заболевания, из них 21 случай с летальным исходом) и июле 1996 г. (60 случаев заболевания, 45 – с летальным исходом) [17].

В октябре 2000 г. лихорадка Эбола была зарегистрирована в районе Гулу в Северной Уганде. С сентября 2000 г. по январь 2001 г. вирус Эбола (SUDV) инфицировал 425 человек, 224 из них скончались. Это было первое с 1979 г. зарегистрированное распространение вируса Эбола (SUDV) среди людей.

С октября 2001 г. по декабрь 2003 г. несколько вспышек лихорадки Эбола (EBOV) было зарегистрировано в Габоне и Демократической Республике Конго: 302 случая заболевания, 254 – с летальным исходом.

В эндемичных районах при обследовании населения у 7% жителей были обнаружены антитела к вирусу Эбола, что предполагает легкое или бессимптомное течение.

С момента выявления болезни и до сегодняшнего дня было зафиксировано много небольших вспышек. Однако расширение ареала распространения болезни вызывает особую обеспокоенность. Последняя на данный момент эпидемия лихорадки Эбола вспыхнула в Гвинее в феврале 2014 г. По данным на ноябрь 2014 г., в результате заболевания в Гвинее, Либерии, Сьерра-Леоне, Сенегале, Мали, США, Испании погибли более 5165 человек из 14 383 инфицированных [1, 8]. По официальной информации ВОЗ, к 11.03.2015 общее число пострадавших от лихорадки Эбола составляет 24 282 человека, в том числе зафиксировано 9 976 летальных случаев.

В ходе текущей эпидемии в Западной Африке зарегистрированы завозные случаи в Соединенном Королевстве, Германии, США, Испании [34].

Механизм передачи заболевания, вызываемого вирусом Эбола, разнообразен. Политропность вируса, многообразие путей его выделения из организма определяют возможность заражения при контакте с жидкостями организма больных, половым и аэрогенным путями, при пользовании общими предметами обихода и совместном питании. Установлено, что заражение лихорадкой Эбола в основном происходит при контакте с контаминированным материалом. Заболевание высококонтагиозно (ин-

декс контагиозности достигает 95%), возникает при попадании вируса с кровью и выделениями больного на кожу и слизистые оболочки. Наибольшему риску заражения подвержены члены семьи больного, соседи, медицинский персонал при транспортировке и уходе за больными, а также персонал, осуществляющий отлов, перевозку обезьян и уход за ними в период карантина. Подтвержден также воздушно-капельный путь заражения. В Кот-д'Ивуаре, Демократической Республике Конго и Габоне описаны случаи инфицирования людей вирусом Эбола в результате контакта с инфицированными обезьянами циномогус, шимпанзе, гориллами и лесными антилопами, как мертвыми, так и живыми. Не исключен алиментарно-контактный путь заражения, связанный с отловом и употреблением в пищу крыланов, инфицированных вирусом.

Вторичные случаи заражения происходят как парентеральным путем, в результате случайных повреждений кожи, так и воздушно-капельным путем [5, 11]. Известны 5–8 последовательных передач вируса от больного и возникновение внутрибольничных вспышек заболевания. При первой передаче летальность наивысшая (100%), затем она снижается. Вирус выявляют в различных органах, тканях и выделениях больных: в крови (7–10 дней от начала заболевания), слизи носоглотки, моче, сперме.

Больной представляет опасность в течение 3 нед от начала болезни [2, 4, 5].

Контагиозность заболевших увеличивается по мере развития болезни. Наибольшую опасность для окружающих больные представляют в фазе проявления геморрагического синдрома. Тесный контакт с больным человеком, а также невыполнение мер предосторожности при погребальных обрядах играют основную роль при передаче инфекции. Возникновение наиболее тяжелых форм болезни с быстрым ухудшением состояния и высокой летальностью отмечалось при парентеральном заражении.

В основном случаи заболевания у людей связаны с пребыванием в эндемичных районах или тесным общением и уходом за больными без должного соблюдения мер предосторожности. Достоверно установлены гемоконтактный механизм заражения и инфицирование при контакте с выделениями больных (табл. 1).

Восприимчивость людей к лихорадке Эбола очень высокая. Постинфекционный иммунитет стойкий. Повторные случаи заболеваний редки, их частота не превышает 5%.

Хотя случаи внутрибольничной инфекции подтверждены, данные о длительной циркуляции вируса в человеческой популяции отсутствуют. Учитывая ко-

Таблица 1. Внутрибольничные и другие случаи вспышки геморрагической лихорадки Эбола

Год	Регион (подтип)	Источник первичной инфекции	Факторы, способствующие распространению	Количество заболевших/погибших (летальность)	Источник
1976	Демократическая Республика Конго (EBOV)	Заражение на хлопчатобумажной фабрике	Внутрибольничная передача	318/288 (90%)	[21, 25]
1976	Судан (SUDV)	Неизвестен	Внутри- и внебольничная передача	284/151 (53%)	[31, 25]
1979	Судан (SUDV)	Контакт с обезьяной	Внутри- и внебольничная передача	32/22 (70%)	[14]
1989	Вирджиния, США (завоз из Филиппин) (RESTV)	Контакт с обезьяной и антилопой	-	4/0 (0%)	[27]
1994	Габон (EBOV)	Контакт с обезьяной и антилопой	-	19/9 (47%)	[17, 25]
1994	Кот-д'Ивуар (TAFV)	Контакт с обезьяной	-	1/0 (0%)	[20, 25]
1995	Киквит, Демократическая Республика Конго (EBOV)	Употребление в пищу мозга обезьян-вирусоносителей	Внутри- и внебольничная передача	315/250 (80%)	[28, 25]
2000 – 2001	Уганда, Гулу (SUDV)	Неизвестен	Внутри- и внебольничная передача	425/224 (53%)	[1, 8, 25]
2001–2003	Габон, Демократическая Республика Конго (EBOV)	Неизвестен	Внутри- и внебольничная передача	302/254 (84%)	[8]
2004	Кольцово, РФ (EBOV)	Заражение в лаборатории	-	1/1 (100%)	[2]
2007	Уганда, Бундубуджио (BDBV)	Неизвестен	-	-	[3, 25]
2014	Гвинея, Либерия, Сьерра-Леоне, Сенегал, Мали, США, Испания (EBOV)	Неизвестен	Внутри- и внебольничная передача	14383/5165 (35,9%)	[1, 8]

лоссально возросшие масштабы и интенсивность международных перемещений, осуществляемых воздушным путем, серьезную опасность, связанную с распространением инфекции за пределы эпидемических очагов, представляет миграция лиц с начальной стадией заболевания, а также перевозка зараженных животных.

## ПАТОГЕНЕЗ

Исследование патогенеза лихорадки Эбола у чувствительных к вирусу лабораторных животных позволило установить его основные звенья. Независимо от вида экспериментального животного при летальной форме инфекции наблюдаются:

- первичная репродукция вируса Эбола в клетках системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ);
- размножение вируса Эбола в гепатоцитах, клетках коры надпочечников, фибробластах и эндотелиоцитах;
- диссеминация вирионов и зараженных клеток СМФ в организме;
- раннее повреждение системы микроциркуляторного русла внутренних органов, нарастающее в ходе заболевания;
- выраженные деструктивные изменения печени, селезенки, надпочечников, почек и красного костного мозга;
- повреждение функциональной системы детоксикации организма;
- нарушение лимфо-, моно- и тромбоцитопоеза;
- отсутствие признаков иммунологической реакции лейкоцитов на зараженные клетки и признаков воспаления во всех исследуемых органах;
- отсутствие признаков развертывания гуморального иммунного ответа на инфицирование;
- отсутствие заметных деструктивных изменений сердечной мышцы, эпителиальной выстилки кишечника, слюнных и поджелудочной желез;
- генерализованное разрушение клеток СМФ [29].

В общих чертах патогенез лихорадки Эбола идентичен патогенезу лихорадки Марбург и всех других лихорадок с геморрагическим синдромом [16, 23]. Вирусы с мест первичного оседания на поврежденной коже, слизистых оболочках полости рта, конъюнктивы или дыхательных путей быстро проникают в кровь за счет захвата их внутриклеточными и тканевыми гранулоцитами и макрофагами, не вызывая в месте проникновения местной реакции. Гематогенным путем они достигают клеток-мишеней (эндотелиоцитов) печени, селезенки, яичников, яичек, надпочечников и костного мозга, где активно размножаются и накапливаются. Вирусемия постепенно нарастает и вследствие разрушения эндотелиальной выстилки сосудов и нарушения ее функционирования сопровождается выраженной интоксикацией с геморрагическим диатезом. Размножение в костном мозге сопровождается лимфо- и тромбоцитопенией. Развивается резко выраженный, быстро прогрессирующий геморрагический синдром. Ткани организма буквально пропитываются кровью, она сочится из кожных покровов,

слизистых оболочек рта, носа, глаз, желудка кишечника. Объем циркулирующей крови постепенно снижается.

Полиорганные поражения нарастают вследствие дезорганизации каскада цитокинов и баланса системы свертывания крови. Клетки теряют способность к активной выработке интерферона. На фоне разрушения морфологической целостности кровеносных сосудов резко возрастает гипоксия органов и тканей, нарушаются метаболические процессы, что приводит к отекам и усилению интоксикации.

Посмертно обнаруживаются некротические изменения практически во всех тканях и органах. Наиболее ярко они выражены в лимфатических узлах, печени и селезенке, где возникают рассеянные дегенеративные некротические очаги. Множественные геморрагии обнаруживают в веществе мозга, нередко они приводят к отеку мозга.

Смерть больных наступает в результате значительной потери крови, интоксикации, шока, часто уже на протяжении первой недели, когда иммунные механизмы больного не успевают подключиться к защите.

После заболевания у реконвалесцентов выявляются специфические антитела, однако особенности формирования специфического иммунитета у больных, его длительность и возможность реинфицирования не исследованы [4, 14].

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период варьирует от 2 дней до 2–3 нед. Начало заболевания острое, температура тела повышается до 38–39 °С, возникают головная боль, миалгия и артралгия, сопровождаемые чувством недомогания, тошноты. В течение первых дней у большинства больных наблюдаются симптомы фарингита и ангины, воспаление миндалин вызывает ощущение болезненного «шара в горле». Позднее появляются сухой кашель, колющие боли в грудной клетке. В разгар заболевания присоединяются неукротимая рвота, боли в животе и диарея геморрагического характера (мелена). Быстро развивается геморрагический синдром, сопровождаемый кожными кровоизлияниями, органными кровотечениями, кровоточивостью десен, кровавой рвотой. Часто наблюдают признаки энцефалопатии в виде возбуждения и агрессивности больных, в случае выздоровления они сохраняются и в период реконвалесценции. На 4–6-й день от начала заболевания приблизительно у половины больных появляется экзантема сливного характера.

Острая фаза заболевания продолжается в течение 2–3 нед. Период реконвалесценции затягивается до 2–3 мес, сопровождается астенизацией, анорексией, снижением массы тела, алопецией, иногда развитием психических нарушений.

Осложнениями лихорадки Эбола можно считать все тяжелые патогенетически обусловленные процессы, ведущие в конечном счете к смерти больных: кровотечения, гиповолемический и инфекционно-токсический шок.

Летальный исход при лихорадке Эбола наступает, как правило, в начале 2-й недели заболевания и составляет 50–90% [4, 5, 8, 12].

## ДИАГНОСТИКА

Клиническая диагностика затруднена ввиду отсутствия патогномичных признаков заболевания и скорости развития процесса. Заболевание, вызываемое вирусом Эбола, дифференцируют с желтой и крымской лихорадками, эндемичные очаги которых совпадают очагами лихорадки Эбола. При диагностике учитывают эпидемиологические предпосылки:

- пребывание в местностях с природными очагами лихорадки;
- работа с тканями обезьян, отлов и употребление в пищу крыланов;
- контакт с больными.

Несмотря на то что клиническая картина болезни, особенно на начальной стадии, не имеет патогномичных признаков, следует обращать внимание на ряд особенностей. Острое начало заболевания, тяжелое состояние пациента, наличие везикулезно-эрозивных высыпаний на слизистой оболочке полости рта, признаки геморрагического синдрома, обезвоживания, тяжелого поражения центральной нервной системы (расстройство сознания, менингеальный синдром), изменения клеточного состава периферической крови служат предпосылками для подозрения на лихорадку Эбола [4].

В гемограмме уже в первые дни заболевания отмечают выраженную лейкопению и тромбоцитопению. Специфические методы лабораторных исследований (возможны только в условиях лабораторий максимального уровня защиты) позволяют выявить вирус или антитела к нему. В настоящее время в эндемических очагах для диагностики используют в основном нМФА (непрямой метод флюоресцирующих антител), ТФ ИФА (твердофазный иммуноферментный анализ) и ОТ-ПЦР (ПЦР с обратной транскрипцией) [1, 24, 30].

Для ускоренной диагностики применяют ТФ ИФА и ОТ-ПЦР, так как они могут быть проведены без предварительного обогащения проб, полученных от больных людей. Идентификация вирусов в условиях специализированных лабораторий возможна с использованием методов РН (реакции нейтрализации), РДПА (реакция диффузной преципитации в агаре). Метод РН отличается высокой чувствительностью и специфичностью, однако он малодоступен для клинических лабораторий и фактически полезен только для ретроспективного подтверждения этиологии. Среди методов быстрой диагностики филовиральных геморрагических лихорадок наибольшей чувствительностью обладает ОТ-ПЦР. Реакция позволяет достоверно выявить фрагменты РНК на первой стадии заболевания. Для выявления специфических антител может быть использован метод иммуноферментного анализа (ИФА). Преимуществами данного метода являются простота выполнения, возможность проведения анализов многих образцов за короткий промежуток времени, в том числе в полевых условиях [7].

В настоящее время разработан групповой мультиплексный метод ПЦР для быстрой дифференциальной диагностики 10 видов тропических лихорадок с геморрагическим синдромом [33].

## ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Проводят в специализированных инфекционных отделениях с режимом строгой изоляции. Основные меры направлены на детоксикацию организма и восстановление объема крови. Своевременное обращение за медицинской помощью значительно увеличивает шансы на выживание. Большое значение имеют профилактические меры. Ни один из имеющихся в распоряжении клиницистов лекарственных препаратов не способен обеспечить надежную защиту от инфекций, вызываемых филовirusами. Используемые методы лечения направлены на поддержание жизненно важных функций организма и коррекцию нарушенного гомеостаза. Они основаны на купировании ведущих синдромов заболевания: геморрагического и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), вторичного иммунодефицита, явлений интоксикации (инфекционно-токсического шока); гемодинамических расстройств, нарушения гемокоагуляции; направлены на повышение иммуноспецифической резистентности организма больного и предупреждение присоединения ассоциированных с данным вирусом инфекций [5, 6].

Оптимальный препарат для устранения гиповолемии и интоксикации – свежезамороженная плазма (желательна плазма крови реконвалесцентов). При этом объем трансфузий тем больше, чем острее развитие и тяжелее проявление синдрома ДВС. Компенсацию кровопотери можно проводить путем введения тромбоцитарной массы, концентратов факторов свертывания крови, а также переливанием крови той же группы, что и у пациента [6].

На всех стадиях синдрома ДВС в крови отмечают циркуляцию активированных факторов свертывания, в связи с этим проводят заместительную терапию при тщательном контроле свертываемости крови (гепарин) [6].

Для профилактики, купирования шоковых реакций и выведения токсических метаболитов применяют метод управляемой гемодилюции с использованием коллоидных и кристаллоидных растворов. С целью детоксикации назначают большие дозы аскорбиновой кислоты, витамина РР, сердечно-сосудистые аналептики, сердечные гликозиды. Подтверждено эффективное применение антибиотиков фторхинолонового ряда для купирования ДВС и геморрагического синдромов. В качестве средств симптоматической терапии применяют болеутоляющие, противорвотные средства и транквилизаторы, не понижающие артериальное давление.

Большое значение в развитии ДВС-синдрома имеет блокада СМФ, что приводит к развитию синдрома вторичного иммунодефицита. Для предупреждения развития последующих фатальных нарушений используют лечебный плазмаферез, который проводят в отделении реанимации и интенсивной терапии [10].

В ходе поиска лечебных препаратов против лихорадки Эбола было установлено, что комбинация антисмысловых фосфородиамидат морфолино-олигомеров (РМО), нацеленных на многочисленные вирусные гены, может замедлять репликацию вируса Эбола, предоставляя достаточно времени для развития противовирусных иммунных реакций и выведения вируса из организма. Уровень защи-

ты от летальной формы инфекции обезьян макак-резусов при предварительном введении РМО за 48 ч до инфицирования и затем в течение 9 дней после заражения составила 100%, морских свинок – 75% [32]. Авторы уверены в необходимости поиска антисмысловых РМО, действие которых было бы направлено на другие области в геноме вируса Эбола. Генетически разработанные микробные терапевтические средства, такие как антисмысловые РМО, могут привести к появлению высокоэффективной схемы лечения летальных вирусных инфекций [32].

Внедрение вакцинации против вируса Эбола представляется наиболее перспективным и эффективным средством борьбы с этим заболеванием. Предприняты попытки создания препарата МВ-003 против лихорадки Эбола [22]. В состав антивирусного «коктейля» под названием МВ-003 включены 3 разных искусственно созданных моноклональных антитела. Каждое из них – это белок, блокирующий вирус Эбола в трех местах на его поверхности. Источником антител, вошедших в состав вакцины, изначально были лабораторные мыши.

Испытание препарата МВ-003 фармакологи провели на лабораторных макаках-резусах. Группу подопытных обезьян заразили смертельными дозами вируса Эбола. Так как инкубационный период лихорадки составляет 2 сут и более, не позднее чем через 48 ч после инфицирования обезьянам ввели моноклональные антитела. В результате  $\frac{2}{3}$  испытуемых животных выжили. У вакцинированных обезьян симптомов геморрагической лихорадки практически не наблюдалось.

Для приготовления рекомбинантной вакцины приняты попытки использовать клетки представителей табачных растений. Получение данной вакцины выгодно из-за скорости процесса производства.

Клинические испытания прототипов вакцины не проводились. В немногочисленных случаях подозрения на заражение вирусом Эбола вводят специфический иммуноглобулин из сыворотки гипериммунизированных лошадей [9].

По аналогии с другими геморрагическими лихорадками для профилактики и лечения филовиральных инфекций в эпидемических очагах рекомендуют использовать плазму крови реконвалесцентов. Она до настоящего времени остается единственным средством защиты. К существенным недостаткам иммунной плазмы реконвалесцентов относятся:

- наличие вирусных контаминантов, опасных для человека;
- низкое содержание вирус-содержащих антител;
- дороговизна сбора и хранения в эпидочагах;
- отсутствие плазмы крови реконвалесцентов на внеэндемичных территориях.

Для экстренной иммунопрофилактики в группах высокого риска разработан специфический гетерогенный (лошадиный) сывороточный иммуноглобулин [9].

Неспецифическая профилактика лихорадки Эбола предусматривает выявление больных, их изоляцию, карантинные мероприятия, снижение контактов с больными или лицами, которые могли заразиться [4].

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Борисевич Игорь Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, директор Центра планирования и координации научно-исследовательских работ ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва

E-mail: supotnitsky@expmed.ru

**Сыромятникова Светлана Ивановна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела особо опасных вирусных инфекций ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Минобороны России, Москва

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аномальных З. Африка заболела смертельно опасной лихорадкой Эбола. <http://www.mk.ru/sociol/health/2014/07/01afriku>.
2. Акинфеева Л.А., Аксенова О.И., Василевич И.В. и др. Случай вирусной геморрагической лихорадки Эбола // Инфекц. бол. – 2005. – Т 3, № 1. – С. 85–88.
3. Белан К. Вирус Эбола – месь Африки? Великая эпоха (TheEpochTimes) // Здоровье, Новости медицины. – 23.01.2014 г.
4. Богомолов Б.П. Инфекционные болезни: неотложная диагностика, лечение, профилактика. – М.: Ньюдиамед, 2007.
5. Борисевич И.В., Маркин В.А., Фирсова И.В. и др. Эпидемиология, профилактика клиника и лечение геморрагических лихорадок (Марбург, Эбола, Ласса и Боливийской) // Вопр. вирусол. – 2006. – № 5 – С. 8–16.
6. Бунин К.В., Соринсон С.Н. Неотложная терапия при инфекционных болезнях. – Л., 1983.
7. Иванов А.П. Разработка и применение экспериментальных и промышленных ИФА – тест – систем для лабораторной диагностики вирусных инфекций: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1998.
8. Косенко Ю. Лихорадка Эбола – самая страшная болезнь Африки. – ArabPress, 2014. <http://net.uanode/3011>.
9. Михайлов В.В., Борисевич И.В., Тиманькова Г.Д. и др. Препарат, содержащий иммуноглобулин против лихорадки Эбола, из сыворотки крови лошадей, жидкий (иммуноглобулин Эбола) // Патент РФ №2130318 от 20.05.1999 г.
10. Петров М.М. Основные методические вопросы при применении лечебного плазмафереза // Заместительное лечение и детоксикация в специализированной

интенсивной терапии: Материалы науч.-практ. конф. 23 октября 2003 г., Москва, ГВКГ им. Н.И. Бурденко. – М., 2003. – С. 45–51.

11. *Покровский В.И.* Инфекционные болезни и эпидемиология. – М., 2007.

12. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / Под ред. акад. Д.К. Львова. – М.: МИА, 2013. – С. 805–807.

13. *Субботина Е.Л., Чепурнов А.А.* Молекулярные механизмы репродукции вируса Эбола // *Вопр. вирусол.* – 2007. – №1. – С. 16.

14. *Титенко А.М.* Филовирусные геморрагические лихорадки: лихорадка Эбола. // *Журн. микробиол.* – 2002. – №5. – С. 116–122.

15. *Филдс Б., Найн Д.* Вирусология. Т. 1. – М.: Мир, 1989.

16. *Чепурнов А.А., Колесников С.И., Грачев С.В.* Патогенез, принципы диагностики и специфической профилактики экспериментальной лихорадки Эбола. – М.: МИА, 2001. – 159 с.

17. Ebola haemorrhagic fever. A summary of the outbreak in Gabon // *Wkly Epidemiol. Rec.* – 1997. – Vol. 72, N 1/2. – P. 7.

18. *Geisbert T.W., Jahrling P.B.* Differentiation of filovirus electron microscopy // *Virus Res.* – 1995. – Vol. 32. – P. 129–150.

19. *Grolla A., Lucht A., Dick D. et al.* Laboratory diagnosis of Ebola and Marburg hemorrhagic fever // *Bull. Soc. Pathol. Exot.* – 2005. – Vol. 98, N 3. – P. 205–209.

20. Isolation and partial characterization of new strain of Ebola virus / *Le Guenno B., Formentry P., Wyers M., Gounon P.* // *Lancet.* – 1995. – Vol. 345. – P. 1271–1274.

21. *Khan A., Mungala K.* Epidemiologic features of the recent Ebola virus outbreak: epidemiologic and control issues: Kikwit, Zaire 1995 // *International colloquium on Ebola virus research, 4–7 September, 1996.* – Antwerp, Belgium, 1996. – P. 2.

22. *McGrath Matt.* Commerzial Ebola vaccine unlikely say researchers. Ученые заявили о создании вакцины против лихорадки Эбола. 2012. <http://kakmed.com/7272/uchenye-zayai>.

23. *Mohamadzaden M., Coberley S., Olinger G. et al.* Activation of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 on human neutrophils by Marburg and Ebola virus // *J. Virol.* – 2006. – Vol. 80, N 14. – P. 7235–7244.

24. *Muhlberger E., Weik M., Volchkov V.E., Klenk H.* Comparison of the transcription and replication strategies of Marburg virus and Ebola virus by using artificial replication systems // *J. Virol.* – 1999. – Vol. 73, N 3. – P. 2333–2342.

25. *Kuhn J.H., Becker S., Ebihara H. et al.* Family Filoviridae // *Virus Taxonomy. The Classification and Nomenclature of viruses. Ninth Report of the International Comitee on Taxonomy of viruses* / Eds A.M. Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. – San Diego: Elsevier/Academic Press, 2012. – P. 665–671.

26. *Peterson A.T., Carroll D.S., Mills J.N., Johnson K.M.* Potential mammalian filovirus reservoirs // *Emerg. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 10, N 12. – P. 2073–2081.

27. Preliminary report: isolation of Ebola virus from monkeys imported to USA / *P.B. Jahrling, T.W. Geisbert, D.W. Dalgart.* // *Lancet.* – 1990. – Vol. 335, N 8688. – P. 502–505.

28. *Roo A.D., Colenbunders R.* Ebola haemorrhagic fever in Kikwit, Zaire, 1995; Clinical observations. // *International colloquium on Ebola virus research, 4–7 September, 1996.* – Antwerp, Belgium, 1996. – P. 4.

29. *Ryabchikova E.I., Vorontsova L.A., Grachev M.K.* Some features of viral haemorrhagic fevers pathogenesis // *Intern. symposium «100 years of virology».* Abstracts. St. Peterburg, September 21–25, 1992. – Moscow, 1992. – P. 57.

30. *Saijo M., Niikura M., Ikegami T., Kurane I. et al.* Laboratory diagnostic systems for Ebola and Marburg hemorrhagic fevers developed with recombinant proteins // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2006. – Vol. 4. – P. 444–451.

31. *Rougnat P., Froment J.M., Bermejo M. et al.* Wild Animal mortality and human Ebola outbreaks, Gubon and Republie Congo // *Emerg. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 11, N 2. – P. 283–290.

32. *Warfield K.L., Swenson D.L., Olinger G.G. et al.* Gene-specific countermeasures against Ebola virus based on antisense phosphorodiamidate morpholino oligomers. // *PLoS Pathogens.* – 2006. – Vol. 2, Iss. 1. – P. 5–13.

33. *Pakacios G., Briese T., Kapoor V. et al.* Mass Tag Polymerase Chain Reaction for Differential Diagnosis of viral Haemorrhagic Fevers // *Emerg. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 12, N 4. – P. 692–695.

34. [[http://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news\\_details.php?ELEMENT\\_ID=3201](http://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=3201)]