

БОЛЕЗНЬ, ВЫЗЫВАЕМАЯ ВИРУСОМ ЭБОЛА: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

К.В. Жданов¹, И.В. Холиков²

¹Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

²Главное Военно-медицинское управление, Москва, Россия

Disease caused by the Ebola virus: from theory to practice

K.V. Zhdanov¹, I.V. Holikov²

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

² Main Military Medical Directorate, Moscow, Russia

Резюме. В представленной статье обобщены результаты последних эпидемиологических, клинических, вирусологических исследований, направленных на изучение инфекции, вызванной вирусом Эбола. Особое внимание уделено организационным мероприятиям по борьбе с данным заболеванием. Изложены принципы медицинской помощи больным геморрагической лихорадкой Эбола. Подробно описано участие медицинской службы МО РФ в развертывании и организации работы военно-полевого инфекционного госпиталя на 100 коек в республике Гвинея.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка, вирус Эбола, лечение, профилактика, противоэпидемические мероприятия.

К геморрагическим лихорадкам относится группа острых лихорадочных заболеваний вирусной этиологии, в патогенезе и клинических проявлениях которых ведущую роль играет поражение сосудов, приводящее к развитию геморрагического синдрома. Возбудители геморрагических лихорадок относятся к четырем семействам РНК-содержащих вирусов: аренавирусы (Arenaviridae), буньявирусы (Bunyaviridae), филовирусы (Filoviridae) и флавивирусы (Flaviviridae). В большинстве своем они являются эндемичными для тропических стран. Некоторые из них протекают тяжело. В соответствии с Международными медико-санитарными правилами (ММСП, 2005) желтая лихорадка, а также лихорадка Ласса, Марбург и Эбола входят в группу «болезней, любое событие с которыми всегда оценивается как опасное, поскольку эти инфекции обнаружили способность оказывать серьезное влияние на здоровье населения и быстро распространяться в международных масштабах». В этой связи настоящая пандемия геморрагической лихорадки Эбола стала самой актуальной мировой проблемой современной медицины [1, 2].

Болезнь, вызываемая вирусом Эбола (БВВЭ, синонимы: геморрагическая лихорадка Эбола —

Abstract. In the present paper summarizes the results of recent epidemiological, clinical, virological research aimed at studying the infection caused by the Ebola virus. Particular attention is paid to organizational measures to prevent the disease. Described principles of medical care to patients with Ebola hemorrhagic fever. Detailed part of the Medical Service of the Russian Federation Ministry of Defense in the establishment and organization of the martial infectious hospital with 100 beds in the Republic of Guinea.

Key words: hemorrhagic fever, Ebola virus, treatment, prevention and control measures.

ГЛЭ, лихорадка Эбола, Ebolavirusdisease — EVD, Ebolahemorrhagicfever — ЕНФ), является тяжелым инфекционным заболеванием у людей, человекообразных приматов и некоторых других животных. Болезнь вызывает вирус одноименного названия — Эбола (ЕВОВ), относящийся к роду Ebolaviruses семейства Filoviridae. В данное семейство также входят еще два рода — Marburgvirus и Cuevavirus (непатогенен для человека). Вирус Эбола рассматривается как классический возбудитель вирусной геморрагической лихорадки (ВГЛ), вызывающий тяжелое заболевание, характеризующееся лихорадкой, интоксикацией, выраженными геморрагиями, возникновением ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности с последующим развитием тяжелого шока и высоким уровнем летальности [3, 4]. Исключительно высокая летальность в сочетании с практическим отсутствием до настоящего времени противовирусной терапии и вакцинации делает БВВЭ чрезвычайно опасной угрозой для общественного здравоохранения, а возбудитель заболевания — патогеном с биологической угрозой наивысшей категории [5].

Первые случаи БВВЭ были зарегистрированы в 1976 г., когда две не связанные между собой эпиде-

мические вспышки произошли в Ямбуку, в окрестностях реки Эббла в северной части Заира (сейчас — Демократическая Республика Конго, ДРК), и в Нзаре (Южный Судан), в 850 км севернее. Из 318 диагностированных случаев заболевания в Заире умерло 88% пациентов, в Судане — 53% из 284 заболевших. Выделенный от больных вирус получил наименование Эббла [6, 7]. Не считая повторной вспышки в том же районе Судана в 1979 г., болезнь не регистрировалась в течение почти двух десятилетий. Затем, начиная с 1995 г., случаи БВВЭ выявлялись практически ежегодно. Общими для всех предшествующих вспышек БВВЭ было их возникновение в Центральной Африке, относительно небольшое число заболевших (от 1–2 до 100–200) и ограниченная территория распространения (обычно отдаленные лесные районы). Максимальное количество заболевших было выявлено во время эпидемии в Уганде (2001 г.) — 425 человек, из которых 224 (52,7%) скончались. Всего с момента идентификации БВВЭ в 1976 г. по 2013 г. включительно было зарегистрировано 1716 подтвержденных случаев [8].

Текущая эпидемия берет свой отсчет с 6 декабря 2013 г., когда в Гвинее умер первый больной — двухлетняя девочка. Ее мать, сестра и бабушка вскоре также заболели и умерли. Контактирующие с этими жертвами БВВЭ люди заразились и стали источниками инфекции в окружающих деревнях и городах [9]. В конце марта 2014 г. ВОЗ подтвердила вспышку БВВЭ в Гвинее, а 8 августа 2014 г. декларировала, что эпидемия является «чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение». В начале осени за неделю с 8 по 14 сентября 2014 г. было зарегистрировано 718 новых подтвержденных случаев заболевания и 289 смертей, вызванных им [10].

Масштабы настоящей эпидемии БВВЭ в странах Западной Африки не снижались в течение многих месяцев. Хотя нынешняя эпидемия и является 25-й известной вспышкой этой инфекции с момента ее открытия в 1976 г., она принципиально отличается от всех предыдущих случаев — это крупнейшая и наиболее длительная эпидемия, охватившая три страны: Гвинею, Либерию и Сьерра-Леоне, в том числе и столицы этих государств, а также впервые перешагнувшая границы Африканского континента и явившаяся причиной заболевания медицинских работников в Европе и Северной Америке. Количество заболевших и умерших также беспрецедентно. По состоянию на 18 февраля 2015 г. в общей сложности известно о 23 253 подтвержденных и вероятных случаях БВВЭ, а также 9380 летальных исходах [11]. Количество заболевших и умерших в ходе этой эпидемии уже существенно больше, чем во всех предыдущих вспышках вместе взятых. Имеются многочисленные сообщения из независимых источников о множестве больных и контактных лицах, уклоняющихся от обследования

и лечения, о результатах лабораторной диагностики, не вошедших в текущие базы данных, а также о лицах с клиническими проявлениями БВВЭ, которые умерли и были похоронены без проведения соответствующего диагностического обследования [10].

Ранее вирус классифицировался как «вирус Заир» или «эболавирус Заир» (Zaireebolavirus, EBOV). Кроме EBOV, к роду *Ebolavirus* также относятся эболавирус Судан (*Sudanebolavirus*, SUDV), эболавирус Рестон (*Restonebolavirus*, RESTV), эболавирус Леса Тай (*TaiForestebolavirus*, TAFV, бывший эболавирус Кот-д'Ивуар), эболавирус Бундибугуйо (*Bundibugyuebolavirus*, BDBV). Эти патогены также вызывают ВГЛ у человека (кроме эболавируса Рестон), человекообразных обезьян, низших приматов, летучих мышей и других животных. Однако наиболее патогенным для человека является EBOV (эболавирус Заир), с которым связана текущая эпидемия БВВЭ в Западной Африке [12, 13].

Наиболее вероятным природным резервуаром вируса Эбола считаются обитающие в тропических лесах Экваториальной Африки крыланы из рода *Pteropodidae* — близкие к летучим мышам млекопитающие, относящиеся к трем родственным видам: *Hypsignathus monstrosus*, *Eromops franqueti* и *Myonycteris torquata*. Питающиеся фруктами крыланы роняют частично съеденные плоды на землю. В дальнейшем эти плоды употребляют в пищу различные млекопитающие, такие как шимпанзе, дикобразы и антилопы. Эта цепь событий образует опосредованный путь передачи инфекции от природного хозяина к популяции животных, которые, в свою очередь, служат пищей человеку. Кроме того, жители Западной Африки повсеместно употребляют этих крыланов в пищу в копченом и жареном виде или готовят из них традиционный острый суп [14].

Первоначальное заражение человека, предположительно, совершается при контакте с биологическими жидкостями инфицированного вирусом Эбола животного. Обычно во время эпидемической вспышки БВВЭ не удается установить путь заражения первого заболевшего (как правило, он погибает и диагностика проводится постмортально). Но последующие случаи заражения происходят в результате передачи от человека к человеку путем прямого контакта с кровью и другими биологическими жидкими секретами инфицированного человека (слюна, рвотные массы, фекалии, моча, грудное молоко, слезная и семенная жидкости), в том числе во время бальзамирования инфицированного умершего или при контакте с различными предметами, загрязненными вирусом, особенно медицинскими иглами и шприцами [15].

Потенциал для распространения БВВЭ, с эпидемиологической точки зрения, считается низким, так как болезнь передается только при непосред-

ственном контакте с выделениями больных. Кроме того, клинические проявления этой инфекции ограничивают способность больного человека распространять болезнь, поскольку эти лица зачастую находятся в относительно тяжелом состоянии, чтобы совершать любые перемещения. Так как трупы умерших также являются инфекционными, местные традиционные похоронные ритуалы выступают источником распространения заболевания. Предполагается, что почти две трети случаев лихорадки Эбола в Гвинее во время настоящей эпидемии возникли в результате участия впоследствии заболевших лиц в ритуале захоронения. Установлено также, что семенная жидкость реконвалесцентов может быть заразной до трех месяцев [14].

Заражение осуществляется проникновением вируса Эбола через слизистые оболочки, микротравмы кожи и парентеральным путем. Большинство случаев заболевания людей во время эпидемий возникает после прямого контакта с больными людьми или трупами умерших от БВВЭ. Документировано заражение лабораторного персонала через случайный укол инфицированной иглой или контакт с кровью. Повторное применение зараженных игл сыграло ведущую роль во время первых эпидемических вспышек в Заире и Судане в 1976 г. [6, 7]. Разделка туши шимпанзе перед едой явилась причиной вспышки, вызванной EBOV в Габоне. В этом случае наиболее вероятной первопричиной было именно контактное заражение [24]. Хотя высокая температура при приготовлении пищи должна инактивировать вирус Эбола, невозможно полностью исключить употребление в пищу контаминированных продуктов. Разделка и приготовление в пищу только что убитых крыланов вызвали возникновение вспышки в ДРК [17]. В эксперименте установлена достаточно высокая степень концентрации вирусов в тканях приматов. Это показывает возможность воздействия очень высоких инфекционных доз при попадании пероральным путем. Так, EBOV при заражении через рот макак-резусов вызывает заболевание с высокой летальностью.

Роль аэрозольной передачи во время вспышек точно не известна, но считается редкой. Предположение, что вирус Эбола не распространяется воздушно-капельным путем, все еще не получило убедительного опровержения. Следует учитывать возможность заражения через мокроту, выделяемую при кашле и чихании больным на расстоянии около 1 м. В совокупности эти соображения послужили основанием для дополнения существующих национальных и международных рекомендаций об обязательном использовании защитных масок медицинским персоналом [18, 19].

К сожалению, достичь приемлемого уровня защиты медицинских работников все еще не удается.

Особую тревогу вызывает значительное количество заболевшего и умершего медицинского персонала, занятого лечением и уходом за больными БВВЭ. Так, в Либерии заразилось и погибло 240 и 120 человек соответственно по состоянию на 25 августа 2014 г. [20]. Общее количество заболевшего медицинского персонала к концу 2014 г. составило 622 человека, из них 346 погибло. Отдавая долг самопожертвованию и героизму врачей, медицинских сестер и другого медицинского персонала, журнал Time признал борца с Эолой «Человеком года — 2014». «За неустанные проявления мужества и милосердия, за то, что они предоставляют миру время укрепить защиту от заболевания, за готовность идти на риск, за настойчивость, понесенные жертвы в борьбе за спасение людей», — так сформулировала редактор журнала Нэнси Гиббс [21].

Механизм проникновения EBOV в чувствительные к инфицированию клетки до конца не выяснен, но имеются два основных кандидатных рецептора прикрепления вируса к клетке, которые могут служить потенциальными мишенями для специфической терапии БВВЭ [22, 23]. После проникновения в цитоплазму инфицированной клетки возбудитель «раздевается» и реплицируется. Упаковка геномной РНК и сборка новых вирусных частиц происходят в цитоплазме. При массивном выходе новых вирионов из клетки используется механизм их отпочкования, а клетка разрушается [24].

Патогенез и патологическая анатомия БВВЭ у человека изучены мало. Этот недостаток частично объясняется относительно небольшим количеством заболевших и погибших от данной инфекции людей во время предыдущих вспышек и малодоступностью тех отдаленных географических областей Центральной Африки, в которых обычно возникает БВВЭ. С другой стороны, серьезным ограничением возможных исследований являются лимитированные возможности для фундаментальных медико-биологических исследований в эндемичных странах и чрезвычайно высокая биологическая опасность возбудителя. Некоторые данные были получены в результате исследований, выполненных на различных грызунах, таких как мыши и морские свинки [25]. Эти животные, наряду с низшими приматами, служат моделями для оценки эффективности противовирусных препаратов и вакцин, разрабатываемых для лечения и профилактики БВВЭ.

Вирус Эбола обладает тропизмом к широкому спектру клеток. Исследования, проведенные с целью изучения распространения вируса в зависимости от сроков заражения, показали, что первичными клетками-мишенями для внедрения возбудителя являются моноциты, макрофаги и дендритные клетки [26]. Эти клетки играют ведущую роль в распространении вируса в регионарные лим-

фатические узлы через лимфатические сосуды и в печень и селезенку через кровь. Накапливаясь в органах ретикуло-эндотелиальной системы, инфицированные вирусом Эбола клетки мигрируют в другие органы и ткани. Методами электронной микроскопии и гибридизации при патоморфологическом анализе тканей умерших людей и приматов установлено, что патоген способен реплицироваться в моноцитах, макрофагах, дендритных клетках, фибробластах, клетках эндотелия сосудов и коркового слоя надпочечников, гепатоцитах и в нескольких типах эпителиальных клеток [27].

В результате вирусемии вирус проникает в паренхиматозные органы, заражая окружающие клетки и вызывая характерное для филовирусов мультифокальное повреждение, которое описывается как «разжижение» (liquefying) тканей. При этом, даже если лимфоциты и не заражены, они подвергаются массивному апоптозу на поздних стадиях заболевания [28].

Ведущая роль в патогенезе БВВЭ принадлежит эндотелию сосудов, но клеточные механизмы, определяющие поражение клеток эндотелия, остаются не вполне ясными. Ранее предполагалось, что вирусный гликопротеин является основным фактором повреждения клеток сосудов и что заражение вирусом Эбола клеток эндотелия индуцирует структурные нарушения, запускающие геморрагический диатез [29]. Однако гистологические исследования тканей при аутопсии погибших на ранних сроках БВВЭ не выявили сосудистых поражений, и никаких данных о наличии подобных сосудистых повреждений все еще не представлено. Аналогично не было получено доказательств поражения сосудов при экспериментальном заражении приматов. Подобные поражения эндотелия наблюдались на терминальной стадии заболевания только при экспериментальном заражении макака EBOV.

Вместе с инфицированными большим количеством вирусов макрофагами и лимфатическими образованиями печень и надпочечники являются первостепенными органами-мишенями для филовирусов. Этот тропизм играет важную роль в патогенезе БВВЭ. Различной выраженности некроз гепатоцитов был установлен как у людей, так и при экспериментальной инфекции у приматов [3, 4]. Однако эти гепатоцеллюлярные повреждения не столь серьезные, чтобы привести к развитию летального исхода. С другой стороны, развитие геморрагий может быть связано со снижением выработки факторов свертывающей системы и других белков плазмы из-за распространенного некроза гепатоцитов.

Поражение коры надпочечников с развитием некроза приводит к нарушению секреции ферментов, которые участвуют в синтезе кортикостероидов. В результате развиваются гипотония,

снижение содержания натрия в плазме и гиповолемия, которые наблюдаются практически во всех случаях БВВЭ. Снижение функции коры надпочечников играет особенно важную роль в развитии шока на поздней стадии БВВЭ.

Истощение и некроз лимфоидной ткани обнаруживаются в селезенке, тимусе, лимфатических узлах при фатальном течении БВВЭ у людей и у приматов [5, 30]. Хотя лимфоидная ткань является первичным местом инфицирования вирусом Эбола, признаки воспаления в клетках мало выражены, впрочем, как и в других тканях. Несмотря на резкое снижение лимфоцитов в ходе заболевания, сами лимфоциты остаются неинфицированными. Большое их количество подвергается апоптозу, частично объясняя прогрессирующую лимфопению и лимфоидное истощение при смертельных исходах. Во время вспышек БВВЭ значительное снижение числа Т-лимфоцитов было типично для впоследствии погибших пациентов, в то время как у выздоровевших в дальнейшем количество этих клеток не снижалось [31].

Вирус Эбола вызывает выработку различных цитокинов и медиаторов воспаления, нарушенная экспрессия которых часто приводит к дисбалансу иммунного ответа и способствует прогрессированию инфекционного процесса с развитием летального исхода. Угнетение синтеза интерферона 1-го типа, установленное при инфицировании клеток эндотелия EBOV, является важной особенностью патогенеза инфекции филовирусов. В случаях раннего и адекватного иммунного ответа болезнь заканчивается выздоровлением [3, 4, 28, 32].

Нарушения системы свертывания крови и фибринолиза при БВВЭ проявляются в виде петехий, экхимозов, кровоизлияний в слизистые оболочки и неконтролируемых кровотечений из мест венепункций. Тем не менее, массивные кровотечения нечасты и, если возникают, то в основном в желудочно-кишечном тракте. Даже в этих случаях объем кровопотери недостаточен, чтобы вызвать смерть. Развивается тромбоцитопения, происходит уменьшение факторов свертывания крови, а также повышение концентрации продуктов деградации фибрина (ПДФ) и других показателей коагулопатии, которая характеризует БВВЭ. В то же время результаты клинических лабораторных исследований подтверждают проявления ДВС-синдрома [33].

Следует отметить, что по последним данным большая когорта людей в эндемичных регионах имеют антитела к вирусу Эбола — от 46 до 71% обследованных лиц. Это свидетельствует о бессимптомном (субклиническом) течении инфекционного процесса у значительного числа местного населения. Хотя данные лица вряд ли представляют опасность для окружающих, они могут обладать

протективным иммунитетом и с этой точки зрения иметь важное эпидемиологическое значение [34].

Клинические проявления БВВЭ различаются в зависимости от инфицирующего вида вируса Эбола. Наиболее тяжелые проявления связывают с видом EBOV, наименее тяжелые – с видом TAFV. Инкубационный период составляет от 2 до 21 суток, чаще 8–10 дней. Начало заболевания острое с выраженной интоксикацией. На первой стадии болезнь имеет гриппоподобное течение: появляются слабость, потеря аппетита, лихорадка, головная и мышечно-суставные боли. Вскоре присоединяются признаки вовлечения в патологический процесс большинства органов и систем. Со стороны желудочно-кишечного тракта у многих больных отмечаются боли в животе, рвота и диарея, нередко развивается острый панкреатит. Поражение дыхательной системы характеризуется болью в груди, кашлем, одышкой и выделениями из носа. Со стороны середечно-сосудистой системы выявляются инъекция сосудов конъюнктивы, периферические отеки, постуральная гипотензия. На фоне интоксикации может наступить спутанность сознания, вплоть до комы. На коже у половины заболевших обнаруживается макуло-папулезная сыпь [4, 33].

Стадия геморрагий развивается через 5–7 дней после появления первых симптомов болезни. Геморрагические проявления возникают на пике заболевания и включают петехии, экхимозы, неостанавливаемые кровотечения из мест инъекций, кровоизлияния в слизистые оболочки (желудочно-кишечного тракта, десен, носа, влагалища). Могут быть конъюнктивальные кровоизлияния и кровавая рвота. Возможен кашель с кровью или наличие крови в стуле. Профузное кровотечение наблюдается редко и, как правило, происходит из желудочно-кишечного тракта, приводя к смерти пациента. В целом, развитие геморрагических симптомов указывает на неблагоприятный прогноз. В случае летального исхода об-

наруживаются множественные проявления висцеральных геморрагических выпотов [4, 32].

Бурное развитие заболевания с ранним и ярким проявлением основных синдромов прогностически неблагоприятно. На фоне нарастания клинической симптоматики могут развиваться шок, судороги, тяжелые метаболические нарушения и более чем у половины больных – ДВС-синдром, вплоть до профузных кровотечений. Терминальная стадия БВВЭ характеризуется полиорганной недостаточностью и шоком, сходным по своим проявлениям с септическим. При прогрессировании симптомов полиорганной недостаточности смерть наступает в течение 7–16 дней (обычно между 8-м и 9-м днями) от начала заболевания.

В случаях, заканчивающихся выздоровлением, лихорадка прекращается между 6-м и 11-м днями болезни, т.е. в сроки, когда появляются гуморальные антитела. При этом период реконвалесценции, как правило, длительный с нередким развитием различных осложнений.

Необходимо отметить, что БВВЭ характеризуется высокой частотой самопроизвольного выкидыша у беременных и летальности у новорожденных, связанной с большим риском заражения ребенка от инфицированной матери при грудном вскармливании либо при тесном контакте.

Специфическая лабораторная диагностика БВВЭ основана как на прямых методах лабораторных исследований (выявление РНК EBOV или антигенов EBOV), так и на косвенных (выявление IgM и/или IgG антител к EBOV) [4]. Клиническим материалом для лабораторной диагностики БВВЭ служат кровь (для выявления антител/антигенов и РНК вируса Эбола), слюна (выявление антигена/РНК), кал, моча и слезная жидкость (выявление РНК). В зависимости от сроков забора материала после дебюта заболевания применяются разные методы/комбинации методов лабораторных исследований (табл.).

Таблица

Диагностические исследования при БВВЭ

Срок после появления симптомов БВВЭ	Метод исследования	Материал
1 – 4-й день	ПЦР – РНК EBOV (метод выбора) ИФА – антиген EBOV ИХА – антиген EBOV (быстрый тест)	Плазма крови, слюна
5 – 21-й день	ПЦР – РНК EBOV (метод выбора) ИФА – IgM или IgM/IgGEBOV	Плазма крови Сыворотка крови
После 21-го дня и у реконвалесцентов	ИФА – IgG или IgM/IgGEBOV (метод выбора) ПЦР – РНК EBOV (контроль элиминации вируса)	Сыворотка крови Плазма крови, контроль вирусовыделения можно производить по анализу мочи
Материал от погибших	ПЦР – РНК EBOV (метод выбора) ИФА – антиген EBOV Иммуногистохимическое исследование	Кровь, слюна Образцы тканей

Стандартом лабораторной диагностики БВВЭ является метод ПЦР (РНК EBOV), что и подтвердила настоящая эпидемия. Все пять лабораторий, работающих в очаге, включая и мобильную лабораторию Роспотребнадзора в г. Конакри (Гвинея), применяют данный метод. Следует подчеркнуть, что выделение вируса в культуре используется только для научных исследований либо в целях экспертизы и проводится в специализированных медицинских учреждениях.

Лечение больных БВВЭ осуществляют в боксах инфекционного отделения (стационара) в условиях строгого противоэпидемического режима (СПЭР). Противоэпидемические мероприятия направлены на предотвращение контактного, фекально-орального (в том числе пищевого) и предполагаемого аэрозольного механизмов передачи. Противовирусных препаратов, с доказанной эффективностью в отношении вируса Эбола, все еще не существует. Надежды, связанные с успешным опытом применения рибавирина для лечения других ВГЛ (вызванных аренавирусами или буннавирусами), не оправдались, т.к. этот препарат не действует на филовирусы как *in vitro*, так и в организме млекопитающих [35, 36]. Поэтому основой современной терапии БВВЭ являются патогенетические и симптоматические методы лечения, которые, если их своевременно начать, улучшают прогноз заболевания.

Учитывая ограниченные возможности стран Африки, охваченных эпидемией БВВЭ, стратегия оказания медицинской помощи в этом регионе должна включать изоляцию больных, применение противомаларийных препаратов, антибиотиков широкого спектра действия и жаропонижающих средств одновременно с выполнением диагностических процедур в отношении лихорадки Эбола. При необходимости должны проводиться мероприятия интенсивной терапии (ИТ). Эти мероприятия обязаны быть направлены на поддержание объема циркулирующей крови (ОЦК) и кислотно-щелочного состояния (баланса электролитов). Также целью ИТ должны быть профилактика или купирование развившихся шока, отека мозга, острой почечной недостаточности, острой дыхательной недостаточности, ДВС-синдрома, вторичной бактериальной инфекции, других возможных осложнений и критических состояний [37].

Исходя из исключительных обстоятельств данной эпидемии, ВОЗ приняла решение о возможном использовании экспериментальных лекарств и вакцин [38]. Доказательства эффективности подобных препаратов все ещё сомнительны, и они базируются не на надежных научных данных клинических испытаний. Безопасность их также неизвестна. Это повышает вероятность неблагоприятных побочных эффектов при применении у лю-

дей, создает сложности в использовании и требует определенных условий. В настоящее время приняты серьезные усилия по ускорению производства этиотропных препаратов. Это особенно важно для потенциально эффективных противовирусных средств, запасы которых, имеющиеся к началу эпидемии, были незначительными. Перспективы в отношении быстрого увеличения поставок имеющихся вакцин-кандидатов выглядят несколько лучше.

На сегодняшний день рассматривается несколько препаратов-кандидатов для терапии БВВЭ [39].

Плазма реконвалесценто. Имеющиеся данные позволяют считать, что переливание крови, полученной от реконвалесценто БВВЭ, может предотвратить развитие данной инфекции или оказать лечебный эффект у заболевших людей, но результаты исследований трудно интерпретировать. Также неизвестно, будет ли достаточно антител в плазме конкретных реконвалесценто для лечения или профилактики болезни у других людей. Данный метод относительно безопасен при наличии подразделений, способных заготавливать и хранить препараты крови в соответствии с современными требованиями безопасности [40, 41]. Переливание крови как метод терапии благосклонно воспринимается населением в пострадавших странах Западной Африки. Потенциальных доноров достаточно, но организация заготовки крови и распределение ее среди нуждающихся потребителей являются проблемами. Первые партии плазмы реконвалесценто стали доступны в конце 2014 г., но анализ эффективности применения данной терапии пока не опубликован.

Гипериммунный глобулин. Представляет очищенную и концентрированную плазму иммунизированных животных или ранее инфицированных людей с высоким титром нейтрализующих антител против EBOV. Эти антитела способны предотвратить развитие инфекции у нечеловекообразных приматов (НЧОП) при введении препарата не позднее 48 ч после контакта с возбудителем БВВЭ. Применение гипериммунных глобулинов обычно безопасно. В настоящее время накоплен большой опыт использования гипериммунных глобулинов против других инфекционных агентов (в том числе вирусов) в организме человека. Достоинством данных препаратов является то, что методы очистки и инактивации исходной плазмы эффективно устраняют патогены, которые способны передаваться через кровь [39, 41].

В Российской Федерации создан подобный препарат, который, как сообщается, либо дает краткосрочный защитный эффект (на несколько дней) при заходе человека в очаг эпидемии БВВЭ, либо гарантирует его от заболевания в случае оказания

своевременной помощи сразу же по выходе из очага до появления клинических симптомов [42].

В настоящее время крупных партий гипериммунного глобулина против БВВЭ не имеется. Предполагается, что доступными подобные препараты будут не ранее середины 2015 г.

Интерфероны. Известно несколько типов интерферонов, доступных в различных коммерческих лекарственных формах, разрешенных для лечения целого ряда вирусных инфекций. Пилотные исследования с интерфероном- β показали увеличение продолжительности времени жизни до наступления смерти у инфицированных НЧОП, но не увеличение выживания в этой группе в целом. В этой связи раннее введение интерферонов может повысить эффективность лечения и удлинить время выживания после инфицирования ЕВОВ, что позволит ускорить выработку антител, способных эффективно действовать против вируса. В этой связи вопросы, связанные с выбором типа, временем начала терапии и режимом дозирования интерферонов, находятся в стадии изучения [43, 44].

Экспериментальная терапия. Создание препаратов, эффективных в отношении вируса Эбола, сталкивается с рядом трудностей. Одной из проблем является отсутствие клинических испытаний лекарственных средств из-за отсутствия возможности тестирования их как на больных людях, так и на животных моделях (высшие приматы). Тем не менее, в условиях текущей эпидемии было принято решение о применении двух экспериментальных препаратов – ZMapp и ТКМ-Ebola.

Препарат ZMapp (Leaf Biopharmaceutical Inc., США) представляет собой биофармацевтический препарат, содержащий три группы гуманизированных моноклональных антител против ЕВОВ. Исследования на НЧОП показали значительное увеличение выживаемости, когда вирусемия и/или лихорадка развивались в течение пяти дней после заражения [45, 46]. Первоначальные результаты применения в текущей эпидемии позволяют говорить о его эффективности. Однако он не прошел ни одного рандомизированного клинического исследования, в том числе с точки зрения безопасности. Очень ограниченное количество препарата (менее 10 человек) было применено в реальных условиях у ЕВОВ-инфицированных людей на основании рекомендации ВОЗ. Никакие неблагоприятные реакции не регистрировались [39]. Ожидалось, что расширение производства должно было привести к поставке нескольких сотен доз препарата к концу 2014 г.

Препарат ТКМ-Ebola (ТКМ-100802, Tekmira Pharmaceuticals Corp., Канада) состоит из малых интерферирующих РНК (миРНК), которые способны подавлять репликацию ЕВОВ. Молекулы миРНК заключены в липидную оболочку, соз-

данную с применением нанотехнологий. В эксперименте установлена эффективность у морских свинок и обезьян. У НЧОП выживаемость составила 83% при введении данного препарата через 48 ч после инфицирования и 67% – при начале терапии через 72 ч после заражения. Небольшое количество инфицированных лиц уже получили этот препарат. При исследовании на добровольцах были отмечены некоторые неблагоприятные реакции (головная боль, головокружение, чувство стеснения в груди, тахикардия). Но основным препятствием для применения ТКМ-Ebola является ограниченное количество самого препарата (на 15–20 человек). Ожидается, что будет произведено достаточное количество препарата для лечения 900 больных в начале 2015 г. [39].

Препарат AVI 7537 (Sarepta Therapeutics Inc., США) представляет собой олигонуклеотид фосфородихлоридита-диамидата. В исследованиях на НЧОП применение дозы от 14 до 40 мг/кг в течение 14 дней способствовало выживанию инфицированных обезьян в диапазоне от 60% до 80%. Хорошая переносимость у людей уже была установлена. Потенциальный объем производства активного фармацевтического ингредиента на 100 больных ожидается в начале 2015 г. [39].

Нуклеозидный аналог фавипиравир (Favipiravir/T-705, Toyama Chemical/FujiFilm, Япония), разрешенный в Японии для лечения гриппа, показал эффективность в отношении ЕВОВ у инфицированных мышей. Однако в исследовании на НЧОП выжил только один примат из шести. В изучавшихся дозах препарат достаточно хорошо переносился людьми, но для лечения БВВЭ дозировка должна быть в 2–5 раз выше, чем рекомендованная для лечения гриппа, а курс лечения должен быть более длительным. Фавипиравир не разрешен к применению у беременных из-за возможных врожденных дефектов. В настоящее время он находится на стадии изучения при лечении людей с БВВЭ. Также обсуждается возможность его применения с целью профилактики инфицирования [39, 47].

Препарат BCX4430 (BioCrystPharmaceuticals Inc., США) при исследовании на зараженных ЕВОВ грызунах продемонстрировал выживаемость от 83% до 100%. Сейчас проводится изучение его эффективности в экспериментах на НЧОП, однако у инфицированных людей или на добровольцах он не испытан.

Основой профилактических мер в эндемичном регионе является исключение контактов с возможными резервуарами инфекции (крыланы и другие животные – обитатели тропических лесов, пребывание в пещерах).

В Российской Федерации при поступлении пациента с лихорадкой, мышечными и суставными

болями, диареей, прибывшего из эндемичного района Западной Африки в течение предшествующего 21 дня или контактировавшего с лицами, посетившими этот регион, необходимо проведение всего комплекса карантинно-обсервационных мероприятий.

Вакцинация. В настоящее время вакцин против EBOV нет. Ряд вакцин-кандидатов проходят клинические испытания. Наиболее перспективными кандидатами считаются ДНК-вакцины или векторные вакцины на основе аденовирусов, вируса индийского везикулярного стоматита или частиц филовирусов [48].

Вакцины cAd3-ZEBOV (GlaxoSmithKline Plc.) и rVSV-ZEBOV (NewLink Genetics и Merck Vaccines) показали приемлемый уровень безопасности и эффективности в экспериментах на животных и в I фазе клинических испытаний. Вторая фаза клинических испытаний стартует в Камеруне, Гане, Мали, Нигерии и Сенегале в начале 2015 г. Вакцины будут проверены на безопасность и способность индуцировать иммунный ответ на большом количестве испытуемых людей и в широких слоях населения, включая детей. III фаза клинических испытаний планируется в первом квартале 2015 г. в Гвинее, Либерии и Сьерра-Леоне [49].

Еще по одной вакцине создаются компаниями Johnson&Johnson и Novavax [50]. В России разрабатываются три вакцины против БВВЭ [51].

Несмотря на значительные достижения за последние три десятилетия, направленные на изучение молекулярной биологии и патогенеза БВВЭ, все еще остается невыясненной роль факторов вирулентности и защитных механизмов организма хозяина, которые, по крайней мере в части случаев, наносят повреждение макроорганизму. Одной из причин практического отсутствия возможностей проведения полноценных исследований в данной области, наряду с удаленностью эндемичных областей для этого заболевания, являются, с одной стороны, чрезвычайная опасность возбудителя, представляющая реальную угрозу для исследователей как в полевых, так и в лабораторных условиях, а с другой — ограниченность доступных животных моделей (высшие приматы).

Дезинтеграция системы общественного здравоохранения в пострадавших странах уже оказывает глубокое воздействие на здоровье населения из-за эпидемии Эбола. Не вызывает сомнений, что функционирование системы здравоохранения данного региона будет ухудшаться по мере расширения масштабов эпидемии, что в последующем неизбежно повлечет за собой увеличение материнской и детской смертности, числа летальных исходов от малярии, туберкулеза и ВИЧ/СПИДа, острых кишечных и респираторных заболеваний и др.

Несмотря на огромные масштабы нынешней 25-й эпидемии, клинические проявления БВВЭ, продолжительность болезни, летальность и степень заразности аналогичны наблюдаемым при предыдущих эпидемиях. Поэтому было бы неправильно связывать особенно разрушительный характер данной эпидемии с биологическими свойствами вируса. Развивающиеся события являются результатом комбинации дисфункциональных систем общественного здравоохранения, безразличия международного сообщества, высокой мобильности местного населения, традиционных обычаев в густонаселенных регионах и отсутствия доверия к местной власти после многих лет вооруженных конфликтов. Мало того, что потребовалось около трех месяцев для идентификации вируса Эбола в качестве причины эпидемии (в отличие от недавней вспышки в Демократической Республике Конго, где для этого понадобились считанные дни), так еще прошло целых пять месяцев от начала эпидемии и было зарегистрировано около 1000 летальных исходов, прежде чем чрезвычайная ситуация общественного здравоохранения была объявлена. Еще 2 месяца прошло, прежде чем стали осуществляться меры гуманитарного реагирования на местах [52].

Предыдущий успех в борьбе с такими инфекционными угрозами, как тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС, 2007), эпидемии гриппа H5N1 и H1N1, респираторный синдром ближневосточного коронавируса (MERS-CoV) не должен внушать чрезмерный оптимизм. Нынешняя эпидемия БВВЭ убедительно продемонстрировала, к чему ведет ослабление и/или утрата эффективного противоэпидемического контроля. Ожидается, что широкомасштабная глобальная помощь, осуществляемая в настоящее время, и планируемые мероприятия (в частности, разработка и применение безопасных и надежных вакцин, наряду с новыми терапевтическими препаратами) окажутся эффективными в преодолении данной эпидемии БВВЭ.

EBOV относится к наивысшей категории биологических опасностей для медицинского персонала. Продолжающиеся случаи профессионального заражения медперсонала требуют дальнейшего совершенствования как организационно-профилактических мероприятий, так и обучения медицинских работников.

Принципиально важным условием эффективного выполнения всего объема противоэпидемических мероприятий является не только постоянная готовность медицинского персонала к выявлению случаев заболевания БВВЭ, но и соответствующий уровень оснащения лечебных учреждений медицинским имуществом и техникой.

Как пример широкомасштабной гуманитарной операции, включающей скоординированные со-



Рис. 3. К.В. Жданов читает лекцию «Организация оказания специализированной помощи при массовом поступлении инфекционных больных» представителям гвинейского здравоохранения.

Значительная организационная и координационная поддержка была оказана компанией РУСАЛ, силами которой были осуществлены разгрузка и транспортировка госпиталя к месту развертывания, обеспечена его безопасность, привлечена местная рабочая сила для монтажных работ.

Военно-полевой инфекционный госпиталь был торжественно передан гвинейской стороне 19 декабря 2014 г. в присутствии руководителей министерств и ведомств, зарубежных экспертов, а также Посла Российской Федерации в Гвинейской Республике, с широким освещением средствами массовой информации (рис. 4). Присутствовавшими был отмечен высочайший организационный и методический уровень работы российских специалистов, и, в целом, развития военной медицины в России, проявлен глубокий интерес к российскому опыту организации медицинского обеспечения при борьбе с особо опасными инфекционными болезнями, а также к отечественной военно-медицинской школе.

Необходимо отметить, что соответствующие мероприятия требуют оценки культуры и традиций народов в пострадавших странах, а также учета мнения населения. Все интегрированные усилия должны сопровождаться открытым обменом информацией между специалистами различных профессий и со всеми участвующими сторонами, включая гражданское общество, национальные правительства, академические институты, неправительственные, региональные и международные организации и, при необходимости, военные структуры.

В заключение следует отметить, что вирус Эбола в 2014 г. получил возможность неконтролируемого распространения на относительно ограниченном пространстве нескольких стран африканского континента и вследствие несвоевременных и неэффективных режимно-ограничительных мероприятий к осени 2014 г. перешагнул границы этого кон-



Рис. 4. Торжественная передача ВПИГ гвинейской стороне в присутствии министра здравоохранения и развития, а также Посла Российской Федерации в Гвинейской Республике А.В. Брегадзе

тинента. К настоящему времени так и не получены достаточно четкие сведения о патогенезе заболевания, только на первых стадиях клинических испытаний находятся средства специфической терапии. Вместе с тем, активно изучаются специфические и неспецифические механизмы инфекционного процесса и защиты от возбудителя. Это позволяет надеяться не только на регистрацию эффективных противовирусных препаратов, но и на совершенствование патогенетической терапии. Однако имеющиеся возможности в отношении рекомендованного использования экспериментальных лекарственных средств не должны препятствовать осуществлению эффективного оказания медицинской помощи, строгому соблюдению стандартов санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий, тщательному отслеживанию контактов и последующим изоляционным мерам, проведению эффективной санитарной пропаганды, направленной в том числе на изменение общественного поведения, которые будут иметь решающее значение для ликвидации эпидемии.

Литература

1. Международные медико-санитарные правила (2005) / Второе издание. — Женева: ВОЗ, 2008. — 82 с. [cited 09.Jan.2015]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789244580417_rus.pdf.
2. Editorial. Ebola: what lessons for the International Health Regulations? // *The Lancet*. — 2014. — Vol. 384, N 9951. — P. 1321.
3. Sanchez A. [et al.]. Filoviridae: Marburg and Ebola viruses. In: Knipe D.M., Howley P.M., eds. *Fields virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins — 2006. — P. 1409-1448.
4. Geisbert T.W. Marburg and Ebola Hemorrhagic Fever (Filoviruses). In: Mandell, Douglas, and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Eighth Edition. — Philadelphia: Elsevier. — 2015. — P. 1995-1999.

5. Centers for Disease Control and Prevention. Bioterrorism agents/diseases. [cited 20 March 2010]. Available from: <http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp#a>.
6. Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976. Report of an International Commission // *Bull. of WHO.* — 1978. — Vol. 56, N 2. — P. 247-270.
7. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. Report of an International Commission. // *Bull. of WHO.* — 1978. — Vol. 56, N 2. — P. 271-293.
8. Lefebvre A. Case fatality rates of Ebola virus diseases: A meta-analysis of World Health Organization data. / A. Lefebvre, C. Fiet, C. Belpois-Duchamp et al. // *M decine et maladies infectieuses.* — 2014. — Vol. 44. — P. 412-416.
9. Платонов А.Е. Эбола, 2014 г. Эпидемиологические и социальные аспекты / А.Е. Платонов, О.В.Платонова, В.В. Малеев // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* — 2014, №5. — С. 34-49.
10. WHO Ebola Response Team. Ebola Virus Disease in West Africa — The First 9 Months of the Epidemic and Forward Projections. *N. Engl. J. Med.*, 2014; 371 (16): 1481-1495.
11. WHO: Ebola Response Roadmap Situation Report. [cited 07 Jan 2015]. Available from: <http://apps.who.int/eboweb/sitreps/20150114/20150114.pdf>.
12. Kuhn J.H. Proposal for a revised taxonomy of the family Filoviridae: Classification, names of taxa and viruses, and virus abbreviations / J.H. Kuhn, S. Becker, H. Ebihara et al. // *Archives of Virology.* — 2010. — Vol. 155, N 12. — P. 2083–2103.
13. Taylor D. Filoviruses are ancient and integrated into mammalian genomes / D. Taylor, R. Leach, J. Bruenn // *BMC Evolutionary Biology*, 2010. — Vol. 10. — P. 193.
14. Ebola and Marburg virus disease epidemics: preparedness, alert, control, and evaluation. INTERIM vers. 1.2. WHO., Geneva, Switzerland, 2014; 123 p. [cited 09 Jan 2015]. Available from: http://www.who.int/csr/disease/ebola/manual_EVD/en/
15. Camacho A. Potential for large outbreaks of Ebola virus disease / A. Camacho, A.J. Kucharski, S. Funk et al. // *Epidemics.* — 2014. — Vol. 9. — P. 70-78.
16. Georges-Courbot M.C. Isolation and phylogenetic characterization of Ebola viruses causing different outbreaks in Gabon / M.C. Georges-Courbot, A. Sanchez, C.Y. Lu et al. // *Emerg Infect Dis.* — 1997. — Vol. 3, N1. — P. 59-62.
17. Leroy E.M. Human Ebola outbreak resulting from direct exposure to fruit bats in Luebo, Democratic Republic of Congo, 2007 / E.M. Leroy, A. Epelboin, V. Mondonge et al. // *Vector Borne Zoonotic Dis.* — 2009. — Vol. 9, N6. — P. 723-728.
18. MacIntyre C.R. Respiratory protection for healthcare workers treating Ebola virus disease (EVD): Are facemasks sufficient to meet occupational health and safety obligations? / C.R. MacIntyre, G.A. Richards, P.M. Davidson // *International Journal of Nursing Studies.* — 2014. — Vol. 51. — P. 1421–1426.
19. Personal Protective Equipment in the Context of Filovirus Disease Outbreak Response. Rapid advice guideline. October 2014. — WHO., Geneva, Switzerland, 2014; — 10 p. [cited 09 Jan 2015]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137410/1/WHO_EVD_Guidance_PPE_14.1_eng.pdf
20. World Health Organization (WHO), 2014b. Unprecedented Number of Medical Staff Infected with Ebola. [cited 09 Jan 2015]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/ebola/25-august-2014/en>
21. Gibbs N., ed. Person of the Year. The Choice. Time, 2014: Vol. 168 (26). [cited 05 Jan 2015]. Available from: <http://content.time.com/time/covers/0,16641,20061225,00.html>.
22. Carette J.E. Ebola virus entry requires the cholesterol transporter Niemann-Pick C1/ J.E. Carette, M. Raaben, A.C. Wong et al. // *Nature.* — 2011. — Vol. 477, N 7364. — P. 340–343.
23. Kondratowicz A.S. T-cell immunoglobulin and mucin domain 1 (TIM-1) is a receptor for Zaire Ebolavirus and Lake Victoria Marburgvirus / A.S. Kondratowicz, N.J. Lennemann, P.L. Sinn et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2011. — Vol. 108, N20. — P. 8426-8431.
24. Flemming A. Achilles heel of Ebola viral entry / A. Flemming // *Nat. Rev. Drug. Discov.* — 2011. — Vol. 10, N1. — P. 731-736.
25. Bray M. Haematological, biochemical and coagulation changes in mice, guinea-pigs and monkeys infected with a mouse-adapted variant of Ebola Zaire virus / M. Bray, S. Hatfill, L. Hensley et al. // *J Comp Pathol.* — 2001. — Vol. 125. — P. 243-253.
26. Geisbert T.W. Pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever in cynomolgus macaques: evidence that dendritic cells are early and sustained targets of infection / T.W. Geisbert, L.E. Hensley, T. Larsen et al. // *Am J Pathol.* — 2003. — Vol. 163, N6. — P. 2347-2370.
27. Geisbert T.W. Pathogenesis of Ebola haemorrhagic fever in primate models: evidence that haemorrhage is not a direct effect of virus-induced cytolysis of endothelial cells / T.W. Geisbert, H.A. Young, P.B. Jahrling et al. // *Am J Pathol.* — 2003. — Vol. 163, N6. — P. 2371-2382.
28. Mahanty S. Pathogenesis of filoviral haemorrhagic fevers / S. Mahanty, M. Bray // *The Lancet Infectious Diseases.* — 2004. — Vol. 4, N8. — P. 487-498.
29. Yang Z.Y. Identification of the Ebola virus glycoprotein as the main viral determinant of vascular cell cytotoxicity and injury / Z.Y. Yang, H.J. Duckers, N.J. Sullivan et al. // *Nat Med.* — 2000. — 6, N8. — P. 886-889.
30. Zaki S.R., Goldsmith C.S. Pathologic features of filovirus infections in humans / S.R. Zaki, C.S. Goldsmith // *Curr Top Microbiol Immunol.* — 1999. — Vol. 235. — P. 97-116.
31. Sanchez A. Analysis of human peripheral blood samples from fatal and nonfatal cases of Ebola (Sudan) hemorrhagic fever: cellular responses, virus load, and nitric oxide levels / A. Sanchez, M. Lukwiya, D. Bausch et al. // *J Virol.* — 2004. — Vol. 78, N19. — P. 10370-10377.
32. Ebihara H. Molecular determinants of Ebola virus virulence in mice / H. Ebihara, A. Takada, D. Kobasa et al. // *PLoS Pathog.* — 2006. — 2, N7. — P. e73.
33. Feldmann H. Ebola haemorrhagic fever / H. Feldmann, T.W. Geisbert // *Lancet.* — 2011. — Vol. 377, N 9768. — P. 849-862.
34. Bellan S.E. Ebola control: effect of asymptomatic infection and acquired immunity/ S.E. Bellan, J.R.C. Pulliam, J. Dushoff et al. // *Lancet.* — 2014. — Vol. 384, N 9953. — P. 1499-1500.
35. Huggins J.W. Prospects for treatment of viral haemorrhagic fevers with ribavirin, a broad-spectrum antiviral drug / J.W. Huggins // *Rev Infect Dis.* — 1989. — 11 (suppl 4) . — P. S750-S761.
36. Ignatyev G. Experimental study on the possibility of treatment of some haemorrhagic fevers / G. Ignatyev, A. Steinkasserer, M. Streltsova et al. // *J Biotechnol.* — 2000. — Vol. 83. — P. 67-76.
37. Жданов К.В. Терапия геморрагической лихорадки Эбола / К.В. Жданов, А.В. Щеголев, А.Н. Коваленко // *Воен.-мед. журн.* — 2015. — Т. 336, № 3. — In press.
38. Ethical considerations for use of unregistered interventions for Ebola virus disease. Report of an advisory panel to WHO. (WHO/HIS/KER/GHE.14.1.) Geneva: World Health Organization, 2014. [cited 09 Jan 2015]. Available from: <http://who.int/csr/resources/publications/ebola/ethical-considerations/en/>.
39. Potential Ebola therapies and vaccines. WHO/EVD/HIS/EMP/14.1. — Geneva: World Health Organization, 5 November 2014. — 36 p.

40. Борисевич И.В.. Разработка и изучение свойств иммуноглобулина против лихорадки Эбола. / И.В. Борисевич, В.П. Краснянский, В.В. Михайлов и др. // *Вопр. вирусол.* - 1995. - Т. 40, №6. - С. 194–197.
41. Dye J.M. Postexposure antibody prophylaxis protects nonhuman primates from filovirus disease / J.M. Dye, A.S. Herbert, A.I. Kuehne et al. // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 2012. - Vol. 109. - P. 5034–5039.
42. Патент № 213038, Российская федерация RU 20.05.1999. Препарат, содержащий иммуноглобулин против лихорадки Эбола, из сыворотки крови лошадей, жидкий (Иммуноглобулин Эбола) / Михайлов В.В., Борисевич И.В., Тиманькова Г.Д., и др. Available from: http://www.vpk-news.ru/print.asp?pr_sign=archive.2004.33.articles.rostrum_01.
43. Smith L.M. Interferon- β Therapy Prolongs Survival in Rhesus Macaque Models of Ebola and Marburg / L.M. Smith, L.E. Hensley, T.W. Geisbert et al. // *Journal of Infectious Diseases.* - 2013. - Vol. 208. - P. 310–318.
44. Qiu X. Monoclonal antibodies combined with adenovirus-vectored interferon significantly extend the treatment window in Ebola virus-infected guinea pigs / X. Qiu, G. Wong, L. Fernando et al. // *J. Virol.* - 2013. - Vol. 87, N13. - P. 7754–7757.
45. Qiu X. Successful treatment of Ebola virus-infected cynomolgus macaques with monoclonal antibodies / X. Qiu, J. Audet, G. Wong et al. // *Sci. Transl. Med.* - 2013. - Vol. 4, N 138. - P. 138ra81.
46. Pettitt J. Therapeutic intervention of Ebola virus infection in rhesus macaques with the MB-003 monoclonal antibody cocktail / J. Pettitt, L. Zeitlin, H. Kim do et al. // *Sci. Transl. Med.* - 2013. - Vol. 5, N199. - P. 199ra113.
47. Mohammadi D. First trials for Ebola treatment announced / D. Mohammadi // *The Lancet.* - 2014. - Vol. 384, N 9957. - P. 1833.
48. O'Brien L.M. Vaccination with recombinant adenoviruses expressing Ebola virus glycoprotein elicits protection in the interferon alpha/beta receptor knock-out mouse / L.M. O'Brien, M.G. Stokes, S.G. Lonsdale et al. // *Virology.* - 2014. - Vol. 452, N 453. - P. 324–333.
49. Report of the Joint review meeting facilitated by the World Health Organization for the GSK ChAd3 Ebola Vaccine Clinical Trials Application / WHO, 15-16 December 2014. [cited 16 Dec 2014]. Available from: <http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/meetings/gsk-vaccine-trials.pdf?ua=1>.
50. WHO Ebola R&D Effort – vaccines, therapies, diagnostics [cited 30 Jan 2014]. Available from: http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/ebola_r_d_effort/en/.
51. В России разрабатывают три вакцины от лихорадки Эбола. [cited 11 Oct 2014]. Available from: <http://www.newsru.com/russia/11oct2014/ebola.html>.
52. Фисун А.Я. Болезнь, вызванная вирусом Эбола: клинико-диагностические аспекты и организация лечебно-диагностических мероприятий / А.Я. Фисун, К.В. Жданов, С.М. Захаренко и др. // *Воен.-мед. Журн.* - 2014. - Т. 335, № 11. - С. 4–11.
- ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins – 2006. – P. 1409–1448.
4. Geisbert T.W. Marburg and Ebola Hemorrhagic Fever (Filoviruses). In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Eighth Edition. – Philadelphia: Elsevier. – 2015. – P. 1995-1999.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Bioterrorism agents/diseases. [cited 20 March 2010]. Available from: <http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp#a>.
6. Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976. Report of an International Commission // *Bull. of WHO.* 1978; 56 (2): 247-270.
7. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. Report of an International Commission. // *Bull. of WHO.* 1978; 56 (2): 271-293.
8. Lefebvre A., Fiet C., Belpois-Duchamp C. et al. Case fatality rates of Ebola virus diseases: A meta-analysis of World Health Organization data. *Médecine et maladies infectieuses*, 2014; 44: 412-416.
9. Platonov A.E. [et al.] Jebola, 2014 g. Jependemiologijaiinfekcionnyebolezni. Aktual'nyevoprosy. 2014; 5: 34-49.
10. WHO Ebola Response Team. Ebola Virus Disease in West Africa — The First 9 Months of the Epidemic and Forward Projections. *N. Engl. J. Med.*, 2014; 371 (16): 1481-1495.
11. WHO: Ebola Response Roadmap Situation Report. [cited 07 Jan 2015]. Available from: <http://apps.who.int/ebola-web/sitreps/20150114/20150114.pdf>.
12. Kuhn J.H., Becker S., Ebihara H. et al. Proposal for a revised taxonomy of the family Filoviridae: Classification, names of taxa and viruses, and virus abbreviations. *Archives of Virology*, 2010; 155 (12): 2083–2103.
13. Taylor D., Leach R., Bruenn J. Filoviruses are ancient and integrated into mammalian genomes. *BMC Evolutionary Biology*, 2010; 10: 193.
14. Ebola and Marburg virus disease epidemics: preparedness, alert, control, and evaluation. INTERIM vers. 1.2. WHO., Geneva, Switzerland, 2014; 123 p. [cited 09 Jan 2015]. Available from: http://www.who.int/csr/disease/ebola/manual_EVD/en/
15. Camacho A., Kucharski A.J., Funk S., Breman J., Piot P., Edmunds W.J. Potential for large outbreaks of Ebola virus disease. *Epidemics*, 2014; 9: 70-78.
16. Georges-Courbot M.C., Sanchez A., Lu C.Y. et al. Isolation and phylogenetic characterization of Ebola viruses causing different outbreaks in Gabon. *Emerg Infect Dis*, 1997; 3 (1): 59-62.
17. Leroy E.M., Epelboin A., Mondonge V. et al. Human Ebola outbreak resulting from direct exposure to fruit bats in Luebo, Democratic Republic of Congo, 2007. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2009; 9 (6): 723-728.
18. MacIntyre C.R., Richards G.A., Davidson P.M. Respiratory protection for healthcare workers treating Ebola virus disease (EVD): Are facemasks sufficient to meet occupational health and safety obligations? *International Journal of Nursing Studies*, 2014; 51: 1421–1426.
19. Personal Protective Equipment in the Context of Filovirus Disease Outbreak Response. Rapid advice guideline. October 2014. – WHO., Geneva, Switzerland, 2014; – 10 p. [cited 09 Jan 2015]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137410/1/WHO_EVD_Guidance_PPE_14.1_eng.pdf
20. World Health Organization (WHO), 2014b. Unprecedented Number of Medical Staff Infected with Ebola. [cited 09 Jan 2015]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/ebola/25-august-2014/en>
21. Gibbs N., ed. Person of the Year. The Choice. *Time*, 2014; Vol. 168 (26). [cited 05 Jan 2015]. Available from: <http://content.time.com/time/covers/0,16641,20061225,00.html>.
22. Carette J.E., Raaben M., Wong A.C. et al. Ebola virus entry requires the cholesterol transporter Niemann-Pick C1. *Nature*, 2011; 477 (7364): 340–343.

References

1. Mezhdunarodnyemediko-sanitarnyepripravila (2005) / Vtoroeizdanie. – Zheneva: VOZ, 2008. – 82 s. [cited 09.Jan.2015]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789244580417_rus.pdf.
2. Editorial. Ebola: what lessons for the International Health Regulations? // *The Lancet.* - 2014. - Vol. 384 (9951). - P. 1321.
3. Sanchez A. [et al.]. Filoviridae: Marburg and Ebola viruses. In: Knipe D.M., Howley P.M., eds. *Fields virology*. 5th

23. Kondratowicz A.S., Lennemann N.J., Sinn P.L. et al. T-cell immunoglobulin and mucin domain 1 (TIM-1) is a receptor for Zaire Ebolavirus and Lake Victoria Marburgvirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2011; 108 (20): 8426-8431.
24. Flemming A. Achilles heel of Ebola viral entry. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 2011; 10 (10): 731-736.
25. Bray M., Hatfill S., Hensley L. et al. Haematological, biochemical and coagulation changes in mice, guinea-pigs and monkeys infected with a mouse-adapted variant of Ebola Zaire virus. *J Comp Pathol* 2001; 125: 243-253.
26. 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 (6): 2347-2370.
27. Geisbert T.W., Young H.A., Jahrling P.B. et al. Pathogenesis of Ebola haemorrhagic fever in primate models: evidence that haemorrhage is not a direct effect of virus-induced cytolysis of endothelial cells. *Am J Pathol* 2003; 163 (6): 2371-2382.
28. Mahanty S., Bray M. Pathogenesis of filoviral haemorrhagic fevers. *The Lancet Infectious Diseases*, 2004; 4 (8): 487-498.
29. Yang Z.Y., Duckers H.J., Sullivan N.J. et al. Identification of the Ebola virus glycoprotein as the main viral determinant of vascular cell cytotoxicity and injury. *Nat Med* 2000; 6 (8): 886-889.
30. Zaki S.R., Goldsmith C.S. Pathologic features of filovirus infections in humans. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999; 235: 97-116.
31. Sanchez A., Lukwiya M., Bausch D. et al. 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): 10370-10377.
32. Ebihara H., Takada A., Kobasa D. et al. Molecular determinants of Ebola virus virulence in mice. *PLoS Pathog* 2006; 2 (7): e73.
33. Feldmann H., Geisbert T.W. Ebola haemorrhagic fever. *Lancet*, 2011; 377 (9768): 849-862.
34. Bellan S.E., Pulliam J.R.C., Dushoff J. et al. Ebola control: effect of asymptomatic infection and acquired immunity. *Lancet*, 2014; 384 (9953): 1499-1500.
35. Huggins JW. Prospects for treatment of viral haemorrhagic fevers with ribavirin, a broad-spectrum antiviral drug. *Rev Infect Dis* 1989; 11 (suppl 4): S750-S761.
36. Ignatyev G, Steinkasserer A, Streltsova M. et al. Experimental study on the possibility of treatment of some haemorrhagic fevers. *J Biotechnol* 2000; 83: 67-76.
37. Zhdanov K.V. [et al.] *Voen.-med. zhurn.* 2015; 336 (3): In press.
38. Ethical considerations for use of unregistered interventions for Ebola virus disease. Report of an advisory panel to WHO. (WHO/HIS/KER/GHE.14.1.) Geneva: World Health Organization, 2014. [cited 09 Jan 2015]. Available from: <http://who.int/csr/resources/publications/ebola/ethical-considerations/en/>.
39. Potential Ebola therapies and vaccines. WHO/EVD/HIS/EMP/14.1. — Geneva: World Health Organization, 5 November 2014. — 36 p.
40. Borisevich I.V. [et al.] *Vopr. virusol.* 1995; 40 (6): 194–197.
41. Dye J.M., Herbert A.S., Kuehne A.I. et al. Postexposure antibody prophylaxis protects nonhuman primates from filovirus disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* — 2012. — Vol. 109. — P.5034–5039.
42. Patent № 213038, Rossijskaja federacija RU 20.05.1999. Preparat, sodержashhij immunoglobulin protiv lihoradki Jebola, iz syvorotki krovi loshadej, zhidkij (Immunoglobulin Jebola) / Mihajlov V.V., Borisevich I.V., Timan'kova G.D., i dr. Available from: http://www.vpk-news.ru/print.asp?pr_sign=archive.2004.33.articles.rostrum_01.
43. Smith LM, Hensley LE, Geisbert TW, et al. Interferon-Therapy Prolongs Survival in Rhesus Macaque Models of Ebola and Marburg. *Journal of Infectious Diseases.* 2013; 208: 310–318. Available from: <http://jid.oxfordjournals.org/content/208/2/310.long>
44. Qiu X., Wong G., Fernando L. et al. Monoclonal antibodies combined with adenovirus-vectored interferon significantly extend the treatment window in Ebola virus-infected guinea pigs. *J. Virol.* 2013; 87 (13): 7754 – 7757. Available from: <http://jvi.asm.org/content/87/13/7754.long>.
45. Qiu X, Audet J, Wong G, et al. Successful treatment of Ebola virus – infected cynomolgus macaques with monoclonal antibodies. *Sci. Transl. Med.* 2013. Vol. 4, Issue 138, p. 138ra81.
46. Pettitt J., Zeitlin L., Kim do H. et al. Therapeutic intervention of Ebola virus infection in rhesus macaques with the MB-003 monoclonal antibody cocktail. *Sci. Transl. Med.* 2013; 5(199):199ra113.
47. Mohammadi D. First trials for Ebola treatment announced. *The Lancet* 2014; 384, (9957): 1833.
48. O'Brien L.M., Stokes M.G., Lonsdale S.G., et al. Vaccination with recombinant adenoviruses expressing Ebola virus glycoprotein elicits protection in the interferon alpha/beta receptor knock-out mouse. *Virology* 2014; 452 (453): 324–333.
49. Report of the Joint review meeting facilitated by the World Health Organization for the GSK ChAd3 Ebola Vaccine Clinical Trials Application / WHO, 15-16 December 2014. [cited 16 Dec 2014]. Available from: <http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/meetings/gsk-vaccine-trials.pdf?ua=1>.
50. WHO Ebola R&D Effort – vaccines, therapies, diagnostics [cited 30 Jan 2014]. Available from: http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/ebola_r_d_effort/en/.
51. V Rossiirazrabatyvajut tri vakcinyotlihoradkiJebola. [cited 11 Oct 2014]. Available from: <http://www.newsru.com/russia/11oct2014/ebola.html>.
52. Fisun A.Ja. [et al.] *Voen.-med. Zhurn.* 2014; 335 (11): 4–11.

Авторский коллектив:

Жданов Константин Валерьевич — начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н. профессор; тел.: 8(812)542-92-14, e-mail: ZhdanovKV@rambler.ru

Холиков Иван Владимирович — начальник департамента по международным отношениям Главного Военно-медицинского управления, д.ю.н.; тел.: 8(495)696 -98-67, e-mail: gvmu2upravlenie@ya.ru