

Диагностика, лечение и профилактика геморрагической лихорадки, вызванной вирусами Эбола и Марбурга

А.Г. Румянцев

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России, Москва; 117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Александр Григорьевич Румянцев info@fnkc.ru

Вирусная геморрагическая лихорадка Эбола — острое инфекционное высококонтагиозное заболевание с высоким уровнем заболеваемости и смертности. Быстрота развития клинических симптомов, тяжесть течения заболевания, летальность до 90 % требуют срочных лечебных мероприятий уже при первичном выявлении больного, проведения карантинных мероприятий и разработки профилактических мер, направленных на ограничение распространения заболевания. Возбудителем инфекции является вирус рода *Ebolavirus* семейства Филовирусов (*Filoviridae*). Первые случаи заболевания выявлены в 1976 г. на западе Экваториальной провинции Судана, с дальнейшим распространением в других странах Африки. Природным резервуаром вируса Эбола являются летучие мыши, приматы. Вирус передается от человека к человеку с первого дня появления клинических симптомов. Больной остается заразным в течение нескольких недель от начала заболевания. Вирус имеет большое многообразие путей передачи — через кровь, носоглоточную слизь, мочу, рвотные массы, слизь половых путей больного человека. Инкубационный период составляет от 3 до 21 дня. Начало заболевания острое: лихорадка, озноб, головная и мышечная боли, пятнисто-папулезная сыпь; при тяжелых формах — развитие полиорганной недостаточности. Смерть наступает от кровотечения и/или шока. Диагностика строится на анализе эпидемиологических, клинических и лабораторных данных. Обычно используется комбинация анализов, определяющих антиген или РНК и IgM- или IgG-антитела. Полимеразная цепная реакция в реальном времени или ELISA могут использоваться для определения антигена в крови, сыворотке или гомогенатах органов (наличие IgM-антител свидетельствует о недавней инфекции). Специфическая терапия в настоящее время не разработана. Лечебные мероприятия сводятся к патогенетическому и симптоматическому лечению. Специфическая вакцина пока еще не разработана. Наиболее важным методом контроля заболеваемости лихорадкой Эбола является проведение противоэпидемических мероприятий в пределах эпидемического очага и за его границами, направленных на ограничение распространения инфекции.

Ключевые слова: африканская геморрагическая лихорадка, вирусная геморрагическая лихорадка Эбола, вирусная геморрагическая лихорадка Марбурга, *Ebolavirus*, *Marburgvirus*, заболеваемость, распространенность, способ передачи, инкубационный период, контагиозность, восприимчивость, диагностика, профилактика

Diagnosics, treatment, and prevention of hemorrhagic fever caused by the Ebola and Marburg

A.G. Rumyantsev

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev,
Ministry of Health of Russia, Moscow; 1, Samory Mashela st., Moscow, Russia, 117198

Ebola virus haemorrhagic fever is an acute infectious highly contagious diseases with high morbidity and mortality rate. Rapid development of clinical symptoms, severity of the disease and the mortality rate of up to 90 % require taking urgent medical measures already during the initial identification of the patient, of the quarantine measures and the development of preventive measures aimed at limiting spreading of the disease. Infectious agent is a virus of *Ebolavirus* of the *Filoviridae* family. First cases of the disease were revealed in 1976 in the west of Equatorial Province of Sudan with further in other countries of Africa. Bats and primates are natural reservoirs of the Ebola virus. The virus is transmitted from person to person from the first day of the onset of clinical symptoms. The patient remains contagious for several weeks after the onset of the disease. The virus has wide diversity of ways of transmission — through blood, nasopharyngeal mucus, urine, vomit, mucus of the genital tract of the patient. The incubation period is 3 to 21 days. The onset of the disease is acute: fever, chills, headache, muscle pain, maculopapular rash; in severe forms — the development of multiple organ failure. The death is caused with bleeding and/or shock. Diagnostics is based upon the analysis of epidemiological, clinical, and laboratory data. The combination of the analyses that determine the antigen or RNA and IgM or IgG antibodies is usually used. Polymerase chain reaction in real time or ELISA may be used to determine the antigen in blood, serum or homogenates of organs (presence of IgM antibodies indicates recent infection). No specific therapy has been developed as of the present moment. Therapeutic events boil down to pathogenetic and symptomatic treatment. No specific vaccine has been developed yet. The most important method of Ebola disease control is conducting control activities within the epidemic focus and beyond its borders to limit the spread of infection.

Key words: African hemorrhagic fever, Ebola virus haemorrhagic fever, Marburgviral haemorrhagic fever, *Ebolavirus*, *Marburgvirus*, incidence, prevalence, mode of transmission, incubation period, contagiousness, susceptibility, diagnostics, prevention

Определение

Африканская геморрагическая лихорадка, вирусная геморрагическая лихорадка Эбола (код A98.4 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)), вирусная геморрагическая лихорадка Марбурга (код A98.3 по МКБ-10) — группа заболеваний, обычно с внезапным началом лихорадки, недомогания, миалгии и головной боли, с последующим фарингитом, рвотой, диареей и пятнисто-папулезной сыпью. При тяжелых и фатальных формах геморрагический васкулит часто сопровождается повреждением печени, почечной недостаточностью, вовлечением центральной нервной системы и шоком с мультиорганной дисфункцией. Среди лабораторных данных обычно отмечаются лимфопения, тяжелая тромбоцитопения и увеличение трансаминаз (аспартатаминотрансферазы больше, чем аланинаминотрансферазы), иногда с гипербилирубинемией, повышением уровней креатинина и азота мочевины крови во время терминальной фазы почечной недостаточности. Летальность при инфицировании вирусом Эбола в Африке варьирует от 50 до почти 90 %; 25–80 % описанных случаев инфицирования вирусом Марбурга являются фатальными.

Инфекционный агент

Вирионы имеют 80 нм в диаметре и 970 нм (вирус Эбола (рис. 1)) или 790 нм (вирус Марбурга) в длину и являются соответственно членами родов *Ebolavirus* и *Marburgvirus* семейства Филовирусов (*Filoviridae*). Плеоморфные вирионы с разветвленными, круговыми или спиральными формами часто обнаруживаются в препаратах при электронной микроскопии и могут достигать микрометров в длину. Вирусы Эбола и Марбурга являются антигенно различными. В Республике Конго, Кот-д'Ивуаре, Демократической Республике Конго (ранее Заир), Габоне, Судане и Уганде 3 различных подтипа *Ebolavirus* (Кот-д'Ивуар, Судан и Заир) ассоциированы с заболеванием у человека. Четвертый подтип вируса Эбола — *Reston* — вызывает фатальное геморрагическое заболевание у нечеловекообразных приматов, происходящих из Филиппин, в Азии; у че-

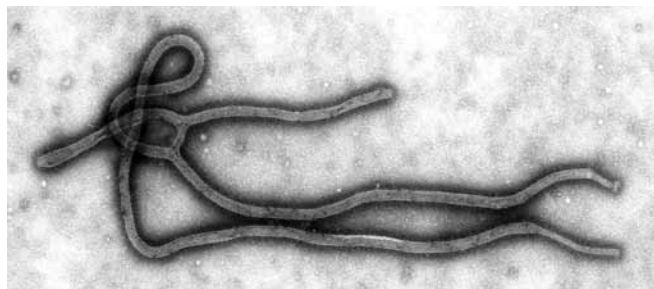


Рис. 1. Изображение вируса Эбола, полученное с помощью просвечивающей электронной микроскопии (получено из Библиотеки изображений публичного здоровья Центра по контролю и профилактике заболеваний, США, 2014 г.)

ловека документировано небольшое количество инфекций, которые были клинически бессимптомными.

Возникновение

Болезнь Эбола была впервые распознана в 1976 г. на западе Экваториальной провинции Судана и на расстоянии 800 км в Заире (теперь Демократическая Республика Конго); более 600 случаев идентифицировано в сельских больницах и деревнях; летальность при этих почти одновременных вспышках составила приблизительно 55 % и приблизительно 90 % соответственно. Вторая вспышка развилась в той же области в Судане в 1979 г. Новый подтип вируса Эбола был выделен у одного лица, вероятно инфицировавшегося во время вскрытия зараженного шимпанзе в Кот-д'Ивуаре в 1994 г. В 1995 г. большая вспышка болезни Эбола (315 случаев и 244 смерти) была сосредоточена в Киквите (Демократическая Республика Конго, ранее Заир). Между концом 1994 г. и третьим триместром 1996 г. описаны 3 вспышки в Габоне, приведшие к 150 случаям заболевания и 98 смертям. Фатальная вторичная инфекция описана у медсестер в Южной Африке.

Между августом 2000 г. и январем 2001 г. эпидемия (425 случаев, 224 смерти) развилась в северной Уганде. С октября 2001 г. до апреля 2003 г. описано несколько вспышек в Габоне и Республике Конго с общим количеством 278 случаев и 235 смертей; высокое количество смертей описано среди диких животных в регионе, особенно нечеловекообразных приматов. Антитела найдены у жителей других областей Африки района Сахары; их связь с вирусом Эбола неизвестна. В конце 2003 г. произошла вспышка в Республике Конго с высокой летальностью, как думают, связанная с контактом с нечеловекообразными приматами, которая была быстро взята под контроль. В 2004 г. в Российской Федерации и в США описаны 2 лабораторные инфекции (1 фатальная).

Ebolavirus подтипа *Reston* был изолирован у обезьян *synomolgus* (*Macaca fascicularis*), импортированных в 1989, 1990 и 1996 гг. в США и в 1992 г. в Италию из одного экспортного объекта Филиппин; многие из этих обезьян умерли. В 1989 г. у 4 обработчиков животных, ежедневно контактировавших с этими обезьянами, развились специфические антитела.

Болезнь Марбурга распознана в 5 случаях: в 1967 г. в Германии и в тогдашней Федеральной Республике Югославии 31 человек (7 смертей) был инфицирован после контакта с африканскими зелеными обезьянами (*Cercopithecus aethiops*), импортированными из Уганды; в 1975 г. из 3 случаев, диагностированных в Южной Африке, 1 фатальный случай был описан в Зимбабве; в 1980 г. 2 связанных случая, 1 из которых был фатальным, были подтверждены в Кении; в 1987 г. фатальный случай также развился в Кении. С 1998 до 2000 г. в Демократической Республике Конго было подтверждено

по крайней мере 12 случаев среди более чем 145 подозреваемых случаев (летальность 80 %) вирусной геморрагической лихорадки Марбурга.

Резервуар

Несмотря на обширные исследования, неизвестен. В Африке случаи инфекции Эбола у человека были связаны с контактом с гориллами, шимпанзе, мартышками, лесными антилопами и дикобразами, найденными мертвыми или убитыми в тропическом лесу. Вирус Эбола был обнаружен в дикой природе в трупах шимпанзе (в Кот-д'Ивуаре и Республике Конго), горилл (Табон и Республика Конго) и антилоп (Республика Конго), найденных мертвыми в тропическом лесу.

Способ передачи

Заражение инфекцией Эбола, вероятно, происходит во время контакта с инфицированными дикими млекопитающими, найденными мертвыми в тропическом лесу, или во время обработки обезьян (использование шкур и меха) через прямой контакт с их инфицированной кровью или свежими органами. Передача от человека к человеку происходит через прямой контакт с инфицированной кровью, секретами, органами или спермой. Риск наибольший на поздних стадиях заболевания, когда у пациента имеется рвота, диарея или геморрагии, и во время похорон с незащищенной подготовкой тела. Риск во время инкубационного периода низкий. При естественных условиях воздушно-капельная передача среди людей не документирована. Внутрибольничная инфекция часта; фактически все пациенты, инфицированные от контаминированных шприцов и иглоу, умерли. Передача через сперму зафиксирована через 7 нед после клинического выздоровления.

Инкубационный период

Со 2-го по 21-й день и для вируса Эбола, и для вируса Марбурга.

Период контагиозности

Передача от человека к человеку наблюдается в течение фебрильной фазы и повышается со стадиями заболевания, так долго, пока кровь и секреты содержат вирус. Вирус Эбола был выделен из семенной жидкости на 61-й день после начала заболевания в случае лабораторно приобретенной инфекции.

Восприимчивость

Лица всех возрастов являются восприимчивыми, длительность иммунитета после инфекции неизвестна.

Диагностика

Диагностика производится обычно путем комбинации анализов, определяющих антиген или РНК и IgM- или IgG-антитела. Определение антигена мето-

дами полимеразной цепной реакции в реальном времени или ELISA может проводиться в крови, сыворотке или гомогенатах органов (наличие IgM-антител свидетельствует о недавней инфекции). Попытки выделения вируса в клеточной культуре или у новорожденных мышей должны предприниматься в BSL-4 лаборатории. Метод ELISA используется для определения специфических IgM- и IgG-антител в сыворотке (наличие IgM-антител свидетельствует о недавней инфекции). Вирус иногда может быть визуализирован в срезах печени, селезенки, кожи и других тканей при электронной микроскопии. Возможен посмертный диагноз с помощью иммуногистохимического исследования фиксированных формалином образцов биопсии кожи или аутопсии. Иммуноферментный анализ на антитела часто вводит в заблуждение, особенно при серологических анализах на прошлую инфекцию. Лабораторные исследования представляют чрезвычайную биологическую опасность и должны проводиться только там, где возможна защита персонала и сообщества от инфекции.

Методы контроля

Вакцины и специфической терапии для болезней Эбола и Марбурга пока не существует.

А. Меры профилактики: вакцина в стадии экспериментальной разработки.

Б. Противоэпидемический контроль больного, контактных лиц и загрязненной окружающей среды.

1. Сообщение в местные органы здравоохранения для всех случаев заболевания.

2. Немедленная строгая изоляция в отдельной палате вдали от потоков людей. Вход для постороннего персонала и посетителей должен быть ограничен. Описаны случаи внутрибольничной передачи, следует соблюдать строгие правила изоляции в отношении жидкостей организма и выделений. Рекомендуется размещение больного в помещении с отрицательным давлением и обязательное использование защитных масок. Лицам мужского пола следует воздержаться от незащищенного секса до тех пор, пока не будет доказано отсутствие вирусов в семенной жидкости, при отсутствии доказательств — в течение 3 мес. Для предупреждения распространения инфекции выполнение лабораторных тестов должно быть сведено к минимуму и должно проводиться с целью диагностики и лечения пациента при тщательном соблюдении всего комплекса защитных мер (рис. 2). Технические работники должны быть предупреждены о природе материала и соблюдать соответствующие методы инактивации/изоляции. Трупы должны быть завернуты в герметичный материал и кремированы или быстро захоронены в герметично закрытых гробах.

3. Текущая дезинфекция: выделения, мокрота, кровь больного и все предметы, с которыми контактировал больной, включая лабораторное оборудование, используемое для забора крови и ее исследования, должны



Рис. 2. Средства индивидуальной защиты (D. Rotach, Medscape.com)

быть продезинфицированы с помощью 0,5 % раствора гипохлорита натрия или 0,5 % раствора фенола с детергентом и подвергнуты, насколько это возможно, соответствующим эффективным тепловым методам обработки, таким как автоклавирование, прокаливание, кипячение или облучение. Лабораторные исследования должны выполняться на специальном оборудовании для высокоопасных инфекций; если такое оборудование отсутствует, выполнение тестов должно быть сведено к минимуму, исследования должны проводиться опытным персоналом с соблюдением всех существующих мер предосторожности (перчатки, смежные комнаты для работы с биологическими объектами). По возможности сыворотка должна быть инактивирована под действием температуры 60 °C в течение 1 ч. Проводится тщательная заключительная дезинфекция 0,5 % раствором гипохлорита натрия или растворами, содержащими фенол; возможно применение паров формальдегида.

4. Карантин: рекомендуется только наблюдение лиц, имевших тесный контакт (см. п. 6).

5. Иммунизация контактных лиц не проводится.

6. Выявление контактных лиц и источника инфекции: следует установить всех лиц, имевших тесный контакт с больным (лица, совместно проживающие с больным, ухаживающие за ним, выполняющие лабо-

раторное исследование проб, взятых у пациента, или имевшие контакт с ним) в течение 3 нед после начала заболевания. Необходимо тщательное наблюдение контактных лиц, включающее: измерение температуры тела минимум 2 раза в день в течение по крайней мере 3 нед после последнего контакта. В случае повышения температуры свыше 38 °C показана немедленная госпитализация в условиях строгой изоляции. Следует установить место пребывания больного в течение 3 нед до начала заболевания; выявлять несообщенные и нediагностированные случаи заболевания.

7. Специфическое лечение: рибавирин, наиболее эффективный в течение первых 6 дней болезни, следует назначать в/в в начальной дозе 30 мг/кг, затем 15 мг/кг каждые 6 ч в течение 4 дней и еще в течение последующих 6 дней по 8 мг/кг каждые 8 ч.

8. Необходима защита полового акта в течение 3 мес или пока не будет доказано, что сперма свободна от вируса.

В. Эпидемические меры: адекватный инфекционный контроль и соблюдение защитных мер в больницах и учреждениях здравоохранения; доступность рибавирина; выявление и наблюдение контактных лиц.

Г. Международные меры: обязательное сообщение о стране, являющейся источником инфекции, и странах, в которые возможно занесение инфекции приезжими.