

ЛИХОРАДКА ЭБОЛА: КАК ПРОТИВОСТОЯТЬ ОПАСНОЙ ИНФЕКЦИИ

ЗАВЕДУЮЩИЙ КАФЕДРОЙ
ИНФЕКЦИОННЫХ
БОЛЕЗНЕЙ ФГБОУ ДПО
«ИНСТИТУТ ПОВЫШЕНИЯ
КВАЛИФИКАЦИИ
ФМБА РОССИИ»

Владимир Владимирович
Никифоров



8 августа 2014 года было опубликовано заявление ВОЗ по итогам совещания Комитета Международных медико-санитарных правил по чрезвычайной ситуации в отношении вспышки болезни, вызываемой вирусом Эбола (БВВЭ) в Западной Африке, в котором говорилось:

- вспышка БВВЭ в Западной Африке 2014 года представляет «чрезвычайное событие» и риск для здоровья населения в других странах;
- возможные последствия дальнейшего международного распространения особенно серьезны ввиду вирулентности вируса, моделей интенсивной передачи инфекции на уровне местных сообществ и медицинских учреждений и слабых систем здравоохранения в затронутых в настоящее время странах и в странах, подвергающихся наибольшему риску;
- необходимы скоординированные международные ответные меры для того, чтобы остановить и обратить вспять международное распространение БВВЭ.

Комитет пришел к единогласному мнению, что сложившиеся условия соответствуют критериям *чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение* (ЧСЗМЗ).

БВВЭ, известная ранее как геморрагическая лихорадка Эбола (код по МКБ-10 А98.4), относится к особо опасным инфекциям (ООИ).

ООИ – условная группа инфекционных заболеваний, представляющих исключительную эпидемическую опасность. К ООИ относят те инфекционные болезни, возбудители которых входят в список микроорганизмов I и II групп патогенности. Этот термин продолжает быть распространенным в странах СНГ, в мировой же практике ООИ – это «инфекционные заболевания, которые вошли в перечень событий, что могут являть собой чрезвычайную ситуацию в системе охраны здоровья в международном масштабе».

Список таких заболеваний сейчас значительно расширен. Согласно Международным медико-санитарным правилам (ММСП) 2005 года он разделен на две группы.

Первая – «болезни, которые являются необычными и могут оказать серьезное влияние на здоровье населения»: оспа, полиомиелит, вызванный диким полиовирусом, человеческий грипп, вызванный новым подтипом, тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС или SARS).

Вторая – «болезни, 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»: холера, легочная форма чумы, желтая лихорадка, геморрагические лихорадки Ласса, Марбург, Эбола, лихорадка Западного Нила. Сюда же ММСП-2005 относят инфекционные болезни, «которые представляют особую национальную и региональную проблему», например лихорадку денге, лихорадку Рифт-Валли, менингококковую болезнь (менингококковую инфекцию).

БВВЭ относится к зоонозным природно-очаговым инфекциям. История изучения данного заболевания насчитывает почти 40 лет, когда в июне – ноябре 1976 года юге Судана и севере Заира (в настоящее время – Демократическая Республика Конго) произошли крупные вспышки геморрагической лихорадки, сопровождавшейся высокой летальностью. Заболевание и вызывающий его вирус получили название по наименованию реки

в Заире (Эбола) в районе городка Ямбуку, где во время вспышки был выделен первый штамм возбудителя. По своей структуре новый вирус был почти идентичен ранее открытому вирусу Марбург, который также вызывает тяжелую геморрагическую лихорадку, ввиду чего он вначале даже получил обозначение Марбург-2. Позднее, после выявления серологических и других биологических отличий, ему присвоили название вируса Эбола. Современное же название этиологического агента региональной эпидемии в Западной Африке 2014 года – эболавирус Заир.

ЭТИОЛОГИЯ

Вирус Эбола (Ebolavirus) принадлежит к семейству филовирусов (Filoviridae), в которое входят еще два вида: вирус Марбург (Marburgvirus) и вирус Лловии (Cuevavirus). В последующем было установлено, что существует пять подтипов вируса Эбола, существенно различающихся в плане тяжести вызываемых ими заболеваний человека:

- Заир (Zaire ebolavirus, EBOV);
- Судан (Sudan ebolavirus, SUDV);
- Бундибугио (Бундибуджио) (Bundibugyo ebolavirus, BDBV);
- Тай Форест (Tai Forest ebolavirus, TAFV);
- Рестон (Reston ebolavirus, RESTV).

Эболавирус Заир впервые зафиксирован в Заире, отчего и получил свое название. Имеет самую высокую летальность, достигающую 90%, средний показатель колеблется около 83%. Первая вспышка была зафиксирована 26 августа 1976 года в небольшом городке Ямбуку. Первым заболевшим стал 44-летний школьный учитель. Симптомы заболевания напоминали симптомы малярии. Считается, что первоначально распространению вируса способствовало многократное использование игл для инъекции без стерилизации.

Эболавирус Судан зафиксирован приблизительно одновременно с первым подтипом вируса Эбола. Считается, что первая вспышка возникла среди работников фабрики небольшого городка Нзара в Судане. Переносчик так и не был выявлен несмотря на то, что сразу после вспышки ученые провели тестирование на наличие вируса у различных животных и насекомых, обитающих в окрестностях этого городка. Самая последняя вспышка зафиксирована в мае 2004 года. В среднем показатели летальности составили 54% в 1976 году, 68% в 1979 году, и 53% в 2000 и 2001 годах.

Эболавирус Бундибугио. 24 ноября 2007 года министерство здравоохранения Уганды объявило о вспышке лихорадки Эбола в Бундибугио. После выделения вируса и его анализа в США Всемирная организация здравоохранения подтвердила наличие нового вида вируса Эбола. 20 февраля 2008 года было официально объявлено о прекращении эпидемии. В общей сложности зафиксировано 149 случаев заражения, 37 из них закончились летально (летальность – 25%).

Эболавирус Тай Форест (или Кот д'Ивуарский) был впервые обнаружен у шимпанзе в лесу Кот-д'Ивуара. 1 но-

ября 1994 года были обнаружены трупы двух шимпанзе. Вскрытие показало наличие жидкой крови в полостях некоторых органов. Исследование тканей шимпанзе дало те же результаты, что и исследования тканей людей, в течение 1976 года заболевших лихорадкой Эбола в Заире и Судане. Позднее, в том же 1994 году, были найдены и другие трупы шимпанзе, у которых был обнаружен тот же подтип вируса Эбола. Одна из ученых, производивших вскрытие погибших обезьян, заболела. Симптомы заболевания появились спустя неделю после вскрытия трупа шимпанзе. Сразу после этого заболевшая была доставлена в Швейцарию на лечение, которое спустя 6 недель после заражения завершилось полным выздоровлением.

Эболавирус Рестон классифицируется как вид вируса Эбола, однако существует мнение, что он может быть новым вирусом азиатского происхождения. Он был обнаружен во время вспышки обезьяньего вируса геморрагической лихорадки (SHFV) в 1989 году. Источником вируса стали макаки-крабоеды, которые были завезены из Филиппин в Рестон (Виргиния, США), в одну из исследовательских лабораторий. После этого вспышки были зафиксированы на Филиппинах, в Италии и США (Техас). Данный подтип не является патогенным для человека, тем не менее представляет опасность для обезьян. В США выявление вируса RESTV у обезьян, импортированных из Филиппин, имело место в 1989, 1990, 1996 годах (выявлены антитела к вирусу у 4 здоровых людей). На Филиппинах в 1989–1990 годах отмечена высокая смертность среди макак на объекте, импортировавшем обезьян в Америку (у 3 рабочих выявлены антитела к вирусу). В ноябре 2008 года зафиксирован первый случай выявления RESTV у свиней (у 6 человек, контактировавших со свиньями, выявлены антитела к вирусу).

Можно считать, что настоящая эпидемия началась с заболевания двухлетнего ребенка из префектуры Гекеду в Гвинее, который умер в декабре 2013 года. В феврале 2014 года БВВЭ распространилась в соседние от Гекеду префектуры Гвинеи, 17 марта 2014 года зарегистрирован первый случай заболевания в столице Гвинеи – Конакри (население около 1,7 млн человек).

К началу апреля 2014 года БВВЭ распространилась в соседнюю Либерию, в том числе отмечена в столице – Монровии (население около 1 млн человек).

Май 2014 года – первые случаи БВВЭ в Сьерра-Леоне, в том числе в столице страны – Фритауне (население около 900 тыс. человек).

Первый больной, зарегистрированный в Нигерии, прибыл в страну 20 июля 2014 года. Все последующие заболевшие – медицинские работники и их родственники.

На 28 августа 2014 года в Гвинее, Либерии, Сьерра-Леоне и Нигерии зарегистрировано 3069 подтвержденных, вероятных и подозрительных случаев (летальность – 51%).

26 августа 2014 года минздрав Конго сообщил о вспышке БВВЭ в Экваториальной провинции, которая началась в конце июля 2014 года. На данный момент отсутствуют данные о какой-либо связи со вспышкой в Западной Африке («генетически не связаны»).



29 августа 2014 года в Сенегале сообщили о первом случае БВВЭ в результате завоза болезни из Гвинеи.

Масштабы эпидемии продолжают увеличиваться: по состоянию на 30 сентября 2014 года число заболевших достигло 6574, умерших – 3091, то есть летальность составила 47%.

Здесь уместно отметить, что приведенные цифры ни в коей мере не отражают истинного положения вещей. Действительное число заболевших абсолютно неизвестно, так как в поле зрения профессиональных медиков попадают только тяжелобольные (местные жители крайне настороженно и даже негативно относятся к дипломированным медицинским работникам, доверяя больше местным шаманам и лекарям, а в лечебных учреждениях ввиду крайней бедности оказывается в основном симптоматическое лечение). К тому же ВОЗ учитывает только лабораторно подтвержденные случаи. Думается, что число заболевших (включая легкие и случаи средней тяжести) должно исчисляться десятками тысяч (в пределах 30–50 тыс. на момент написания статьи). Летальность же вычисляется по отношению числа умерших к общему числу заболевших данной патологией, причем подразумевается, что больные при этом получают адекватную терапию. Таким образом, мы видим только «надводную часть айсберга», причем самую неприглядную.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Как уже отмечалось выше, БВВЭ относится к зоонозам. Источниками инфекции являются животные экваториальных африканских лесов (приматы, лесные антилопы, дикобразы и др.). Основной естественный резервуар – плоядные рукокрылые – крыланы, которые сами не болеют, но способны передавать заболевание другим млекопитающим, в том числе и человеку. *Зона их обитания – только и исключительно экваториальная область Западной Африки.* Первичное заражение человека происходит при контакте с крыланами (при их ловле с последующей разделкой тушек и употреблении в пищу при недостаточной термической обработке), а также при контакте с больными животными (в основном при охоте на обезьян в целях пропитания). Затем вирус Эбола распространяется в сообществах людей путем передачи от человека человеку при тесном контакте (через нарушения кожного покрова или слизистые оболочки) с кровью, выделениями, органами или другими жидкостями организма инфицированных людей, а также при косвенном контакте со средами, загрязненными такими жидкостями. Погребальные обряды, при которых присутствующие на похоронах люди имеют прямой контакт с телом умершего, также могут играть роль в передаче вируса Эбола. Передача инфекции через инфицированную семенную жидкость возможна вплоть до 7 недель после клинического выздоровления. Отсутствие заболеваний среди лиц, находившихся с больными в одном помещении, но не имевших с ними тесного контакта, позволило сделать вывод о том, что *воздушно-капельная передача маловероятна.* К сожалению, многие моменты развития эпидемий

Эбола имеют ярко выраженный ятрогенный характер с реализацией артификального (искусственного) механизма передачи вируса. Кроме того, сами медики (особенно местные) нередко игнорируют соблюдение мер биологической безопасности. Так, первая вспышка БВВЭ в 1976 году была связана с повторным использованием не обеззараженных шприцев и в том числе с заражением в госпиталях и прекратилась после введения строгих барьерных мер и закрытия вовлеченных больниц. Вспышка в 1995 году в Киквите (Конго) была зарегистрирована после смерти лабораторного технического работника общего госпиталя, за которой последовали случаи заболевания и смерти среди другого медицинского персонала. Во время вспышки БВВЭ в 2000 году в Уганде заболело 425 человек, из которых 29 были медицинскими работниками. Умерло тогда 214 человек, включая медицинского руководителя больницы.

Практически каждая вспышка БВВЭ поддерживается или даже развивается в результате внутрибольничной передачи инфекции. При этом 64% инфицированных медработников заразились даже после организации изоляторов для больных. Смерть среди медицинских работников в Центральной Африке стала своеобразным сигналом о начале вспышки БВВЭ. В текущей эпидемии БВВЭ в Западной Африке на 11 августа 2014 года заболело 170 медиков, из которых 80 умерло.

Основными причинами развития эпидемии БВВЭ 2014 года в Западной Африке до беспрецедентно больших масштабов являются:

- наличие природных очагов эболавируса Заир на территории Северо-Гвинейской возвышенности;
- отсутствие научной информации о функционировании природных очагов эболавируса Заир на территории Северо-Гвинейской возвышенности;
- сложная социально-экономическая обстановка в Западной Африке;
- наличие местных обычаев, способствующих распространению инфекционных агентов контактным путем.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Инкубационный период составляет от 4 до 16 суток (до 21 дня), в течение которых вирус репродуцируется в регионарных лимфатических узлах, селезенке и, возможно, в других органах. Острое начало заболевания совпадает с развитием интенсивной вирусемии с полиорганной диссеминацией возбудителя. Поражение клеток и тканей различных органов обусловлено как прямым цитопатическим действием вируса, так и аутоиммунными реакциями. Развитие нарушений микроциркуляции и реологических свойств крови проявляется капилляротоксикозом с геморрагическим синдромом, периваскулярными отеками, ДВС-синдромом. Патологические изменения в органах в виде очаговых некрозов, рассеянных геморрагий в клинической картине проявляются признаками гепатита, интерстициальной пневмонии, панкреатита, орхита и др. Детальных, достоверных разрабо-



ток протоколов исследования и статистического анализа клинических проявлений БВВЭ не существует.

Клинически болезнь Эбола представляет собой тяжелую острую вирусную инфекцию, сопровождающуюся лихорадкой, выраженной слабостью, мышечными болями, головной болью и болью в горле, геморрагической сыпью, рвотой, диареей, кровотечениями, нарушениями функции почек и печени.

БВВЭ может быть заподозрена при быстром развитии тяжелого лихорадочного заболевания с болями в груди и животе, диареей, неврологическими и выраженными геморрагическими проявлениями у пациента, находившегося в эпидемиологически неблагополучных районах Африки или осуществлявшего уход за подобными больными в пределах инкубационного периода. Однако окончательный диагноз может быть установлен только лабораторно. Сложность заключается в том, что БВВЭ не имеет своего специфического клинического «лица». Сходная симптоматика может иметь место при целом ряде других инфекционных болезней: при желтой лихорадке, крымской геморрагической лихорадке (вызванной вирусом Конго), малярии, брюшном тифе и пр. Специфическая лабораторная диагностика осуществляется вирусологическими и серологическими методами. Эболавирус может быть выделен из крови больных или носоглоточной слизи в течение первой недели болезни путем заражения клеточных культур (Vero и др.), при иммуногистохимическом исследовании биоптатов кожи или внутренних органов. Разработаны методы диагностики RT-PCR. Серологическая диагностика основана на обнаружении антител (IgM) в ранние сроки болезни методом иммуноферментного анализа. При этом необходимо отметить, что все работы с вирусом Эбола должны проводиться в лабораториях, лицензированных по высшему (первому) классу биологической безопасности.

В случае завоза болезни на территорию России постановка диагноза у больного (подозрительного) осуществляется на основании клинического, эпидемиологического и лабораторного критериев. Любой случай лихорадки с полиморфной тяжелой клинической картиной в пределах 3 недель после убытия из эндемичной местности, общения с больными особо опасной вирусной болезнью или контакта с заразным материалом должен оцениваться с эпидемиологической и клинической точки зрения и квалифицироваться как подозрительный, вероятный или подтвержденный. Подозрительным случай считается, если имеются некоторые клинические признаки и совпадают критерии эпидемиологического анамнеза. Вероятным, если имеются некоторые клинические признаки заболевания, совпадения с критериями эпидемиологического анамнеза, подтверждение одним или двумя методами экспресс-диагностики (ОТ-ПЦР, ИФА, МФА). Подтвержденный случай наступает, если имеются клинические признаки заболевания, совпадения с критериями эпидемиологического анамнеза, подтверждение методами лабораторной диагностики (обнаружение антител класса IgM, четырехкратное нарастание титра антител класса IgG, выделение вируса из материала от больного вирусологическими методами).

Так как нозоарел БВВЭ ограничен странами Африки, возможен занос инфекции либо больным (или находящимся в инкубационном периоде) человеком, либо обезьянами (зеленые мартышки, шимпанзе, гориллы), импортируемыми в зоопарки или научные центры только из этого региона. Не исключен завоз инфекции с крыланами, которые могут попасть в контейнеры с фруктами (бананами). При сборе эпидемиологического анамнеза в случае выявления подозрительного больного обращают внимание на следующее: пребывание (туристические, деловые поездки, работа специалистов по контрактам) в течение 21 дня до заболевания в эндемичных по БВВЭ странах Западной Африки; контакт с заболевшим БВВЭ; контакт с обезьянами, завезенными из Африки, с Филиппин; работа с заразным материалом в научно-исследовательских лабораториях.

Экспертами ВОЗ предложено оценивать лиц, прибывающих из эндемичной зоны с невыясненной лихорадкой или имеющих картину лихорадки в инкубационном периоде с эпидемиологической и клинической точки зрения и относить их к трем категориям со всеми вытекающими последствиями: минимальное подозрение (слабый риск), умеренное подозрение (умеренный риск) и сильное подозрение (высокий риск).

Для БВВЭ нет нормативно-методических документов, регламентирующих проведение диагностических исследований по обнаружению возбудителей этой болезни. В России в соответствии с действующими документами ФГБУ ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» выполняет функции референс-центра по мониторингу возбудителей инфекционных и паразитарных болезней (в том числе вирусных геморрагических лихорадок Эбола, Ласса и Марбург) с функциями в рамках ММСП-2005. Подозрительный больной выявляется на муниципальном уровне. В соответствии с комплексным планом у такого больного врач лечебного учреждения в присутствии консультанта (инфекциониста-специалиста по ООИ) забирает следующий материал: кровь, смывы и мазки из носоглотки, мочу. В отдаленный период заболевания берут вторую пробу крови для получения парной сыворотки. Упаковку и транспортировку проб для исследования осуществляют в соответствии с СП 1.3.1285-03. Пробы до исследования сохраняют на холоде, не замораживая. Материал доставляют в региональный центр по мониторингу возбудителей инфекционных и паразитарных болезней и (или) в центр индикации, где осуществляется экспресс-диагностика. В случае положительного результата для его лабораторного подтверждения и изоляции возбудителя материал направляется в референс-центр по мониторингу возбудителей инфекционных и паразитарных болезней с функциями в рамках ММСП-2005, национальный центр верификации диагностической деятельности в ФГБУ ГНЦ ВБ «Вектор». Лабораторная диагностика включает в себя комплекс исследований по индикации, экспресс-диагностике, выделению и идентификации вируса, а также по выявлению вирус-специфических антигенов и антител. Индикация возбудителей Эбола осуществляется методами экспресс-диагностики: ИФА, МФА, ОТ-ПЦР, электронной микроскопией. Изоляцию вируса



обычно проводят на клеточных культурах Vero, VeroE-6, BGM или на животных – морских свинках или обезьянах.

ЛЕЧЕНИЕ

Специфической терапии, направленной непосредственно на подавление размножения или уничтожение вируса Эбола в организме заболевшего, на сегодняшний день не существует. Однако есть основания полагать, что адекватная патогенетическая терапия (дезинтоксикационная, регидратационная, гемостатическая, противошоковая), хорошо отработанная при лечении больных другими геморрагическими лихорадками и проводимая в соответствующим образом оснащенных стационарах квалифицированным медицинским персоналом, позволит снизить летальность в разы. Но достичь этого в современных условиях Западной Африки не представляется возможным по вполне понятным причинам.

Выздоровевших выписывают не ранее 21 дня от начала болезни при нормализации состояния пациентов и после трехкратных вирусологических исследований, давших отрицательный результат.

Естественно, что эпидемическая ситуация с БВВЭ стимулирует поиск новых препаратов для лечения этого грозного заболевания. На сегодняшний день испытания проходит целый ряд препаратов:

- ZMapp™ – моноклональные антитела против трех эпитопов гликопротеина вируса Эбола, произведенных посредством экспрессии в табаке;
- ТкМ-Ebola – препарат малых интерферирующих РНК, которые ингибируют L-РНК-полимеразу вируса Эбола и тем самым блокируют экспрессию генов, необходимых для проникновения вируса Эбола в клетку или других этапов взаимодействия «вирус – клетка»;
- ВСХ-4430 – аналог аденозина, показал активность против вируса Эбола у грызунов и против вируса Марбург у приматов;
- AVI-7537 – действие направлено против белка вируса Эбола VP24, исследован на приматах с положительным эффектом;
- JK-05 (Китай) – подавляет L-РНК-полимеразу, согласно сообщению прошло преклинические испытания и клинические испытания на безопасность.

ПРОФИЛАКТИКА

Лицензированной вакцины против БВВЭ до сих пор не существует. Проводятся испытания нескольких вакцин, однако готовые для клинического использования вакцины отсутствуют и в ближайшие 6–9 месяцев не появятся.

В Африке во время вспышек БВВЭ должно проводиться санитарное просвещение населения, направленное на снижение риска заражения.

Сообщества, пораженные БВВЭ, должны информировать население о характере болезни и о мерах по сдерживанию вспышки, включая кремацию умерших. Люди, умершие от лихорадки Эбола, должны быть безотлагательно и безопасно погребены.

Снизить риск передачи инфекции от диких животных человеку возможно путем ограничения контактов с инфицированными плодоядными летучими мышами или приматами и недопущения потребления их сырого мяса. С животными необходимо обращаться в перчатках и другой надлежащей защитной одежде. Перед употреблением в пищу их продукты (кровь и мясо) необходимо подвергать тщательной тепловой обработке.

Снизить риск передачи инфекции от человека человеку в отдельных сообществах возможно, исключив прямой или тесный контакт с инфицированными пациентами, особенно с жидкостями их организма. При уходе за больными в домашних условиях необходимо надевать перчатки и надлежащие средства индивидуальной защиты. После посещения больных родственников в больницах и после каждого контакта при уходе за больными в домашних условиях необходимо мыть руки.

Передача инфекции работникам здравоохранения регистрируется в случаях несоблюдения надлежащих мер инфекционного контроля. Поскольку первоначальные симптомы БВВЭ являются неспецифическими, чрезвычайно важно, чтобы медицинские работники при выполнении любых функций и при уходе за любыми пациентами постоянно принимали стандартные меры предосторожности. К ним относятся базовая гигиена рук и органов дыхания, использование средств индивидуальной защиты (в зависимости от риска разбрызгивания или иных путей контакта с инфицированными материалами), осуществление безопасных инъекций и безопасное погребение умерших.

Работники здравоохранения, осуществляющие уход за пациентами с предполагаемой или подтвержденной БВВЭ, должны, помимо стандартных мер предосторожности, принимать меры инфекционного контроля для предотвращения какого-либо воздействия на них крови и жидкостей организма пациента и/или прямого незащищенного контакта с возможно загрязненной окружающей средой. При тесном контакте (ближе 1 м) с больным БВВЭ медицинские работники должны носить защиту для лица (лицевой щиток или медицинскую маску и очки), чистый нестерильный халат с длинными рукавами и перчатки (для некоторых процедур – стерильные).

Понятно, что лабораторные работники также подвергаются риску. С образцами, взятыми для диагностики у людей и животных с подозрением на БВВЭ, должен обращаться персонал, прошедший специальную подготовку, в надлежащим образом оборудованных и лицензированных лабораториях.

На территории Российской Федерации нет ни одной причины формирования эпидемии БВВЭ, возможны только завозные спорадические случаи БВВЭ.