

- sopharyngeal biopsies from a group at high risk of nasopharyngeal carcinoma. *Int. J. Cancer.* 1993, 53: 957-962.
37. Sitki-Green D., Edwards R.H., Webster-Cyriaque J. et al. Identification of Epstein-Barr virus strain variants in hairy leukoplakia and peripheral blood of a heteroduplex tracking Fssay. *J. Virol.* 2002, 76 (19): 9645-9656.
38. Tao Q., Srivastava G., Chan A.C. et al. Evidence for lytic infection by Epstein-Barr virus in mucosal lymphocytes instead of nasopharyngeal epithelial cells in normal individuals. *J. Med. Virol.* 1995, 45: 71-77.
39. Young L.S., Rickinson A.B. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat. Rev. Cancer.* 2004, 4: 757-768.

*Поступила 10.03.16*

Контактная информация: Пузырева Лариса Владимировна, к.м.н.,  
644050, Омск, ул. Химиков, 8А, р.т. (3812)40-45-20

© В.А.МАРКИН, В.Б.ПАНТЮХОВ, 2016

*В.А.Маркин, В.Б.Пантюхов*

## **ЛИХОРАДКА ЭБОЛА**

48 Центральный НИИ МО РФ, Сергиев Посад, Московская обл.

Рассмотрены вопросы этиологии, таксономии и номенклатуры филовирусов, эпидемиологии, заболеваемости мало известного отечественным медикам особо опасного экзотического инфекционного заболевания — лихорадки Эбола. Выявлены отличительные особенности эпидемии 2013 — 2015 гг. в Западной Африке — наряду с беспрецедентно долгой ее продолжительностью не происходило снижения, как в предыдущих вспышках, ни вирулентности возбудителя, ни контагиозности инфекции при многочисленных генерациях от человека к человеку. Анализ данных литературы позволил предположить, что в процессе формирования эпидочага вирус Эбола изменяет свои свойства и циклически проходит последовательно несколько взаимосвязанных фаз: исходную фазу резервации в неизвестных экосистемах — животных, либо растительных, почвенных или водных; промежуточную фазу эпидемического распространения с первоначальным приобретением высокой вирулентности для людей, а затем ее снижения; завершающую фазу скрытной циркуляции апатогенного для людей возбудителя. Эта гипотетическая цепь естественных фазовых переходов вируса Эбола позволяет объяснить и увязать воедино феноменологию этого возбудителя — быстрое падение вирулентности и контагиозности для человека в очагах в динамике эпидемических вспышек, весьма высокую иммунную прослойку населения в нозоареале возбудителя в Африке, противоречащую сложившемуся представлению о его высокой летальности для человека.

*Журн. микробиол., 2016, № 6, С. 116—125*

Ключевые слова: лихорадка Эбола, этиология, таксономия и номенклатура филовирусов, эпидемиология, формирование эпидочага, заболеваемость

*V.A.Markin, V.B.Pantukhov*

## **EBOLA FEVER**

48<sup>th</sup> Central Research Institute of the Ministry of Defense of Russian Federation, Sergiev Posad, Moscow region, Russia

Problems of etiology, taxonomy and nomenclature of filoviruses, epidemiology, morbidity with a little-known by Russian medics especially dangerous exotic infectious disease — Ebola fever are examined. Significant distinguishing features of 2013 — 2015 epidemic in West Africa were detected — along with its unprecedented length, a decline did not take place as in previous outbreaks,

neither causative agent virulence, nor infectivity of the infection during multiple generations from human to human. Literature data analysis allowed to assume that in the process of epidemic focus formation Ebola virus changes its properties and cyclically passes through several successive interconnected phases: an initial reservation phase in unknown ecosystems — animals, either plant, soil or water; intermediate phase of epidemic spread with primary acquisition of high virulence for humans, and then its decline; final stage of hidden circulation of causative agent that is apathogenic for humans. This hypothetical chain of natural phases' transitions of Ebola virus allows to explain and link together phenomenology of this causative agent — rapid fall of virulence and infectivity for humans in foci in dynamics of epidemic outbreaks, quite a high population immunity in nosoarea of the causative agent in Africa, that contradicts the established understanding of its high lethality for humans.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2016, No. 6, P. 116—125

Key words: Ebola fever, etiology, taxonomy and nomenclature of filoviruses, epidemiology, epidemic focus formation, morbidity

Впервые лихорадка Эбола была выявлена на африканском континенте в 1976 году. В последующие годы после небольшого перерыва она регулярно вызывала эпидемии в экваториальной Африке, сопровождавшиеся неизменно высокой летальностью, что по масштабности, контагиозности, клиническим проявлениям выдвинуло вирус Эбола в ряд наиболее значимых для мирового здравоохранения возбудителей. Совокупность особенностей — контагиозность, способность к изменчивости вируса, отсутствие приемлемых средств лечения и профилактики, сохранение опасности для мирового сообщества — все это позволяет отнести данную инфекцию к агрессивнейшим, а ее возбудитель — к одним из наиболее вирулентных для человека.

Вспышки лихорадки Эбола наносят существенный экономический урон — так, ООН признала, что для борьбы с продолжающейся в 2015 году эпидемией в Западной Африке требуется не менее 1 млрд долларов США, из которых только на обеспечение средствами защиты и лабораторные реактивы требуется 25 млн [9]. Стоимость лечения каждого пациента в клинике США обошлась более чем в 500 000 долларов [9]. По подсчетам Всемирного Банка экономикам Гвинеи, Либерии и Сьерра-Леоне в 2014 году был нанесен урон более чем в 2 млрд долларов [9]. В 2014 году сенат США выделил на борьбу с лихорадкой Эбола более 5,5 млрд долларов, из них — около 3 млрд — на усиление мер защиты в США и около 2,5 млрд — на помощь странам Западной Африки.

Сложившаяся ситуация вызвала повышенный интерес к эпидемиологии лихорадки Эбола и ревизию взглядов на таксономию филовирусов и их номенклатуру.

*Этиология.* Геном вируса Эбола — одноцепочечная неинфекционная не-сегментированная молекула РНК отрицательной полярности, молекулярной массы  $4,2 \times 10^6$  г.моль<sup>-1</sup>. Гены расположены линейно: NP-VP35-VP40-GP-VP30-VP24-L; все гены, за исключением гена GP, кодируют по одной полипептидной цепи; между генами VP35 и VP40, GP и VP30, VP24 и L имеются участки перекрывания. Анализ нуклеотидных последовательностей геномов филовирусов Эбола и Марбург выявил ряд гомологичных районов [33].

Вирионы плеоморфны, в основном, нитевидной формы (диаметр нитей — около 80 нм), средней длиной в пределах 974 — 1086 нм (встречаются и до

12 000 нм); состоят из центральной структуры — нуклеокапсида и липидной оболочки, в их состав входят семь структурных белков. Наиболее инфекционными считают нитевидные частицы вируса Эбола длиной 805 нм [33].

Рибонуклеопротеидный комплекс имеет диаметр 45 — 50 нм и состоит из РНК и четырех белков: нуклеопротеина NP, кофактора полимеразы VP35, минорного компонента нуклеокапсида VP30 и РНК-зависимой РНК-полимеразы — белка L. Оболочку образуют матриксные белки — минорный VP24 и VP40. На поверхности вириона имеются глобулярные структуры в виде шипов, образованные трансмембранным гликопротеином GP. Инфицированные клетки под воздействием генома возбудителя синтезируют и секретируют также и неструктурные вирусспецифические функционально активные гликопротеины sGP, ssGP, дельта-пептид, GP1 и GP<sub>1,2</sub> дельта [32 — 35].

Поверхностный гликопротеин GP осуществляет связывание вирусной частицы с наружными рецепторами клетки-мишени и опосредует проникновение вируса внутрь клетки. Внутривидовая гомология белка GP вируса Эбола — около 60%, внутривидовая с вирусом Марбург — около 30%. Синтез GP осуществляется ступенчато с последовательным образованием ряда промежуточных продуктов — первичный продукт трансляции preGP в итоге расщепляется на большую N-концевую GP<sub>1</sub> и малую C-концевую субъединицу GP<sub>2</sub>. Белок GP<sub>1</sub> в мономерной форме из клетки частично секретируется как sGP. Субъединица GP<sub>1</sub> осуществляет связывание с поверхностными рецепторами клетки и активирует трансмембранную субъединицу GP<sub>2</sub>, которая опосредует слияние вирусной и клеточной мембран [3, 29, 30, 32 — 35].

*Таксономия и номенклатура.* В соответствии с решением таксономического комитета по вирусам [32] род *Filovirus* семейства *Filoviridae*, входящего в порядок *Mononegavirales*, состоит из двух видов возбудителей — вируса Эбола и вируса Марбург. Филовирусы Марбург и Эбола имеют сходную структуру, а вызываемые ими заболевания близки по патогенезу, клиническим проявлениям, тяжести и исходу. У вируса Эбола выделяют две сложившиеся группы (клады) штаммов, вызывавшие наибольшее количество вспышек — заирскую (обозначены по вспышкам — Zaire, Kikwit, Mayinga и др.) и суданскую (Boniface, Maleo, Gulu и др.), а также другие штаммы, вызывавшие единичные вспышки. По очередному решению таксономического комитета по вирусам [33] видовое название филовирусов (вирус Эбола, вирус Марбург) трансформировано в родовое — род Эбола, род Марбург. Популяции, представляемые ранее как штаммы, по-новому номинированы как виды вирусов, а штаммы — как изоляты (например, род *Ebola*, вид *Zaire ebolavirus*: изолят *Ebola virus* — Mayinga, Zaire, 1976). Основанием для подобного решения явились данные по анализу гена гликопротеина GP, выявившие различия в составе нуклеотидов вирусов Эбола и Марбург от 37 до 41 %. Сиквенс геномов изолятов на внутривидовом уровне показал вариацию в пределах 2 % [33]. Соответственно этому, к роду *Ebola* отнесено 4 вида вирусов: *Zaire ebolavirus*, *Sudan ebolavirus*, *Reston ebolavirus*, *Cote d'Ivoire ebolavirus* (вирусы Эбола Заир, Судан, Рестон и вирус Эбола Кот-д'Ивуаре). В 2012 г. в Уганде был выделен вирус *Bundibugyo ebolavirus* (Бундибугио), а в 2013 г. в Испании от летучих мышей был выделен еще один новый вид вируса Эбола — *Lloviu*

ebolavirus (Лловиу), которые было предложено считать самостоятельными видами [24].

Вирус Эбола, вызвавший эпидемию 2013 — 2015 гг. в Западной Африке (штамм Guinea), отнесен исследователями к заирской группе [6]. По предварительным данным выделенные от больных изоляты имеют гомологию с заирскими штаммами по гену GP на уровне 94% [19], их биологические свойства в доступной литературе до настоящего времени не описаны.

На текущий момент таксономический комитет по вирусам предлагает включить в род Ebolavirus 5 видов возбудителей — Zaire ebolavirus, Sudan ebolavirus, Reston ebolavirus, Bundibugyo ebolavirus, Tai forest ebolavirus, различающихся, в основном, по географическому распространению, а все семейство разделить на три рода — genus Ebolaviridae, genus Marburgviridae, genus Cuevavirus, представленный единственным вирусом Lloviu [8].

По патогенности для человека штаммы вируса Эбола существенно различаются. Так, для заирской группы штаммов уровень летальности в очагах составляет 68 — 95%, для суданской — 50 — 65%, Bundibugyo — 25 — 40%. Штамм Tai forest вызывает лишь лихорадочное заболевание, а Reston не вызывает у людей клинических признаков заболевания [13], патогенность штамма Lloviu не выявлена [24].

Несмотря на рекомендации таксономического комитета, в подавляющем большинстве статей по филовirusам, опубликованных в 2012 — 2015 гг., авторы придерживаются традиционной номенклатуры. В материалах таксономического комитета [32, 33] и в статьях, посвященных коллекционированию патогенов [2], однозначно указывается, что при ведении коллекций микроорганизмов культуры запрещено переименовывать, а при ссылках на использованные музейные материалы необходимо указывать их первоначально зарегистрированные наименования.

*Эпидемиология.* Первые вспышки лихорадки Эбола были зарегистрированы в 1976 г. в двух соседних регионах — Южном Судане и на севере Заира (ныне — Демократическая Республика Конго). В Заире эпидемия, вызванная штаммом Mayinga, длилась 9 недель, и было зарегистрировано 318 случаев заболевания, которые привели к 280 случаям смерти (88%). Заражения происходили по контактному и ятрогенному путям — в миссионерском госпитале передаче инфекционного агента способствовало многократное использование игл и шприцев без стерилизации. Передача вируса загрязненными шприцами и иглами была подтверждена на примере 85 семей. В Судане (вспышка вызвана штаммом Maleo) заболели 284 человека, умерли 151 (53%). Вспышка в Уганде в 2007 г. отличалась от предыдущих сниженной летальностью — из 149 заболевших умерли 37 человек (25%) [10, 13, 17, 36].

Всего в Экваториальной Африке до эпидемии 2013 — 2015 гг. было зарегистрировано более 35 вспышек и отдельных случаев инфицирования человека вирусом Эбола, в основном вызванными штаммами заирской и суданской групп: в Заире/Демократической Республике Конго (1976, 1977, 1995, 2007, 2008 — 2009, 2011, 2012, 2014, 2015 гг.), Судане (1976, 1979, 2004 гг.), Габоне (1994, 1996 — 1997, 2001 — 2002 гг.), Республике Конго (2001 — 2002, 2002 — 2003 гг.), Кот-д'Ивуаре (1994 г.) и Уганде (2000 — 2001, 2007 — 2008, 2011, 2012 гг.). В некоторых из вспышек заболели до полутысячи человек. После

2000 года время между вспышками начало сокращаться, а уровень заболеваемости возрос. Общее количество больных за этот период составило 2433 человека, из которых 1581 погиб (общая летальность для возбудителя в целом — 65%) [25].

Эпидемия лихорадки Эбола в Западной Африке 2013 — 2015 гг. началась на юго-востоке Гвинеи, а затем инфекция распространилась в близлежащие Сьерра-Леоне и Либерию. В данную эпидемию впервые было вовлечено городское население. На первых этапах в эпидемию вовлекались до 50 человек в неделю, а в стадии разгара (август—сентябрь 2014 г.) — до 500 — 600 человек; в дальнейшем в указанных странах заболеваемость постепенно пошла на спад, однако в середине 2015 г. регистрировали до десятка новых случаев заболеваний [25]. По состоянию на 2 декабря 2015 г. в западно-африканских странах зарегистрирован 28 601 случай заболевания с 11 300 летальными исходами (включая подтвержденные, вероятные и подозрительные), из которых 881 случай связан с медицинскими работниками (513 погибли) [9]. 9 мая 2015 г. ВОЗ объявила о завершении эпидемии в Либерии, однако 7 недель спустя там было выявлено еще несколько случаев заболевания и через 1,5 месяца — новые заболевшие. Либерию еще дважды объявляли свободной от инфекции, и последний период может быть завершён 05.02.2016 г. [9]. По требованиям ВОЗ о завершении эпидемий инфекционных заболеваний объявляют, как правило, по истечении двух инкубационных периодов, однако в случае лихорадки Эбола принято решение о введении дополнительного 90-дневного периода усиленного наблюдения.

Показатели заболеваемости на 100 тыс. населения в Гвинее, Сьерра-Леоне и Либерии соответственно составляют: для общего количества случаев — 28,0; 169,2; 251,5 и для подтвержденных случаев — 24,5; 127,0; 90,4 [12].

Одновременно с эпидемией в Западной Африке независимо от нее в Демократической Республике Конго с августа по ноябрь 2014 г. было зарегистрировано в общей сложности 66 случаев заболевания лихорадкой Эбола, вызванных штаммом заирской группы (38 подтверждено лабораторно), и 49 смертей. 21 ноября 2014 г. ВОЗ объявила об окончании этой вспышки [9]. Однако в июне 2015 г. сообщено о гибели четырех охотников из шести, заразившихся лихорадкой Эбола от убитой антилопы [9].

К середине 2015 г. выявлены случаи заноса возбудителя из основных эпидемиологических очагов Западной Африки в Нигерию (1 уехавший больной заразил 20 человек, из которых 8 погибли); Мали (от прибывшего больного ребенка заразились 8 человек, 6 из которых погибли); Италию (медсестра, прибывшая с эмигрантами); Германию (один больной из Африки); Индию (выявлен 1 переболевший эмигрант-носитель); зарегистрирован случай переезда больного из Гвинеи в Сенегал. Санитарными рейсами доставлены в госпитали США 27 человек, от которых заразились четыре медработника, один из которых погиб. В Испанию в госпиталь доставлены 3 больных, от одного из которых заразилась медсестра (погибла), одна больная медсестра была доставлена в Великобританию [25].

Вспышки лихорадки Эбола до эпидемии 2013 — 2015 гг. имели общие особенности — как в Заире, так и в Судане практически все первично инфицированные погибли, а далее в Судане до 4 генерации наблюдали летальность в

среднем 89%, при последующих трех — 38%, а при седьмой генерации — 0% (в среднем по вспышкам — 53%). Схожая картина была и в Заире, средний процент летальности среди больных составил 62% [1]. В этих вспышках было отмечено до 5 циклов передачи вируса в Заире и до 13 в Судане [17]. Естественное затухание эпидпроцесса связывают не с появлением достаточной иммунной прослойки населения (как при подавляющем большинстве заразных заболеваний), а вследствие снижения вирулентности циркулирующей популяции возбудителя. При этом отмечено и снижение контагиозности: в первых вспышках в Заире и Судане (исследовано 146 семей с больными, с которыми контактировали члены 1103 семей) частота передачи инфекции от первично зараженных составила 7,6%; на второй генерации — 4,4%, на третьей — 2,6%, на четвертой — 3,4% (в среднем 5,6%) [31]. В динамике же эпидемии в Западной Африке не происходило снижения ни вирулентности возбудителя, ни контагиозности инфекции при многочисленных генерациях от человека к человеку [25, 37].

За пределами Африки было выявлено еще три ареала филовирюсов — в Центральной Америке, Центральной и Юго-Восточной Азии (Бангладеш, Филиппины, Индонезия, Китай) и в Европе (Испания). Первая из этих находок была сделана при обследовании сывороток индейцев из Панамы. Четыре из 200 образцов оказались позитивны к вирусу Эбола. Антитела к этому возбудителю были выявлены в сыворотках крови обезьян Нового Света [18], на Филиппинах и в Китае — летучих мышей и свиней [38]. В Испании вирус Эбола (штамм Lloviu) был выделен от летучих мышей [24].

В 1989 — 1992 гг. во время вспышек геморрагической инфекции в питомниках Италии и США среди обезьян из Филиппин был выделен апатогенный для человека штамм Reston, выделенный в 1989 г. на Филиппинах; в 2008 г. в Китае он вызвал эпизоотию среди свиней. Последующее серологическое обследование выявило в регионе антитела к возбудителю у 66,7 — 74% животных данного вида и у 6 человек из 141 обследованных. Считают, что заражение животных, вероятно, произошло в результате контакта с летучими мышами-крыланами, у которых также были обнаружены антитела к вирусу Эбола. На Филиппинах и в Индонезии выявлена иммунная прослойка к вирусу Эбола (6% из обследованных) в семьях, где содержали домашних обезьян [23, 38].

Полевые серологические исследования, проведенные около 30 лет назад, выявили в ареале филовирюсов уровень серопозитивных лиц, достигающий 60% от числа обследованных, в том числе в регионах, где заболеваемости не отмечали. Так, в Либерии антитела к вирусу Марбург найдены у 18,1%, а к вирусу Эбола — у 10,6% обследованных; в Нигерии — у 39%, в отдельных местностях ЦАР — 61% лиц имели антитела к вирусу Эбола, а на острове Мадагаскар — 4,5% (во всех этих местах заболеваемости не отмечали) [14, 15]. Высокий уровень серопозитивной прослойки выявлен и в регионах с постоянной заболеваемостью — в Заире (Эбола — до 30%, Марбург — до 17%), Судане (Эбола — до 18%, Марбург — до 11%), Габоне (Эбола — до 10%), Камеруне (Эбола — до 33%), Кении (Эбола — до 10%, Марбург — до 4,6%). В лесных регионах уровень серопозитивных был до 19,1%, а в приозерных — 2,7%. Относительно серопозитивных к вирусу Эбола лиц можно отметить, что в одних и тех же местах выявлены иммунные как к заирскому, так и к суданскому штаммам

возбудителя. Так, у пигмеев ЦАР, среди которых 17,8% серопозитивны к вирусу Эбола, 61% имеют антитела к обоим подвидам возбудителя [16]. В отдельных регионах существенная доля серопозитивных (до 10%) имеет антитела одновременно как к вирусу Эбола, так и Марбург [15]. В некоторых очагах от 46 до 71% серопозитивных перенесли инаппарантную инфекцию [7].

Природный резервуар вируса Эбола не был выявлен в течение долгого времени — при обследовании в ареалах возбудителя растений, многочисленных видов птиц, членистоногих, млекопитающих и рептилий были получены отрицательные результаты [21, 28]. Позже фрагменты РНК вируса Эбола были обнаружены в трупах горилл, шимпанзе, антилоп, в некоторых видах отловленных фрукто- и насекомоядных летучих мышей, мелких грызунах и землеройках. Антитела против данного возбудителя были зарегистрированы у собак и летучих мышей. Выделить жизнеспособный вирус не удалось ни от одного из обследованных видов животных [24]. У крыланов *Rousettus aegyptiacus* одновременно присутствовали антитела к вирусам Эбола и Марбург [26].

В лабораторных условиях при введении вируса Эбола растениям, позвоночным и беспозвоночным животным только у некоторых видов летучих мышей удалось выявить размножение, длительную вирусемию и выделение возбудителя со слюной, мочой, фекалиями на фоне инаппарантного течения инфекции, вертикальной передачи возбудителя не установлено. По данным литературы около двух десятков видов летучих мышей могут быть потенциальными резервуарами вируса Эбола заирской группы, а также штаммов Reston и Lloviu [24].

В настоящее время потенциально опасными источниками вируса Эбола считают шимпанзе, горилл, летучих мышей, лесных антилоп и дикобразов, а также больных людей [20, 22, 24]. Грызунов рассматривают как вероятных (случайных) источников вируса. Членистоногие (комары, клещи) природным резервуаром, скорее всего, быть не могут, поскольку филовирусы в них в условиях эксперимента не размножались, но роль насекомых как возможных механических переносчиков этих возбудителей не исключают [23]. От вспышек лихорадки Эбола в очагах погибает до 95% горилл, 77% шимпанзе, а их популяция в Африке по этой причине сократилась на 60% [20].

Представляется, что периодические всплески заболеваемости филовирусными инфекциями в эндемичных районах Африки связаны со случайной передачей вируса от неустановленных до настоящего времени природных резервуаров инфекции чувствительному промежуточному хозяину (летучей мыши, обезьяне, антилопе, дикобразу и т.д.) или непосредственно человеку (в том числе алиментарно), которые могут распространять возбудитель и вызывать эпидемию [21, 24]. Вспышки лихорадки Эбола совпадали по времени с похолоданием и повышением влажности (сезон дождей), когда начиналась миграция летучих мышей и повышенная активность обезьян.

Стремительной динамике развития эпидемий при лихорадке Эбола способствует длительность заразного периода больных — с первых до 27 суток заболевания и более. Это связано с вирусемией и выделением возбудителя в окружающую среду с кровью (массивные кровотечения, гематурия, загрязне-

ния кровью при оперативных вмешательствах и т.д.) и экскретами [10, 18, 36]. У больных и реконвалесцентов вирус выделяли: из крови (от 9 до 22 суток от начала болезни), слюны (до 11 суток), кожи (до 8 суток), мочи (до 23 суток), конъюнктивальной жидкости (до 23 суток), спермы (от 16 до 101 суток), вагинального секрета (от 20 до 57 суток), прямой кишки и кала (до 30 суток), молока (от 13 до 18 суток) [5]. Передача возбудителя от мужчин половым путем возможна до 6 месяцев [10, 18, 25]. В ОТ-ПЦР положительные результаты на наличие РНК вируса Эбола в сперме реконвалесцентов были получены с 45 по 255 сутки после выздоровления в 100 — 40% случаев соответственно [11]. Теоретически возможно заражение от реконвалесцентов при проведении офтальмологических операций — описаны случаи выделения возбудителя из передней камеры глаза через 14 недель от начала болезни [9]. Аэрозольная передача от больных окружающим при кашле и чихании многими авторами рассматривается скептически [10, 14, 25, 36].

Проведены модельные опыты по оценке сохранения вируса Эбола на поверхности и в трупах людей, погибших от инфекции. Трупы погибших от вируса Эбола макак держали в пластиковых коробках длительное время при температуре и влажности, соответствующих Экваториальной Африке (27°С, 80% влажность). Жизнеспособный возбудитель выделяли с поверхности трупов в течение 7 суток, РНК — 10, а из тканей (кровь, печень, легкое) — в течение 4 суток [27].

Общий индекс контагиозности для незащищенного медицинского персонала составлял 81%, в семейных очагах — 23%. Заболеваемость при тесных внутрисемейных контактах составляла от 7,6 до 81%, что определялось характером контактов и уровнем антисанитарии [10, 18, 36].

Нам представляется, что с учетом выявленной закономерности в развитии эпидпроцесса — снижении вирулентности возбудителя для человека до апатогенности и снижении контагиозности, возможно объяснить высокий уровень серопозитивной прослойки населения в эндемичных районах. Эпидемиологические проявления лихорадки Эбола завершаются, на наш взгляд, не одномоментно с прекращением заболеваемости, а более пролонгированно — вслед за манифестной фазой развивается скрытая фаза эпидпроцесса, продолжающая формирование очага. Апатогенный вариант («потомок») вирулентного штамма продолжает циркулировать в первичном очаге, вызывая инаппарантную инфекцию, и может выходить далеко за его пределы (как, например, апатогенный штамм вируса Эбола сформировал иммунную прослойку на Мадагаскаре, где заболеваемость по данной нозологии не отмечена).

Анализ изложенных выше материалов позволяет предположить, что в процессе формирования эпидочага вирус Эбола изменяет свои свойства и циклически проходит последовательно несколько взаимосвязанных фаз: исходную фазу резервации в неизвестных экосистемах — животных либо растительных, почвенных или водных (патогенность для людей неизвестна); промежуточную фазу эпидемического распространения с первоначальным приобретением высокой вирулентности для людей, а затем ее снижения; завершающую фазу внешне скрытой циркуляции апатогенного для людей возбудителя с вероятной последующей элиминацией из экосистем.



Эта гипотетическая цепь естественных фазовых переходов вируса Эбола, не противореча современным представлениям о природно-очаговых болезнях [4], позволяет объяснить и увязать воедино феноменологию этого возбудителя — быстрое падение вирулентности и контагиозности для человека в очагах в динамике эпидемических вспышек, весьма высокую иммунную прослойку населения в нозоареале возбудителя в Африке, противоречащую сложившемуся представлению о его высокой летальности для человека.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бэрн Р.К., Маккормик Д.В., Зубейр О.А. Внутрибольничная и внутрисемейная передача лихорадки Эбола в южном районе Судана. Бюлл. ВОЗ. 1983, 61 (6): 83-89.
2. Маркин В.А. Методология коллекционирования патогенов. *Вопр. вирусол.* 2010, 5: 4-9.
3. Маркин В.А. Патогенетический подход для выбора перспективных путей противовирусной терапии. *Журн. микробиол.* 2014, 3: 114-124.
4. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. *Инфекционные болезни и эпидемиология.* ГЭОТАР-Медиа, 2008.
5. Baize S., Leroy E.M., Georges A.J. et al. Inflammatory responses in Ebola virus-infected patients. *Clin. Exp. Immunol.* 2002, 128 (1): 163-168.
6. Basler C.F. Portrait of a Killer: Genome of the 2014 EBOV outbreak strain. *Cell. Host. Microbe.* 2014, 16 (4): 419-421.
7. Becquart P., Wauquier N., Mahlakoiv T. et al. High prevalence of both humoral and cellular immunity to Zaire ebolavirus among rural populations in Gabon. *PLoS One.* 2010, 5 (2): e9126.
8. Discussions and decisions of the 2012 — 2014 International Committee on taxonomy of viruses. *Filoviridae study group.* Jan 2013. *Arch. Virol.* DOI 10.1007/s00705-013-1846-9.
9. Ebola update. A ProMed-mail post. URL //www.promedmail.org (дата обращения — 20.12.2015).
10. Ebola virus haemorrhagic fever. Pattin S.R. (ed.). Antwerpen. 1978.
11. Eggo R.M., Watson C.H., Camacho A. et al. Duration of Ebola virus RNA persistence in semen of SUR level estimates and projections. *Eurosurveillance.* 2015, 20 (48): art. 21326.
12. Fauci A.S. Ebola — underscoring the global disparities in health care resources Anthony. *N. Engl. J. Med.* 2014, 371: 1084-1086.
13. Feldman H., Geisbert T.W. Ebola haemorrhagic fever. *Lancet.* 2011, 377: 849-862.
14. *Filoviridae: Virus Ebola — virus Marburg / Rapport sur le fonctionnement technique 1984-85.* Inst. Pasteur, Bangui, 1985, p. 17-59.
15. Hughes M., Slenczka W., Neppert J. Serologic evidence for the occurrence of human infections with Marburg and Ebola virus in the Republic of Liberia. *Zbl. Microbiol. Ugd.* 1987, 1: 128 — 130.
16. Johnson E.D., Gonzales J.P., Georges A. Filovirus activity among selected ethnic groups inhabiting the tropical forest of equatorial Africa. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1993, 87 (5): 536-538.
17. Johnson K.M. African haemorrhagic fever due to Marburg and Ebola viruses. *Viral infection of humans.* Epidemiology and Control. Evans A.S. (ed.). N.Y., 1989, p. 85-94.
18. Johnson K.M. African haemorrhagic fever caused by Marburg and Ebola viruses. *Viral infection of humans.* Epidemiology and Control. Evans A.S. (ed.). N.Y., 1989, p. 95-104.
19. Kilgore P.E., Grabenstein J.D., Salim A.M. et al. Treatment of Ebola virus disease. *Pharmacotherapy.* 2015, 35 (1): 43-53.
20. Lahm S.A., Kombila M., Swanepoel R. et al. Morbidity and mortality of wild animals in relation to outbreaks of Ebola haemorrhagic fever in Gabon, 1994-2003. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2007, 101: 64-78.
21. Leroy E.M., Rouquet P., Formenty P. Multiple Ebola virus transmission events and rapid decline of Central African wildlife. *Science.* 2004, 303: 387-390.
22. 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. *Vect. Born. Zoon. Dis.* 2009, 9 (6): 723-728.
23. Michak J.H., Bressler D.S., Rossi C.A. Short report: Lack of virus replication in arthropods after intrathoracic inoculation of Ebola Reston virus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1996, 55 (1): 89-90.
  24. Olival K.J., Hayman D.T. Filoviruses in bats: Current knowledge and future directions. *Viruses.* 2014, 6: 1759-1788.
  25. Outbreaks Chronology: Ebola Virus Disease. URL <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/history/chronology.html> (дата обращения —20.12.2015).
  26. Pourrut X., Souris M., Towner J.S. et al. Large serological survey showing co circulation of Ebola and Marburg viruses in gabonese bat populations and a high seroprevalence of both viruses in *Rousettus aegyptiacus*. *BMC Infect. Dis.* 2009, 9: 159-165.
  27. Prescott J., Bushmaker N., Fischer R. et al. Postmortem stability of Ebola virus. *Emerg. Infect. Dis.* 2015, 21 (5): 58-65.
  28. Reiter P., Turell M., Coleman R. et al. Field investigations of an outbreak of Ebola hemorrhagic fever, Kikwit, Democratic Republic of the Congo: Arthropod studies. *J. Infect. Dis.* 1999, 179: 148-154.
  29. Schumann M., Gantke T., Muhlberger E. Ebola virus VP35 antagonizes PKR activity through its C-terminal interferon inhibitory domain. *J. Virol.* 2009, 83: 8993-8997.
  30. Simmons G., Wool-Lewis R. J., Baribaud F. et al. Ebola virus glycoproteins induce global surface protein down-modulation and loss of cell adherence. *J. Virol.* 2002, 76: 2518-2528.
  31. Surean P. Infections a virus Marburg et Ebola / Inst. Pasteur — Cours de Microbiologie Systematique (virologie) 1982-83. Bangui, 1983, p. 85-94.
  32. Virus taxonomy: The classification and nomenclature of viruses. The seventh report of the international committee on taxonomy of viruses. van Regenmortel M.H.V. et al. (ed.). Academic Press, San Diego, 2000.
  33. Virus taxonomy: The classification and nomenclature of viruses. Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses. King A.M.Q. et al. (ed.). Elsevier, Amsterdam, 2012.
  34. Wahl-Jensen V., Kurz S. K., Hazelton P. R. et al. Role of Ebola virus secreted glycoproteins and virus-like particles in activation of human macrophages. *J. Virol.* 2005, 79: 2413-2419.
  35. Weik M., Modrof J., Klenk H. D. et al. Ebola virus VP30-mediated transcription is regulated by RNA secondary structure formation. *J. Virol.* 2002, 76: 8532-8539.
  36. Westwood J.C.N. The hazard from dangerous exotic diseases. McMillan Press, 1980.
  37. 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: 1481-1495.
  38. Yuan J., Zhang Y., Li J. et al. Serological evidence of ebolavirus infection in bats, China. *J. Virol.* 2012, 9: 236-245.

*Поступила 20.01.16*

Контактная информация: Маркин Владимир Александрович, д.м.н.,  
141306, Сергиев Посад-6, ул. Октябрьская, 2