

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

© Коллектив авторов, 2012

А.Е. ПЛАТОНОВ<sup>1</sup>, В.В. МАЛЕЕВ<sup>1</sup>, И.В. САННИКОВА<sup>2</sup>,  
В.Д. ПАСЕЧНИКОВ<sup>2</sup>, Л.С. КАРАНЬ<sup>1</sup>, О.В. ПЛАТОНОВА<sup>1</sup>, А.Н. КУЛИЧЕНКО<sup>3</sup>КРЫМСКАЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА В ЕВРАЗИИ В XXI ВЕКЕ:  
ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ<sup>1</sup>Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва;<sup>2</sup>Ставропольская государственная медицинская академия Минздрава России;<sup>3</sup>Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора

В обзоре рассмотрены вопросы патогенеза и лечения Крымской геморрагической лихорадки (КГЛ). Антивирусные механизмы защиты клеток включают «цитоплазматические сенсоры» (белки, распознающие вирусную РНК), интерфероны и интерферон-стимулируемые гены и белки. У некоторых лиц по неясным причинам вирус Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ) преодолевает эту защиту, размножаясь в дендритных, эндотелиальных и эпителиальных клетках. В экспериментальных условиях точечное «выключение» рецепции интерферонов, проведения интерферон-зависимых внутриклеточных сигналов или реализации интерферон-зависимых реакций приводит к неконтролируемому размножению вируса ККГЛ. В клинических условиях высокая концентрация вируса ККГЛ в крови больного является однозначным признаком и, вероятно, причиной тяжелого течения заболевания. Повреждение эндотелия сосудов, вызываемое непосредственно вирусом или гиперактивированными клетками крови, приводит в тяжелых случаях к развитию ДВС-синдрома, полиорганной недостаточности и смерти. На основе оригинальных публикаций и их мета-анализа рассмотрена эффективность антивирусного препарата рибавирина при лечении КГЛ. Несмотря на определенные сомнения, вызванные отсутствием убедительных данных рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний, использование рибавирина на ранних этапах заболевания остается пока единственной возможностью для этиотропной терапии КГЛ. Предполагается, что в качестве лекарств следующего поколения могут быть использованы специфические «малые интерферирующие РНК» или препараты для «антивирусной терапии широкого спектра».

**Ключевые слова:** Крымская геморрагическая лихорадка, вирус Крымской-Конго геморрагической лихорадки, Евразия, патогенез, лечение.

А.Е. PLATONOV,<sup>1</sup> V.V. MALEEV,<sup>1</sup> I.V. SANNIKOVA,<sup>2</sup> V.D. PASECHNIKOV,<sup>2</sup> L.S. KARAN,<sup>1</sup> O.V. PLATONOVA,<sup>1</sup>  
A.N. KULICHENKO<sup>3</sup>CRIMEAN-CONGO HEMORRHAGIC FEVER IN EURASIA IN XXI CENTURY:  
PATHOGENESIS AND TREATMENT<sup>1</sup>Central Research Institute of Epidemiology, Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Welfare, Moscow;<sup>2</sup>State Medical Academy, Stavropol, Ministry of Health of Russia;<sup>3</sup>Anti-Plague Institute, Stavropol, Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Welfare

The review considers the pathogenesis and treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF). Antiviral cellular defense mechanisms include «cytoplasmic sensors» (proteins recognizing viral RNA), interferons, and interferon-stimulated genes and proteins. In some individuals CCHF virus may for unclear reasons overcome this defense and multiply in dendritic, endothelial and epithelial cells. In an experiment, if the interferon reception, or conducting of intracellular interferon-dependent signals, or interferon-related reaction are interrupted, so the propagation of CCHF virus cannot be controlled. In a clinical setting, the high concentration of CCHF virus in a patient's blood is an unequivocal sign and, possibly, a cause of disease severity. Endothelium is damaged either by the virus itself or by hyperactivated blood cells that in severe cases leads to disseminated intravascular coagulation, multiple organ failure and death. The efficacy of antiviral drug ribavirin for the treatment of CCHF is considered using both the original publications and their meta-analysis. Despite of numerous uncertainties caused by the absence of the convincing data of randomized placebo-controlled trials, the early use of ribavirin is still the only option for etiotropic therapy of CCHF. We look forward to developing novel drugs based on specific small interfering RNAs or broad-spectrum antiviral therapeutics.

**Key words:** Crimean-Congo hemorrhagic fever, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Eurasia, pathogenesis, treatment.

Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ) – зоонозная природно-очаговая инфекционная болезнь (код по МКБ-10 A98.0), вызываемая вирусом Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ).

Вопросы вирусологии, эпидемиологии и профилактики, клиники и диагностики КГЛ были рассмотрены в наших предыдущих статьях [1, 2]. Показано, что в XXI веке активизировались старые и появились новые природные очаги КГЛ в Евразии, существенно возросла заболеваемость. В этой ситуации особое значение приобретает оптимизация лечения КГЛ, разработка и внедрение новых терапевтических средств, основанных на фундаментальных исследованиях и глубоком понимании патогенеза этой тяжелой инфекции. В этом сообщении обсуждаются молекулярные и клеточные механизмы, лежащие в основе клинических проявлений КГЛ, и перспективы патогенетической и этиотропной терапии геморрагических лихорадок. Поскольку результаты исследований, проведенных в России, хорошо известны читателю и доступны из других источников, в обзоре особое внимание уделено анализу англоязычной литературы.

### Патогенез КГЛ

Первой фазой патогенетического процесса является проникновение вируса в кровь. Рецепторы, через которые вирус ККГЛ связывается с клетками, и механизмы его интернализации неясны. Возможно, клеточным рецептором является нуклеолин, экспрессирующийся на поверхности макрофагов, эндотелиальных клеток, гепатоцитов и взаимодействующий с Gc, гликопротеином вируса ККГЛ [3, 4]. Показано, что повреждение цитоскелета и/или ингибирование клатрин-зависимого эндоцитоза значительно снижает эффективность инфицирования тканевых клеток вирусом ККГЛ *in vitro* [5, 6]. Последующее размножение вируса ККГЛ происходит в цитоплазме гепатоцитов, эндотелиальных и эпителиальных клеток, а также в дендритных клетках моноцитарного происхождения, но не в самих клетках крови [7–9].

Поскольку характерными клиническими проявлениями КГЛ являются геморрагии и повышение проницаемости сосудов, логично, отчасти по аналогии с другими геморрагическими лихорадками, предположить, что при КГЛ имеет место гиперактивация и повреждение эндотелиальных клеток [10]. В пользу данной гипотезы свидетельствует то, что при КГЛ сывороточные концентрации таких макромолекул, как фактор роста васкулярного эндотелия (VEGF), растворимые молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1, растворимые селектины, фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF), растворимый рецептор урениноподобного активатора плазминогена suPAR и т. п. значимо отличны от нормальных

[11–13]. Теоретически возможны два механизма действия вируса: 1) непосредственно на клетки эндотелия; 2) опосредованно путем активации лейкоцитов, секретирующих провоспалительные цитокины (ФНО, IL-6, IL-10) и цитотоксические молекулы. В опытах *in vitro* реализуются оба способа, но их относительная значимость *in vivo* неясна [8, 9]. Вирус ККГЛ способен также, размножаясь в культуре клеток гепатоцитов, индуцировать явление «стресса эндоплазматического ретикулума» и тем самым активировать «внутренний», митохондриально-зависимый путь апоптоза, чему в клинических условиях соответствовало бы поражение печени [7]. Апоптоз играет двойную и противоречивую роль в патогенезе вирусных инфекций. В культуре клеток альвеолярного эпителия человека A549 заражение вирусом ККГЛ через 48–72 ч приводит к апоптозу, опосредованному активацией каспазы-3 (цистеин-аспартат-специфической протеазы). При этом размножение вируса к 48-му часу почти на порядок слабее, чем в клетках, лишенных каспазы-3, или в клетках, в которых апоптоз, зависящий от каспазы-3, ингибирован. Характерно, что при этом активация каспазы-3 приводит к расщеплению нуклеопротеина по сайту DEVD, присутствующему во всех известных штаммах вируса ККГЛ [14]. В этом смысле апоптоз играет роль защитного механизма, ограничивающего распространение инфекции. С другой стороны, массовая гибель клеток и деструкция тканей являются элементом патологического процесса и наблюдаются, например, при летальных заболеваниях геморрагической лихорадкой Эбола [10]. Не исключено, что зараженные вирусом ККГЛ клетки уничтожаются также цитотоксическими лимфоцитами или натуральными киллерами по механизму антителозависимой клеточной цитотоксичности, поскольку моноклональные антитела к Gp, гликопротеину оболочки вируса ККГЛ, не нейтрализуют вирус в культуре, но защищают мышей от летальной дозы вируса ККГЛ [15].

Размножение вируса в клетке ограничивается комплексом интерферон-зависимых механизмов. С другой стороны, многие высоковирулентные вирусы приобрели способность частично или полностью препятствовать действию этих механизмов [16, 17]. Вирусные двухцепочечные РНК и трифосфорилированная одноцепочечная РНК распознаются в инфицированной клетке цитоплазматическими сенсорами – RIG-I-подобными геликазами (собственно RIG-I и MDA-5), что приводит к фосфорилированию интерферон-регулирующего фактора 3 (IRF-3). IRF-3 транспортируется в ядро клетки и во взаимодействии с другими факторами (киназой PKR, зависимой от двухцепочечной РНК, и транскрипционным фактором NF-κB) включает синтез интерферонов. Эта «первая волна» интерферонов активирует интерферон-регулирующий фактор 7 (IRF-7), стимулирующий выброс более

мощной и разнообразной «второй волны» интерферонов [18].

Показано, что интерфероны типа I (ИФН- $\alpha$ , более 13 субтипов, и ИФН- $\beta$ , единственный субтип) ингибируют репликацию вируса ККГЛ *in vitro*, если добавляются к культуре клеток до или одновременно с заражением вирусом. В исследовании [19] было сопоставлено действие Роферона А (рекомбинантного интерферона субтипа  $\alpha$ -2a), Интрона А (рекомбинантного интерферона субтипа  $\alpha$ -2b) и Мультиферона (смеси естественных ИФН- $\alpha$  различных субтипов). Все эти агенты, добавленные в концентрации от 10 до 1000 Ед/мл к культуре клеток человеческого альвеолярного эпителия A549 за 24 ч до заражения вирусом ККГЛ, дозозависимо угнетают его репликацию, причем эффект Мультиферона на порядок выше, чем эффект Роферона А или Интрона А. Максимальный эффект достигался при концентрации Мультиферона 1000 Ед/мл: число копий вируса ККГЛ в супернатанте после 48 ч культивирования было приблизительно на 1000 раз ниже, чем без добавления интерферона.

Напротив, репликация вируса ККГЛ в клетках существенно замедляет выработку ими собственных интерферонов и делает клетки менее чувствительными к ИФН- $\alpha$ , добавляемому извне [20].

Интерфероны типа I и II (ИФН- $\gamma$ ), находящиеся внеклеточно, связываются с клетками млекопитающих через специфические рецепторы, которые соответственно называются интерферон-рецепторы типа I и II [21]. Показано, что у взрослых мышей, генетически лишенных интерферон-рецепторов типа I (IFNAR<sup>-/-</sup> линия мышей), через 42–70 ч после интраперитонеального введения вируса ККГЛ (от 10 до 10<sup>6</sup> вирусных единиц) развиваются выраженные патологические процессы, приводящие к гибели на 2–4-е сутки [22]. При этом вирусная нагрузка достигает 10<sup>8</sup> копий генома вируса ККГЛ на мл крови и 10<sup>11</sup> копий на г тканей (печени, селезенки, почек); наблюдаются геморрагии в печени. У контрольных мышей вирусная нагрузка через 2 сут после заражения на 3–4 порядка ниже, на 3-и сутки и позже вирус не выявляется. Летальность, выраженные проявления инфекции и патоморфологические изменения органов отсутствуют [22].

Вслед за связыванием интерферонов с рецепторами активируются «янус-киназы» JAK-1 и TYK-2, фосфорилирующие «белки, преобразующие сигнал и активирующие транскрипцию» — STAT1 и STAT2, которые вместе с IRF-9 образуют комплексы ISGF-3. Комплексы перемещаются в ядро и связываются с промоторными участками генов, стимулируемых интерферонами (IFN-stimulated genes или ISG) [21]. Среди продуктов генов ISG известны протеинкиназа PKR, ГТФ-азы семейства Mx, 2',5'-олигоаденилат синтетаза (2',5'-OAS), виперин, РНК-специфическая аденозиндезаминаза (ADAR1), продукты генов ISG20 и ISG56. Предполагается, что в защите от вируса ККГЛ задействованы

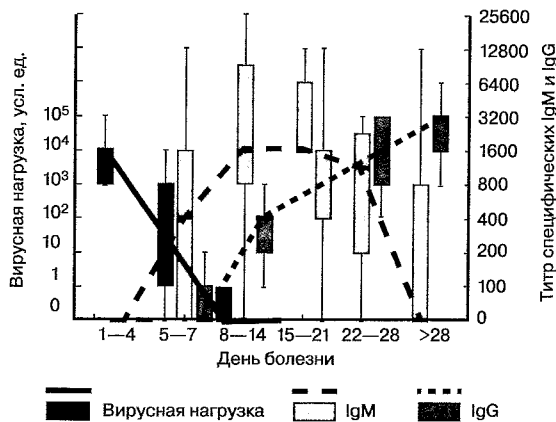
как минимум ГТФ-аза MxA, связывающаяся с нуклеопротеином, эндонуклеаза ISG20, расщепляющая одноцепочечную РНК, и PKR, включающая блокаду трансляции вирусной и клеточной мРНК. В свою очередь вирус ККГЛ уклоняется от атаки, минимизируя взаимодействие с MDA-5 и особенно с RIG-I, а также частично ингибируя активацию IRF-3, NF- $\kappa$ B и, возможно, механизм JAK-STAT [4, 18].

У мышей линии STAT129 белок STAT1 отсутствует. После интраперитонеального заражения взрослых мышей этой линии вирусом ККГЛ (от 10 до 1000 КОЕ) 100% животных погибали на 5-й день [23]. При этом симптомы и лабораторные показатели на 2–4-й день инфекции были сходны с таковыми у людей: лихорадка, видимая слабость, лейкопения, тромбоцитопения, повышение уровня АЛТ (в 10 раз выше нормы), резко повышенный уровень ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\beta$  и ИФН- $\gamma$  и провоспалительных цитокинов TNF, IL-6, IL-10, IL-1 $\beta$ , CCL2. Примечательно, что неврологические нарушения — атаксия, парезы, параличи — отсутствовали. Вирусная нагрузка в крови мышей STAT129 повышалась в среднем от 6х10<sup>6</sup> копий/мл в 1-й день до 7х10<sup>9</sup> копий/мл на 3-й день. Начиная со 2-го дня вирус в высоких концентрациях обнаруживался в печени, селезенке и легких, с 3-го дня — в меньших концентрациях также в тканях почек и мозга. В печени наблюдались множественные очаги гепатоцеллюлярного некроза, в селезенке — признаки гибели фолликулярных лимфоцитов; ткани легких, почек и мозга выглядели гистологически не измененными. У контрольных мышей вирусная нагрузка падала от 10<sup>3</sup> копий/мл в 1-й день до нуля на 2–3-й день; органы были не повреждены и вирус в них практически не выявлялся.

Терапия рибавирином (100 мг/кг/день), начатая через 1 или даже через 24 ч после заражения, предотвращала гибель всех мышей STAT129, которым было введено 10 КОЕ вируса ККГЛ. При введении 1000 КОЕ вируса ККГЛ терапия, начатая через 1 ч, приводила к излечению 60% мышей и существенно замедляла гибель оставшихся 40% [23]. Авторы полагают, что данная лабораторная модель соответствует ранней (до появления специфических IgM-антител) стадии КГЛ у человека и имеет явные преимущества перед моделью новорожденных мышей, у которых вирус накапливается в мозгу, вызывая гибель от неврологических нарушений.

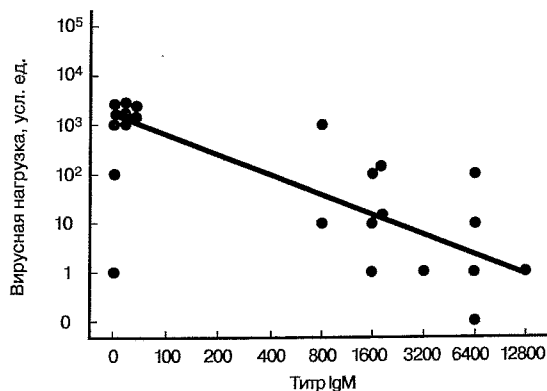
Подобные исследования, равно как и теоретические соображения, указывают, что концентрация вируса в крови может отражать и обуславливать тяжесть заболевания и прогноз развития КГЛ. В классических исследованиях А.М. Бутенко и М.П. Чумакова [24] вирус ККГЛ выделялся путем заражения новорожденных мышей из образцов крови 7 больных КГЛ в титре от 10<sup>4</sup> до 10<sup>6</sup> ЛД<sub>50</sub>/мл в 1–4-й день заболевания и из образцов крови 7 больных в титре от 10 до 10<sup>5</sup> (в среднем 500 ЛД<sub>50</sub>/мл) на 4–9-й день заболевания. После 12-го дня болезни вирус ККГЛ в крови не обна-

**Рис. 1. Кинетика вирусной нагрузки и титров специфических IgM- и IgG-антител в сыворотке крови больных КГЛ**



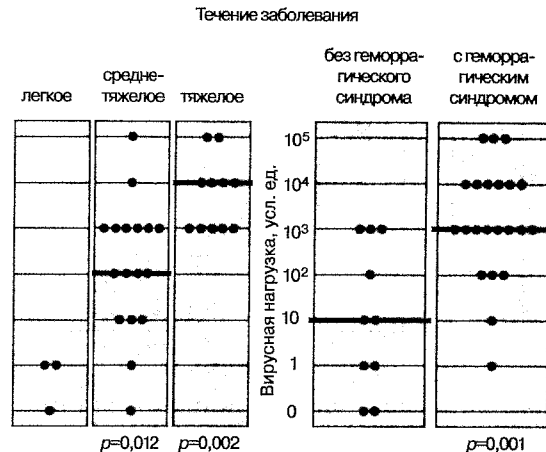
1 усл. ед. приблизительно равна  $3 \cdot 10^3$  копий генома ККГЛ в мл. Данные на рис. 1 и 4 представлены в виде «ящичков с усами», где жирная центральная линия указывает медианное значение, «ящички» – интерквартильный интервал, а «усы» тянутся к минимальному и максимальному значению.

**Рис. 2. Обратная корреляционная связь вирусной нагрузки (Y) и титра специфических IgM-антител (X) в сыворотке крови больных КГЛ**



Каждая точка соответствует одному образцу сыворотки. Связь Y и X аппроксимируется формулой  $\text{Log}_{10}(Y \cdot 10) = 4,2 - 0,4 \cdot \text{Log}_2(X/50)$ , иллюстрируемой на рисунке в виде прямой наклонной линии; коэффициент корреляции равен 0,74,  $p < 0,001$ .  $Y = 4,2$  при значениях  $X = 0$  (значения  $\text{Log}_2(X/50)$  заменяются на 0). 1 усл. ед. приблизительно равна  $3 \cdot 10^3$  копий генома ККГЛ в мл.

**Рис. 3. Вирусная нагрузка в образцах сыворотки крови, взятых в первую неделю заболевания КГЛ, в зависимости от тяжести течения (три левые панели) и клинической формы болезни (две правые панели)**



1 усл. ед. приблизительно равна  $3 \cdot 10^3$  копий генома ККГЛ в мл. Каждая точка соответствует одному образцу сыворотки. Медианное значение на каждой панели показано жирным черным отрезком. Указана величина p, уровень статистической достоверности различия с более легким состоянием (по критерию Манна—Уитни).

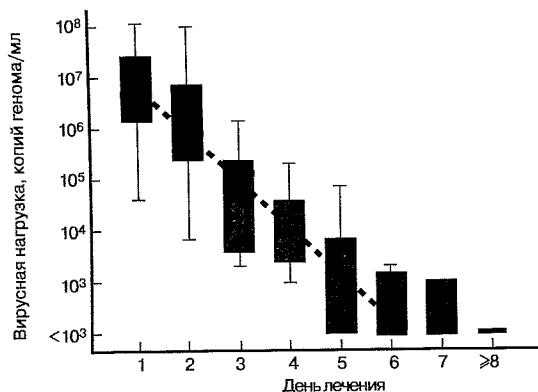
руживался. По данным изучения 19 ростовских и болгарских больных в 1968 г., титр вируса ККГЛ в крови варьировал от  $3 \times 10^3$  до  $3 \times 10^6$  ЛД<sub>50</sub>/мл (в среднем  $10^5$  ЛД<sub>50</sub>/мл) на первой неделе заболевания. У 12 больных из Средней Азии вирусная нагрузка была чуть выше: в среднем  $6 \times 10^5$  ЛД<sub>50</sub>/мл, диапазон – от  $10^4$  до  $6 \times 10^7$  [25].

Нами в 2002 г. впервые была предпринята попытка оценить вирусную нагрузку в крови больных КГЛ методом ПЦР [26]. 51 образец сыворотки крови от 34 больных с верифицированным диагнозом КГЛ в Ставропольском крае был изучен в десятикратных серийных разведениях (от неразведенной до разведенной в 1 000 000 раз). Величина

вирусной нагрузки в усл. ед. принималась равной величине последнего ПЦР-положительного разведения. С учетом чувствительности лабораторной методики 1 усл. ед. соответствовала приблизительно  $3 \times 10^3$  копий генома вируса ККГЛ на мл. Вирусная нагрузка была максимальной (в среднем  $3 \times 10^7$  копий/мл) в первые 4 дня болезни, уменьшалась по мере появления специфических IgM антител к концу 1-й недели, на 3-й неделе заболевания титр IgM достигал максимума, а РНК вируса ККГЛ более не выявлялась (рис. 1). Анализ показал сильную обратную корреляционную связь между вирусной нагрузкой и титром специфических IgM (рис. 2). В 1-ю неделю заболевания вирусная нагрузка была на 2 порядка выше у больных со среднетяжелым течением болезни, чем у больных с легким течением. У больных с тяжелым течением вирусная нагрузка была максимальной – от  $3 \times 10^6$  до  $3 \times 10^8$  копий/мл, то есть в среднем в 100 раз больше, чем у больных со среднетяжелым течением КГЛ (рис. 3). Вирусная нагрузка также была существенно выше у больных с геморрагическим синдромом по сравнению с больными, у которых он не развивался (см. рис. 3).

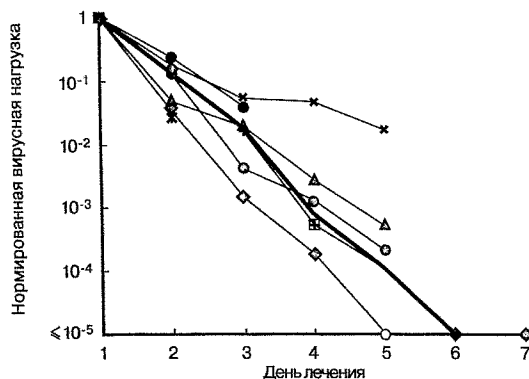
В 2003 г. кинетика вирусной нагрузки в крови больных КГЛ была изучена более детально с помощью количественной ПЦР в режиме реального времени [2]. В исследование было включено 80 проб сыворотки от 21 больного КГЛ из Ставропольского края. Больные были госпитализированы на 1–6-й день заболевания (в среднем на 3-й день). Вирусную нагрузку определяли у каждого больного ежедневно. Она была максимальной в 1-й день госпитализации, составляя в среднем (медианное значение)  $4,8 \times 10^6$  копий/мл сыворотки, при этом минимальное значение равнялось 4000 копий/мл, а макси-

Рис. 4. Средняя кинетика вирусной нагрузки в крови группы больных КГЛ (21 человек)



Измерения количества копий генома ККГЛ выполнены методом ПЦР в режиме реального времени; предел детекции методики составляет около 1000 копий/мл. Жирная штриховая линия — аппроксимация экспоненциального процесса уменьшения РНК вируса ККГЛ в сыворотке крови в ходе лечения по формуле  $\text{Log}_{10}(Y) = 7,67 - 0,90 \cdot \text{Log}_{10}(X)$ , где Y — число копий вируса ККГЛ в мл, а X — день лечения. Коэффициент корреляции равен 0,995;  $p < 0,001$ .

Рис. 5. Кинетика вирусной нагрузки в сыворотке крови отдельных больных КГЛ (8 человек)



Каждому больному присвоен свой тип маркера. Индивидуальные значения вирусной нагрузки для каждого больного в каждый из дней лечения нормированы (поделены на максимальное значение вирусной нагрузки, наблюдавшееся у этого больного в 1-й день лечения) и соединены тонкими линиями. Жирная линия соединяет медианные значения в данной группе больных в каждый из дней лечения.

мальное достигало  $1,1 \times 10^8$  копий/мл. В процессе лечения последовательно снижались как величина средней вирусной нагрузки (рис. 4), так и значения вирусной нагрузки у отдельных больных (представительные кривые приведены на рис. 5). Данный факт показал, что при благоприятном исходе заболевания размножение вируса ККГЛ в крови происходит в основном в инкубационном периоде и на ранней стадии заболевания. Кинетика снижения в среднем была экспоненциальной, время полувыведения равнялось 8,0 ч, что соответствовало снижению в 8,0 раз за сутки. Вследствие этого через неделю лечения у большинства больных РНК вирус ККГЛ в крови более не выявлялся, заболевание закончилось выздоровлением [26, 27].

Документированная в наших исследованиях генетическими методами высочайшая вирусная нагрузка в крови ряда больных КГЛ, не наблюдающаяся при большинстве вирусных инфекций, в частности других арбовирусных лихорадках и геморрагической лихорадке с почечным синдромом [28], исчерпывающе объясняет высокую контагиозность КГЛ при прямом контакте с инфицированным материалом и опасность внутрибольничного инфицирования медицинских работников вирусом ККГЛ.

Зарубежные клинические исследования также свидетельствуют о высокой вирусной нагрузке в крови больных КГЛ и ее патогенетическом значении. По данным турецких исследователей, вирусная нагрузка при поступлении [на 2–10-й день болезни (в среднем на 5–6-й)] составляла от  $10^3$  до  $10^9$  копий/мл плазмы (в среднем  $4 \times 10^6$  копий/мл) в группе из 27 выздоровевших больных, но среди 9 умерших пациентов была в 90% случаев от  $10^9$  до  $10^{10}$  копий/мл. После госпитализации вирусная нагрузка снижалась приблизительно экспоненциально, к 5-му дню лечения в среднем до 10 копий/мл у выздоровевших больных и до  $10^4$  копий/мл при летальных исходах [29].

Вирусная нагрузка выше  $10^9$  копий/мл была статистически значимо связана с такими клиническими и лабораторными проявлениями крайне тяжелого течения болезни, как сопорозное состояние, кровотечения и кровоизлияния (особенно экхимозы), тромбоцитопения (менее  $20 \times 10^9$  тромбоцитов/л) и другие признаки ДВС-синдрома на стадии гипокоагуляции, повышенный уровень АЛТ ( $> 700$  Ед/л) и АСТ ( $> 900$  Ед/л) [29].

В работе [30] также было показано, что вирусная нагрузка варьирует от  $10^5$  до  $10^9$  копий/мл при поступлении и затем снижается экспоненциально по мере появления в крови специфических IgM- и IgG-антител. После 11–13-го дня болезни (7–12-го дня лечения) РНК вируса ККГЛ в крови не выявлялась. Из 21 изученных больных 17 было из ЮАР, 3 — из Ирана, 1 — из Пакистана.

Исследование 42 больных КГЛ из Косово (2001–2007 гг.) [31] показало, что вирусная нагрузка была максимальной в группе из 10 умерших пациентов (медиана —  $3 \times 10^9$  копий/мл сыворотки крови, диапазон — от  $6 \times 10^7$  до  $10^{10}$  копий/мл), средней в группе из 15 пациентов с тяжелым течением болезни (медиана —  $6 \times 10^7$ , диапазон — от  $3 \times 10^4$  до  $9 \times 10^8$  копий/мл) и минимальной в группе из 17 пациентов со среднетяжелым течением (медиана —  $2 \times 10^5$ , диапазон — от 0 до  $6 \times 10^7$  копий/мл). При этом вирусная нагрузка была выше  $10^9$  копий/мл у 8 из 10 умерших больных и ниже этого значения у всех выздоровевших. Измерения производили однократно для каждого пациента на 2–12-й день болезни (в среднем на 5–6-й день). Вирусная нагрузка отрицательно коррелировала с уровнями специфических IgM и IgG в крови больных (коэффициент корреляции Спирмена =  $-0,37$ ).

Таким образом, зарубежные исследования подтвердили наши результаты не только качественно, но и количественно. Принципиально важно, что,

как показывает сопоставление публикаций [26, 27, 29–31], сходные величины вирусной нагрузки у больных КГЛ наблюдаются в различных эпидемиологических условиях, при разных подходах к терапии и, вероятно, вне зависимости от генотипа вируса ККГЛ, вызвавшего заболевание. Однако патогенетическая роль высокой концентрации вируса ККГЛ в крови и других тканях должна быть опосредована иными биохимическими и цитологическими механизмами, отвечающими за повреждение клеток и органов-мишеней. В первую очередь в качестве таких эффекторов патогенеза рассматривались известные маркеры и медиаторы воспалительного процесса – цитокины.

Уровни ФНО- $\alpha$ , IL-10, ИФН- $\gamma$  в крови больных коррелируют с вирусной нагрузкой (коэффициенты корреляции в диапазоне 0,3–0,6) и между собой (коэффициенты корреляции в диапазоне 0,3–0,8). У пациентов с тяжелым течением болезни они выше, чем у больных со среднетяжелым течением, но эти различия находятся на границах достоверности. Концентрации ФНО- $\alpha$ , IL-10 и ИФН- $\gamma$  достоверно выше у умерших больных КГЛ по сравнению с выздоровевшими (приведены медианные значения, в скобках – диапазон): ФНО- $\alpha$  – 22 пг/мл (7–43) и 2,6 пг/мл (0–38); IL-10 – 220 пг/мл (42–490) и 41 пг/мл (1–210); ИФН- $\gamma$  – 28 пг/мл (6–490) и 9 пг/мл (0–91). Концентрация IL-12 не зависела от тяжести и исхода болезни и равнялась в среднем 26 пг/мл (диапазон от 0 до 155), то есть была ниже, чем у здоровых доноров. Вычисления проведены нами по табл. 1 из работы А. Saksida и соавт. [31], все обсуждаемые эффекты и отличия статистически значимы. Эти данные указывают на разбалансировку цитокиновой системы, возможно обусловленную высокой вирусной нагрузкой: секреция провоспалительных медиаторов ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  может приводить к повреждению органов и тканей, в то время как высокий уровень регуляторного противовоспалительного цитокина IL-10 и низкий уровень IL-12 (индуктора клеточного иммунитета) могут свидетельствовать о нарушении иммунного ответа, что способствует дальнейшему размножению вируса КГЛ.

Согласно исследованиям, проведенным в Турции, в 1-ю неделю лечения в группе умерших пациентов по сравнению с группой выживших была выше концентрация ФНО- $\alpha$  (10–75 и 4–41 пг/мл соответственно) и IL-6 (120–500 и 3–180 пг/мл соответственно). Уровень IL-10 не различался между группами и находился в диапазоне от 1 до 270 пг/мл [32].

В России концентрация цитокинов была изучена в динамике в 1-ю неделю у 38 больных КГЛ с благоприятным исходом заболевания. Отдельно были рассмотрены группы с тяжелым и среднетяжелым течением болезни, с геморрагическим синдромом и без него [33]. Уровень ФНО- $\alpha$  при КГЛ был в 4–5 раз выше нормы, уровень IL-2 – в 8–10 раз, а уровень противовоспалительного IL-4 – в 12–17 раз. Все эти показатели практически не зависели от клинического варианта заболевания. Напротив, концентрации IL-6 и IL-1 $\beta$  не только превыша-

ли норму в 5–15 раз, но и отражали особенности заболевания: IL-6 был в 2 раза выше при тяжелом течении болезни по сравнению со среднетяжелым; IL-1 $\beta$  был в 2–3 раза выше при КГЛ с геморрагическим синдромом и/или с тяжелым течением. В целом повышенные концентрации провоспалительных цитокинов не являются чем-то специфическим для КГЛ, но отражают развитие синдрома системного воспалительного ответа, характерного для многих вирусных и бактериальных заболеваний. Влияние системы цитокинов на тропизм вирусов на клеточном, органном и видовом уровне привлекает в последнее время повышенное внимание исследователей [34], но причины, по которым вирус ККГЛ вызывает не только лихорадку, но и повреждение стенок сосудов и другие гематологические нарушения, окончательно не ясны, что затрудняет эффективное лечение заболевания.

### Лечение КГЛ

Патогенетическая терапия включает дезинтоксикационные, сердечно-сосудистые, противовоспалительные средства; при необходимости и под контролем показателей гемостаза – переливание донорской крови, плазмы, тромбоцитарной и/или эритроцитарной массы, кровезамещающих жидкостей с целью коррекции гемодинамических и гематологических расстройств и предотвращения профузных кровотечений [35–37].

В комплексной терапии КГЛ возможности этиотропного лечения крайне ограничены. Не получили развития попытки пассивной иммунотерапии КГЛ сывороткой крови иммунизированных лошадей или переболевших пациентов; терапия КГЛ специфическими поли- или моноклональными антителами не разработана [35, 38, 39]. Нет данных о клинической эффективности при КГЛ интерферонов или стимуляторов интерферонов, а также биоактивных молекул, регулирующих интерферон-зависимые реакции. Следует иметь в виду, что провоспалительный эффект ИФН- $\alpha$  может осложнить течение заболевания в активной фазе. Возможно, его рациональнее использовать для профилактики КГЛ или на самых ранних стадиях инфекции [19].

Такие элементы патогенеза КГЛ и других геморрагических лихорадок, как ДВС-синдром, гиперактивация эндотелия, дисрегуляция выработки цитокинов являются также важными элементами эндотоксического (септического) шока [10], патогенез которого при бактериальных инфекциях, в частности при фульминантной менингококкемии, хорошо изучен [40]. Поскольку летальность при эндотоксическом шоке является серьезнейшей проблемой и для развитых стран, ведущих интенсивные исследования в этой области, можно надеяться, что высокотехнологичные разработки методик и препаратов для борьбы с эндотоксическим шоком удастся впоследствии применить и при терапии КГЛ.

Активно обсуждается и достаточно широко исследуется возможность использования рибави-

рина – синтетического пуринового нуклеозида, выпускающегося как медицинский препарат под несколькими торговыми марками. В настоящее время рибавирин (в сочетании с другими препаратами) рекомендован FDA (U.S. Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov>) только для лечения хронического гепатита С. Имеются публикации по применению рибавирина для терапии лихорадки Ласса, ГЛПС, вызванной вирусом Хантаан, респираторно-синцитиальной инфекции, ТОРС и др. Применение рибавирина для этиотропной терапии КГЛ основано на его доказанной антивирусной активности *in vitro* и *in vivo* (в опытах на мышцах и в культуре клеток) [23, 41]. Рибавирин, после его внутриклеточного фосфорилирования, препятствует кэпированию и элонгации вирусной мРНК и ингибирует синтез рибонуклеопротеина [42]. С учетом фармакокинетики рибавирина при КГЛ рекомендована следующая схема: 30 мг/кг (орально) – начальная доза, 15 мг/кг каждые 6 ч в течение 4 дней, затем 7,5 мг/кг каждые 8 ч в течение 6 дней. При внутривенном введении использовалась схема: 17 мг/кг – начальная доза, 17 мг/кг каждые 6 ч в течение 4 дней, затем 8 мг/кг каждые 8 ч в течение 6 дней [43]. Противопоказания и возможные побочные действия препарата, включая тератогенный и эмбриотоксический эффекты, известны и должны учитываться при назначении [44, 45]. В Турции в 2004–2007 гг. 383 больных КГЛ были пролечены рибавирином, хотя масштаб применения его в целом снижался: в 2004 г. препарат получали 68% больных, в 2007 г. – только 12% [46].

Мета-анализ результатов 20 наиболее квалифицированных клинических исследований в Иране, Турции и Пакистане проведен в работе [47]. Во всех исследованиях, кроме одного [43], рибавирин применяли орально, в 10 исследованиях – в дозировке и по схеме ВОЗ, в остальных – по модифицированным схемам. В 12 исследованиях, включающих в сумме 955 больных, было зарегистрировано статистически значимое снижение летальности (на 44% от летальности в группах, не получавших рибавирин). Снижение можно было выявить только с помощью мета-анализа, поскольку по отдельности лишь в 3 публикациях [48–50] сообщается о статистически значимом влиянии препарата на летальность. Побочные эффекты рибавирина (анемия, тошнота, слабость и т.п.) наблюдались в большинстве исследований, но неизменно рассматривались как незначительные и не требующие прерывания лечения. Сокращения общей продолжительности лечения в результате применения рибавирина не выявлено. Хотя некоторые авторы полагают, что раннее (не позднее 5-го дня болезни) начало терапии рибавирином было бы более эффективным [50–52], мета-анализ имеющихся данных пока не подтверждает это предположение.

Используя методологию GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [53], авторы мета-анализа приходят к выводу, что имеющиеся свидетельства в пользу применения рибавирина должны быть расценены как «очень слабые». Более поздние проспективные

исследования в Турции также не обнаружили влияния рибавирина на летальность, длительность госпитализации, вирусную нагрузку в крови больных КГЛ, восстановление количества тромбоцитов и лейкоцитов, нормализацию уровня АЛТ и АСТ [45, 54, 55]. Тем не менее, в ряде стран с высокой заболеваемостью КГЛ (Турция, Иран, Китай) врачи, опираясь на рекомендации ВОЗ, широко используют рибавирин и считают эту эмпирическую терапию КГЛ полезной для пациентов [39]. В этой ситуации некоторые специалисты по медицинской этике утверждают, что «было бы бесспорно неэтичным проводить рандомизированные плацебо-контролируемые исследования эффективности рибавирина для лечения этого жизнеугрожающего заболевания» [56], другие же исследователи настаивают на скорейшем проведении таких испытаний [45].

По данным исследования, проведенного в Астраханской области [57], включение рибавирина в комплексную терапию положительно влияет на течение КГЛ: сокращается продолжительность лихорадки и симптомов интоксикации, уменьшается интенсивность и длительность геморрагического синдрома. Следует отметить, что в этом исследовании как в группе больных, леченных рибавирином, так и в контрольной группе преобладали больные со среднетяжелым течением болезни, летальность отсутствовала. Наиболее систематически проанализированы результаты применения рибавирина для терапии КГЛ в Ставропольском крае [37]. Из 158 больных, получавших только базисную терапию (группа КГЛ-В), умерли 18 (летальность 11%). В случае применения рибавирина по разработанной ставропольскими специалистами схеме летальность составила лишь 1,5% (4 из 268 пациентов, объединенных в группу КГЛ-Р). Группы КГЛ-Р и КГЛ-В были сопоставимы по полу и возрасту больных и по срокам их госпитализации в инфекционный стационар. К сожалению, поскольку это исследование не являлось ни плацебо-контролируемым, ни двойным слепым, ни рандомизированным, его результаты могут подвергаться сомнению с позиций доказательной медицины. Отсутствие плацебо вряд ли является серьезным недостатком при изучении такого тяжелого заболевания, как КГЛ. То, что врачи знали, к какой группе относится больной, могло в некоторой степени повлиять на ведение и обследование больных, назначение лабораторных анализов, интерпретацию наблюдений. Принципиальной проблемой является отсутствие рандомизации. Около 85% больных, включенных в группу КГЛ-В, заболели в период от 1999 до 2002 г., когда летальность от КГЛ на Ставрополье составляла 8%. При этом не сформулированы критерии, по которым ряду тяжелых (впоследствии умерших) больных КГЛ, включенных в группу КГЛ-В в 2003–2008 гг., не назначали рибавирин. Все больные из группы КГЛ-Р лечились им в 2003–2008 гг. Поэтому допустимо объяснение, что снижение летальности после 2002 г. происходило по мере накопления опыта и повышения качества базис-



ной терапии КГЛ. Весьма вероятно и подтверждается данными, приведенными в работе [37], что в 2003–2008 гг., на фоне повышенной настороженности и улучшенной диагностики, в группу КГЛ-Р просто было включено больше больных с легким и среднетяжелым течением заболевания (90%) и без геморрагического синдрома (60%). В группе КГЛ-В эти величины составили соответственно 69 и 17%. Если сравнить летальность только по подгруппам больных с тяжелым течением болезни, она составит 14% в группе КГЛ-Р и 36% в группе КГЛ-В. Разница уже не столь высока и находится на границах статистической достоверности ( $p = 0,04$ , точный критерий Фишера). С другой стороны, возможно само увеличение доли больных КГЛ с легким и среднетяжелым течением заболевания и без геморрагического синдрома обусловлено широким применением рибавирина, начиная с 2003 г. В попытке преодолеть эту трудность авторы используют понятие «больные с предикторами летального исхода КГЛ», сформулированными ранее [37, 58]. Среди больных, леченных рибавирином, таких обнаруживается всего 8 человек. В результате летальность среди «больных с предикторами летального исхода КГЛ» не различается в группах КГЛ-Р и КГЛ-В, составляя около 50%. Следует признать, что хотя различие в летальности от КГЛ в 1999–2002 гг. и 2003–2008 гг. в Ставропольском крае весьма велико и статистически достоверно, его нельзя однозначно отнести к эффекту применения рибавирина.

Однако работа [37] содержит и другие важные наблюдения. 260 больных без «предикторов летального исхода КГЛ» из группы КГЛ-Р можно разбить на две приблизительно равные подгруппы: 142 пациента, которым рибавирин был назначен уже на 1–3-й день болезни, и 118 пациентов, у которых терапия рибавирином была начата в поздние сроки, от 4-го до 6-го дня болезни. Оказалось, что доля тяжелых форм заболевания, доля заболеваний с геморрагическим синдромом и доля пациентов с кровотечениями из внутренних органов были существенно ниже в подгруппе больных КГЛ, получавших терапию своевременно (рис. 6). Это явление, наблюдавшееся у больных, лечившихся в одни и те же годы (с 2003 по 2008 г.), позволяет высказать гипотезу, что раннее начало терапии рибавирином частично блокирует прогресс заболевания от среднетяжелого состояния без геморрагий к тяжелому, с геморрагическим синдромом. Изучение динамики концентраций лейкоцитов и тромбоцитов в крови показало, что они, вне зависимости от применения рибавирина, снижались до минимальных значений к 4–6-му дню болезни. Однако в группе больных, получавших рибавирин, восстановление нормального уровня лейкоцитов и тромбоцитов происходило существенно быстрее. Также в группе, получавшей рибавирин, наблюдалось лишь незначительное увеличение АЧТВ в начале болезни, проходящее к концу 1-й недели, а у больных КГЛ, получавших только базисную терапию, величина АЧТВ превосходила норму в

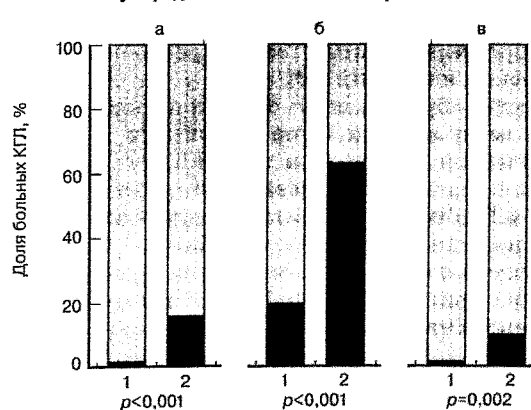
1,5–2 раза и нормализовалась не раньше 11-го дня болезни.

В целом анализ отечественного опыта позволяет присоединиться к мнению ряда российских и зарубежных специалистов: применение рибавирина в ранние сроки от начала заболевания может способствовать снижению числа тяжелых и, возможно, даже летальных форм КГЛ и является на настоящем этапе элементом оптимальной терапии КГЛ. Однако дискуссии последнего десятилетия показали, что стать общепринятым это мнение может только в том случае, если будет подтверждено результатами рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований.

Представляются перспективными, но находятся пока на самых начальных стадиях разработки методы «нового поколения» — специфическая терапия найровирусных инфекций, использующая феномен РНК-интерференции для блокирования синтеза нуклеопротеина, и «антивирусная терапия широкого спектра», провоцирующая апоптоз клеток, содержащих двухцепочечную вирусную РНК [59, 60].

В первом случае авторы синтезировали и испытывали так называемые «малые интерферирующие РНК» (siRNA), способные ингибировать размножение найровируса Хазара в культуре клеток альвеолярного эпителия человека A549. Наиболее эффективными оказались препараты siRNA, взаимодействующие с сегментом S, кодирующим нуклеопротеин: репликация вируса уменьшилась на 88–92%. Отобранные препараты siRNA в концентрации 100 нМ были не токсичны для клеток человека. При этом они проявляли выраженную антивирусную активность, если проникали в клетки в интервале от 3 сут до заражения вирусом до 1 сут после него. Была показана синергия двух

Рис. 6. Влияние срока начала терапии рибавирином на частоту определенных клинических проявлений КГЛ



1 – больные, которым рибавирин был назначен на 1–3-й день болезни; 2 – больные, которым рибавирин был назначен на 4–6-й день болезни. Черным показаны доля больных с тяжелым течением КГЛ (панель а), доля больных с геморрагическим синдромом (панель б) и доля больных с кровотечениями из внутренних органов (панель в). Доли больных со среднетяжелым или легким течением, или без геморрагического синдрома, или без кровотечений выделены на соответствующих панелях светлым.  $p$  — уровень достоверности различий между группами 1 и 2 (по точному критерию Фишера).



веществ с разными принципами действия — рибавирин и siRNA: эффект смеси препаратов был сильнее, чем сумма эффектов каждого из них в отдельности [59].

Авторы второй работы создали несколько химерных молекул, которые с одного конца имеют домен, отвечающий за распознавание вирусной двухцепочечной РНК (фрагмент зависимой от двухцепочечной РНК киназы PKR или РНК-азы RNaseL), а с другого конца — домен, активирующий апоптоз [фрагмент «фактора, активирующего апоптоз» (Araf-1), или домен «активированной смерти» (FADD)]. Получившиеся препараты, названные DRACO, проникали в культивируемые клетки и, как было показано для клеток различного происхождения (человеческих, обезьяньих, мышинных) и из различных органов (легких, печени, сердца, почек и т. д.), были для них сами по себе не токсичны. Однако, если те же самые клетки были инфицированы вирусом, препарат активировал апоптоз зараженных клеток. В результате вирус полностью элиминировался из культуры через несколько суток, а оставшиеся незараженными клетки продолжали успешно размножаться. Принципиально, что препарат DRACO был эффективен против 15 видов вирусов из различных семейств, имеющих различные структуры вириона и генома (одноцепочечная РНК положительной или отрицательной полярности, двухцепочечная РНК), распознающих различные рецепторы на поверхности клетки, размножающихся в цитоплазме или ядре, вызывающих заболевание человека или грызунов. В частности, препарат DRACO был эффективен в культуре клеток против таких имеющих высокое эпидемическое значение вирусов, как вирус гриппа H1N1 и вирус денге, а также, что интересно в контексте этого обзора, против буньявируса Гуама и аренавирусов. Более того, было показано, что DRACO защищает мышей от летальных доз вируса гриппа H1N1. Таким образом, препараты типа DRACO потенциально могут быть использованы для профилактики или терапии различных острых вирусных инфекций [60].

Таким образом, можно констатировать, что в XXI веке, отчасти из-за ухудшения эпидемиологической обстановки по КГЛ, исследования патогенеза этого заболевания и подходов к терапии КГЛ были резко интенсифицированы. Яснее стали механизмы взаимодействия вируса КГЛ с клетками в культуре, появляются перспективные лабораторные модели инфекции на иммунодефицитных животных. Ведутся активные испытания доступных противовирусных препаратов, регламентируется в виде методических документов комплекс мероприятий по патогенетической и восстановительной терапии. Все это позволяет надеяться на продолжение и усиление наметившейся тенденции к снижению летальности КГЛ. Особенно обнадеживающим выглядит развитие науки и биотехнологии, обещающее в недалеком будущем появление принципиально новых и эффективных противовирусных средств и методов терапии.

## Литература

1. Куличенко А.Н., Малеева О.В., Василенко Н.Ф., Бейер А.П., Санникова И.В., Пасечников В.Д. и др. Крымская геморрагическая лихорадка в Евразии в XXI веке: эпидемиологические аспекты. *Эпидемиол. и инфекц. болезни. Актуал. вопр.* 2012; (3): 42–53.
2. Платонов А.Е., Малеев В.В., Карань Л.С., Санникова И.В., Пасечников В.Д., Платонова О.В. и др. Крымская геморрагическая лихорадка в Евразии в XXI веке: клиника и диагностика. *Эпидемиол. и инфекц. болезни. Актуал. вопр.* 2012; (5): 45–54.
3. Xiao X., Feng Y., Zhu Z., Dimitrov D.S. Identification of a putative Crimean-Congo hemorrhagic fever virus entry factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011; 411(2): 253–258.
4. Walter C.T., Barr J.N. Recent advances in the molecular and cellular biology of bunyaviruses. *J. Gen. Virol.* 2011; 92(11): 2467–2484.
5. Simon M., Johansson C., Mirazimi A. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus entry and replication is clathrin-, pH- and cholesterol-dependent. *J. Gen. Virol.* 2009; 90(1): 210–215.
6. Simon M., Johansson C., Lundkvist A., Mirazimi A. Microtubule-dependent and microtubule-independent steps in Crimean-Congo hemorrhagic fever virus replication cycle. *Virology* 2009; 385(2): 313–322.
7. Rodrigues R., Paranhos-Baccala G., Vernet G., Peyrefitte C.N. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus-infected hepatocytes induce ER-stress and apoptosis crosstalk. *PLoS One* 2012; 7(1): e29712.
8. Connolly-Andersen A.M., Douagi I., Kraus A.A., Mirazimi A. Crimean Congo hemorrhagic fever virus infects human monocyte-derived dendritic cells. *Virology* 2009; 390(2): 157–162.
9. Connolly-Andersen A.M., Moll G., Andersson C. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus activates endothelial cells. *J. Virol.* 2011; 85(15): 7766–7774.
10. Feldmann H., Geisbert T.W. Ebola haemorrhagic fever. *Lancet* 2011; 377(9768): 849–862.
11. Ozturk B., Kusu F., Tutuncu E. et al. Evaluation of the association of serum levels of hyaluronic acid, sICAM-1, sVCAM-1, and VEGF-A with mortality and prognosis in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J. Clin. Virol.* 2010; 47(2): 115–119.
12. Bodur H., Akinci E., Onguru P. et al. Evidence of vascular endothelial damage in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int. J. Infect. Dis.* 2010; 14(8): e704–e707.
13. Yilmaz G., Mentese A., Kaya S. et al. The diagnostic and prognostic significance of soluble urokinase plasminogen activator receptor in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J. Clin. Virol.* 2011; 50(3): 209–211.
14. Karlberg H., Tan Y.J., Mirazimi A. Induction of caspase activation and cleavage of the viral nucleocapsid protein in different cell types during Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection. *J. Biol. Chem.* 2011; 286(5): 3227–3234.
15. Bertolotti-Ciarlet A., Smith J., Strecker K. et al. Cellular localization and antigenic characterization of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus glycoproteins. *J. Virol.* 2005; 79(10): 6152–6161.
16. Sadler A.J., Williams B.R. Interferon-inducible antiviral effectors. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8(7): 559–568.

17. Versteeg G.A., Garcia-Sastre A. Viral tricks to grid-lock the type I interferon system. *Curr. Opin. Microbiol.* 2010; 13(4): 508–516.
18. Weber F., Mirazimi A. Interferon and cytokine responses to Crimean Congo hemorrhagic fever virus; an emerging and neglected viral zoonosis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008; 19(5): 395–404.
19. Karlberg H., Lindgren G., Mirazimi A. Comparison of antiviral activity of recombinant and natural interferons against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Open Virol. J.* 2010; 4: 38–41.
20. Andersson I., Karlberg H., Mousavi-Jazi M. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus delays activation of the innate immune response. *J. Med. Virol.* 2008; 80(8): 1397–1404.
21. Соколова Т.М. Регуляция генов системы интерферона при вирусных инфекциях (альфа-, флави- и найрновирусы). В кн.: *Арбовирусы и арбовирусные инфекции*. Под ред. А.М. Бутенко. Тула: ЗАО «Гриф и К», 2007; 46–51.
22. Bereczky S., Lindgren G., Karlberg H. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection is lethal for adult type I interferon receptor-knockout mice. *J. Gen. Virol.* 2010; 91(6): 1473–1477.
23. Bente D.A., Alimonti J.B., Shieh W.J. et al. Pathogenesis and immune response of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in a STAT-1 knockout mouse model. *J. Virol.* 2010; 84(21): 11089–11100.
24. Butenko A.M., Chumakov M.P. Isolation of Crimean-congo hemorrhagic fever virus from patients and from autopsy specimens. *Arch. Virol.* 1999; Suppl 1: 295–301.
25. Смирнова С.Е. *Крымская-Конго геморрагическая лихорадка (этиология, эпидемиология, лабораторная диагностика)*. М.: АТиСО, 2007. 304 с.
26. Karan' L.S., Platonov A.E., Sannikova I.V. et al. Viral load at Crimean-Congo hemorrhagic fever and its clinical significance. *Abstracts Book of International Conference on Emerging Infectious Diseases*. Atlanta: 2004; 125.
27. Карань Л.С., Платонов А.Е., Смирнова С.Е., Вышемирский О.И., Журавлев В.И., Еременко Е.И. и др. Генетические исследования при КГЛ: от диагностики до молекулярной эпидемиологии. В кн.: *Арбовирусы и арбовирусные инфекции*. Под ред. А.М. Бутенко. Тула: ЗАО «Гриф и К», 2007; 57–61.
28. Гаранина С.Б., Шипулин Г.А., Журавлев В.И., Платонов А.Е. Определение вирусной нагрузки у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) с использованием ПЦР в режиме реального времени. *Журн. микробиол.* 2007; (3): 66–69.
29. Cevik M.A., Erbay A., Bodur H. et al. Viral load as a predictor of outcome in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45 (7): e96–e100.
30. Wolfel R., Paweska J.T., Petersen N. et al. Virus detection and monitoring of viral load in Crimean-Congo hemorrhagic fever virus patients. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13(7): 1097–1100.
31. Saksida A., Duh D., Wraber B. et al. Interacting roles of immune mechanisms and viral load in the pathogenesis of crimean-congo hemorrhagic fever. *Clin. Vaccine Immunol.* 2010; 17(7): 1086–1093.
32. Ergonul O., Tuncbilek S., Baykam N. et al. Evaluation of serum levels of interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J. Infect. Dis.* 2006; 193(7): 941–944.
33. Санникова И.В., Пасечников В.Д., Малеев В.В. Циркулирующие цитокины как маркеры синдрома системного воспалительного ответа при Крымской-Конго геморрагической лихорадке. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2007; (5): 31–35.
34. McFadden G., Mohamed M.R., Rahman M.M., Bartee E. Cytokine determinants of viral tropism. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9(9): 645–655.
35. Whitehouse C.A. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 2004; 64(3): 145–160.
36. Малеев В.В., Галимзянов Х.М., Бутенко А.М., Черенов И.В. *Крымская геморрагическая лихорадка*. М. – Астрахань: Изд-во АГМА, 2003. 120 с.
37. Санникова И.В. *Крымская-Конго геморрагическая лихорадка: клинико-патогенетические аспекты и оптимизация лечения*. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009.
38. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J. Med. Entomol.* 1979; 15(4): 307–417.
39. Keshtkar-Jahromi M., Kuhn J.H., Christova I. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: current and future prospects of vaccines and therapies. *Antiviral Res.* 2011; 90(2): 85–92.
40. Brandtzaeg P., van Deuren M. Classification and pathogenesis of meningococcal infections. *Methods Mol. Biol.* 2012; 799: 21–35.
41. Белов А.В., Ларичев В.Ф., Галкина И.А., Хуторецкая Н.В., Бутенко А.М., Константинова И.Д. и др. Активность отечественного рибавирина в опытах in vitro на моделях вирусов крымской геморрагической лихорадки, лихорадки долины Рифт, Тягиня и Дхори. *Вопр. вирусол.* 2007; 52(1): 34–35.
42. Mardani M., Keshtkar-Jahromi M. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Arch. Iran Med.* 2007; 10(2): 204–214.
43. Cevik M.A., Elaldi N., Akinci E. et al. A preliminary study to evaluate the effect of intravenous ribavirin treatment on survival rates in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J. Infect.* 2008; 57(4): 350–351.
44. Muller M.P., Dresser L., Raboud J. et al. Adverse events associated with high-dose ribavirin: evidence from the Toronto outbreak of severe acute respiratory syndrome. *Pharmacotherapy* 2007; 27(4): 494–503.
45. Ascioğlu S., Leblebicioglu H., Vahaboglu H., Chan K.A. Ribavirin for patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011; 66(6): 1215–1222.
46. Yilmaz G.R., Buzgan T., Irmak H. et al. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002–2007. *Int. J. Infect. Dis.* 2009; 13(3): 380–386.
47. Soares-Weiser K., Thomas S., Thomson G., Garner P. Ribavirin for Crimean-Congo hemorrhagic fever: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2010; 10: 207.
48. Alavi-Naini R., Moghtaderi A., Koohpayeh H.R. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Southeast of Iran. *J. Infect.* 2006; 52(5): 378–382.
49. Mardani M., Jahromi M.K., Naieni K.H., Zeinali M. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36(12): 1613–1618.
50. Sharifi-Mood B., Metanat M., Ghorbani-Vaghei A. et al. The outcome of patients with Crimean-Congo hemorrhagic

- fever in Zahedan, southeast of Iran: a comparative study. *Arch. Iran Med.* 2009; 12(2): 151–153.
51. Izadi S., Salehi M. Evaluation of the efficacy of ribavirin therapy on survival of Crimean-Congo hemorrhagic fever patients: a case-control study. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2009; 62(1): 11–15.
  52. Tasdelen Fisgin N., Ergonul O., Doganci L., Tulek N. The role of ribavirin in the therapy of Crimean-Congo hemorrhagic fever: early use is promising. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2009; 28(8): 929–933.
  53. Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336(7650): 924–926.
  54. Bodur H., Erbay A., Akinci E. et al. Effect of oral ribavirin treatment on the viral load and disease progression in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int. J. Infect. Dis.* 2011; 15(1): e44–e47.
  55. Koksall I., Yilmaz G., Aksoy F. et al. The efficacy of ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Black Sea region in Turkey. *J. Clin. Virol.* 2010; 47(1): 65–68.
  56. Arda B., Aciduman A., Johnston J.C. A randomised controlled trial of ribavirin in Crimean Congo haemorrhagic fever: ethical considerations. *J. Med. Ethics* 2012; 38(2): 117–120.
  57. Малеев В.В., Черенов И.В., Галимзянов Х.М., Аршба Т.Е., Красков А.В. К вопросу об этиотропной терапии крымской геморрагической лихорадки. *Инфекц. бол.* 2005; 3(2): 76–79.
  58. Санникова И.В., Пасечников А.Д., Малеев В.В., Первушин Ю.В. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка в Ставропольском крае: особенности течения тяжелых форм и предикторы летальности. *Инфекц. бол.* 2007; 5(4): 25–28.
  59. Flusin O., Vigne S., Peyrefitte C.N. et al. Inhibition of Hazara nairovirus replication by small interfering RNAs and their combination with ribavirin. *Virol. J.* 2011; 8: 249.
  60. Rider T.H., Zook C.E., Boettcher T.L. et al. Broad-spectrum antiviral therapeutics. *PLoS One* 2011; 6(7): e22572.
  6. Simon M., Johansson C., Lundkvist A., Mirazimi A. Microtubule-dependent and microtubule-independent steps in Crimean-Congo hemorrhagic fever virus replication cycle. *Virology* 2009; 385(2): 313–322.
  7. Rodrigues R., Paranhos-Baccala G., Vernet G., Peyrefitte C.N. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus-infected hepatocytes induce ER-stress and apoptosis crosstalk. *PLoS One* 2012; 7(1): e29712.
  8. Connolly-Andersen A.M., Douagi I., Kraus A.A., Mirazimi A. Crimean Congo hemorrhagic fever virus infects human monocyte-derived dendritic cells. *Virology* 2009; 390(2): 157–162.
  9. Connolly-Andersen A.M., Moll G., Andersson C. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus activates endothelial cells. *J. Virol.* 2011; 85(15): 7766–7774.
  10. Feldmann H., Geisbert T.W. Ebola haemorrhagic fever. *Lancet* 2011; 377(9768): 849–862.
  11. Ozturk B., Kuscu F., Tutuncu E. et al. Evaluation of the association of serum levels of hyaluronic acid, sICAM-1, sVCAM-1, and VEGF-A with mortality and prognosis in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J. Clin. Virol.* 2010; 47(2): 115–119.
  12. Bodur H., Akinci E., Onguru P. et al. Evidence of vascular endothelial damage in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int. J. Infect. Dis.* 2010; 14(8): e704–e707.
  13. Yilmaz G., Mentese A., Kaya S. et al. The diagnostic and prognostic significance of soluble urokinase plasminogen activator receptor in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J. Clin. Virol.* 2011; 50(3): 209–211.
  14. Karlberg H., Tan Y.J., Mirazimi A. Induction of caspase activation and cleavage of the viral nucleocapsid protein in different cell types during Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection. *J. Biol. Chem.* 2011; 286(5): 3227–3234.
  15. Bertolotti-Ciarlet A., Smith J., Strecker K. et al. Cellular localization and antigenic characterization of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus glycoproteins. *J. Virol.* 2005; 79(10): 6152–6161.
  16. Sadler A.J., Williams B.R. Interferon-inducible antiviral effectors. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8(7): 559–568.
  17. Versteeg G.A., Garcia-Sastre A. Viral tricks to grid-lock the type I interferon system. *Curr. Opin. Microbiol.* 2010; 13(4): 508–516.
  18. Weber F., Mirazimi A. Interferon and cytokine responses to Crimean Congo hemorrhagic fever virus; an emerging and neglected viral zoonosis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008; 19(5–6): 395–404.
  19. Karlberg H., Lindegren G., Mirazimi A. Comparison of antiviral activity of recombinant and natural interferons against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Open Virol. J.* 2010; 4: 38–41.
  20. Andersson I., Karlberg H., Mousavi-Jazi M. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus delays activation of the innate immune response. *J. Med. Virol.* 2008; 80(8): 1397–1404.
  21. Sokolova T.M. [Regulation of interferon-related genes (the studies with alpha-, flavi- and nairoviruses)]. In: *Arbovirusy i arbovirusnye infektsii* [Arboviruses and arboviral infections]. Tula: «Grif i K» CJSC Publ., 2007; 46–51. (In Russ.)
  22. Berezky S., Lindegren G., Karlberg H. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection is lethal for adult type I interferon receptor-knockout mice. *J. Gen. Virol.* 2010; 91(6): 1473–1477.
  23. Bente D.A., Alimonti J.B., Shieh W.J. et al. Pathogenesis and immune response of Crimean-Congo hemorrhagic fever

Поступила 16.10.12

## References

1. Kulichenko A.N., Maletskaja O.V., Vasilenko N.F., Beyer A.P., Sannikova I.V., Pasechnikov V.D. et al. [Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eurasia in the 21st century: epidemiological aspects]. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni: Aktual'nye Voprosy.* 2012; (3): 42–53. (In Russ.)
2. Platonov A.E., Maleev V.V., Karan L.S., Sannikova I.V., Pasechnikov V.D., Platonova O.V. et al. [Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eurasia in the 21st century – clinical presentation and diagnostics] *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni: Aktual'nye Voprosy.* 2012; (5): 45–54. (In Russ.)
3. Xiao X., Feng Y., Zhu Z., Dimitrov D.S. Identification of a putative Crimean-Congo hemorrhagic fever virus entry factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011; 411(2): 253–258.
4. Walter C.T., Barr J.N. Recent advances in the molecular and cellular biology of bunyaviruses. *J. Gen. Virol.* 2011; 92(11): 2467–2484.
5. Simon M., Johansson C., Mirazimi A. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus entry and replication is clathrin-, pH- and cholesterol-dependent. *J. Gen. Virol.* 2009; 90(1): 210–215.

- virus in a STAT-1 knockout mouse model. *J. Virol.* 2010; 84(21): 11089–11100.
24. Butenko A.M., Chumakov M.P. Isolation of Crimean-congo hemorrhagic fever virus from patients and from autopsy specimens. *Arch. Virol.* 1999; Suppl 1: 295–301.
  25. Smirnova S.E. *Krymskaia-Kongo gemorragicheskaja likhoradka (etiologija, epidemiologija, laboratornaia diagnostika)* [Crimean-Congo hemorrhagic fever (etiology, epidemiology, laboratory diagnostics)]. Moscow: ATISO, 2007. 304 p. (In Russ.)
  26. Karan' L.S., Platonov A.E., Sannikova I.V. et al. Viral load at Crimean-Congo hemorrhagic fever and its clinical significance. *Abstracts Book of International Conference on Emerging Infectious Diseases.* Atlanta: 2004; 125.
  27. Karan' L.S., Platonov A.E., Smirnova S.E., Vyshemirskii O.I., Zhuravlev V.I., Eremenko E.I. et al. [Genetic investigation of Crimean hemorrhagic fever: from diagnostics to molecular epidemiology]. In: *Arbovirusy i arbovirusnye infektsii* [Arboviruses and arboviral infections]. Tula: «Grif i K» CJSC Publ., 2007; 57–61. (In Russ.)
  28. Garanina S.B., Shipulin G.A., Zhuravlev V.I., Platonov A.E. [The evaluation of viral load in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) by real-time polymerase chain reaction]. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 2007; (3): 66–69. (In Russ.)
  29. Cevik M.A., Erbay A., Bodur H. et al. Viral load as a predictor of outcome in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45(7): e96–e100.
  30. Wolfel R., Paweska J.T., Petersen N. et al. Virus detection and monitoring of viral load in Crimean-Congo hemorrhagic fever virus patients. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13(7): 1097–1100.
  31. Saksida A., Duh D., Wraber B. et al. Interacting roles of immune mechanisms and viral load in the pathogenesis of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Clin. Vaccine Immunol.* 2010; 17(7): 1086–1093.
  32. Ergonul O., Tuncbilek S., Baykam N. et al. Evaluation of serum levels of interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J. Infect. Dis.* 2006; 193(7): 941–944.
  33. Sannikova I.V., Pasechnikov V.D., Maleev V.V. [Circulating cytokines in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever]. *Epidemiologija i Infektsionnye Bolezni* 2007; (5): 31–35. (In Russ.)
  34. McFadden G., Mohamed M.R., Rahman M.M., Bartee E. Cytokine determinants of viral tropism. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9(9): 645–655.
  35. Whitehouse C.A. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 2004; 64(3): 145–160.
  36. Maleev V.V., Galimzianov Kh.M., Butenko A.M., Cherenov I.V. *Krymskaia gemorragicheskaja likhoradka* [Crimean hemorrhagic fever]. Moscow—Astrakhan: AGMA Publ., 2003. 120 p. (In Russ.)
  37. Sannikova I.V. Dokt. Diss. *Krymskaia-Kongo gemorragicheskaja likhoradka: kliniko-patogeneticheskie aspekty i optimizatsiia lecheniia* [Crimean-Congo hemorrhagic fever: clinical and pathogenetic aspects and optimization of treatment]. Dr. Med. Diss. Moscow: 2009. (In Russ.)
  38. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J. Med. Entomol.* 1979; 15(4): 307–417.
  39. Keshtkar-Jahromi M., Kuhn J.H., Christova I. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: current and future prospects of vaccines and therapies. *Antiviral Res.* 2011; 90(2): 85–92.
  40. Brandtzaeg P., van Deuren M. Classification and pathogenesis of meningococcal infections. *Methods Mol. Biol.* 2012; 799: 21–35.
  41. Belov A.V., Larichev V.F., Galkina I.A., Khutoretskaia N.V., Butenko A.M., Konstantinova I.D. et al. [In vitro activity of Russian ribavirin on the models of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, and Tahyna and Dhori viruses]. *Vopr. Virusol.* 2008; 52(1): 34–35. (In Russ.)
  42. Mardani M., Keshtkar-Jahromi M. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Arch. Iran Med.* 2007; 10(2): 204–214.
  43. Cevik M.A., Elaldi N., Akinci E. et al. A preliminary study to evaluate the effect of intravenous ribavirin treatment on survival rates in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J. Infect.* 2008; 57(4): 350–351.
  44. Muller M.P., Dresser L., Raboud J. et al. Adverse events associated with high-dose ribavirin: evidence from the Toronto outbreak of severe acute respiratory syndrome. *Pharmacotherapy* 2007; 27(4): 494–503.
  45. Ascioğlu S., Leblebicioglu H., Vahaboglu H., Chan K.A. Ribavirin for patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011; 66(6): 1215–1222.
  46. Yilmaz G.R., Buzgan T., Irmak H. et al. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002–2007. *Int. J. Infect. Dis.* 2009; 13(3): 380–386.
  47. Soares-Weiser K., Thomas S., Thomson G., Garner P. Ribavirin for Crimean-Congo hemorrhagic fever: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2010; 10: 207.
  48. Alavi-Naini R., Moghtaderi A., Koochpayeh H.R. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Southeast of Iran. *J. Infect.* 2006; 52(5): 378–382.
  49. Mardani M., Jahromi M.K., Naieni K.H., Zeinali M. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36(12): 1613–1618.
  50. Sharifi-Mood B., Metanat M., Ghorbani-Vaghei A. et al. The outcome of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever in Zahedan, southeast of Iran: a comparative study. *Arch. Iran Med.* 2009; 12(2): 151–153.
  51. Izadi S., Salehi M. Evaluation of the efficacy of ribavirin therapy on survival of Crimean-Congo hemorrhagic fever patients: a case-control study. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2009; 62(1): 11–15.
  52. Tasdelen Fisgin N., Ergonul O., Doganci L., Tulek N. The role of ribavirin in the therapy of Crimean-Congo hemorrhagic fever: early use is promising. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2009; 28(8): 929–933.
  53. Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336(7650): 924–926.
  54. Bodur H., Erbay A., Akinci E. et al. Effect of oral ribavirin treatment on the viral load and disease progression in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int. J. Infect. Dis.* 2011; 15(1): e44–e47.
  55. Koksai I., Yilmaz G., Aksoy F. et al. The efficacy of ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic

- fever in Eastern Black Sea region in Turkey. *J. Clin. Virol.* 2010; 47(1): 65–68.
56. Arda B., Aciduman A., Johnston J.C. A randomised controlled trial of ribavirin in Crimean Congo haemorrhagic fever: ethical considerations. *J. Med. Ethics* 2012; 38(2): 117–120.
  57. Maleev V.V., Cherenov I.V., Galimzianov Kh.M., Arshba T.E., Kraskov A.V. [On etiologic therapy for Crimean hemorrhagic fever]. *Infektsionnye Bolezni* 2005; 3(2): 76–79. (In Russ.)
  58. Sannikova I.V., Pasechnikov A.D., Maleev V.V., Pervushin Iu.V. [Crimean-Congo hemorrhagic fever in the Stavropol region: specificity of severe forms and predictors of lethality]. *Infektsionnye Bolezni* 2007; 5(4): 25–28. (In Russ.)
  59. Flusin O., Vigne S., Peyrefitte C.N. et al. Inhibition of Hazara nairovirus replication by small interfering RNAs and their combination with ribavirin. *Virol. J.* 2011; 8: 249.
  60. Rider T.H., Zook C.E., Boettcher T.L. et al. Broad-spectrum antiviral therapeutics. *PLoS One* 2011; 6(7): e22572.

### Для корреспонденции:

**Платонов Александр Евгеньевич** — д-р биол. наук, проф., зав. лаб. эпидемиологии природно-очаговых инфекций Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора  
 Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а  
 Телефон: +7(495) 974–96–46  
 E-mail: platonov@pcr.ru  
 For correspondence: Alexander E. Platonov, platonov@pcr.ru

### Сведения об авторах:

**Малеев Виктор Васильевич** — д-р мед. наук, проф., акад. РАМН, зам. дир. по научно-исследовательской работе Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, maleyev@pcr.ru  
**Санникова Ирина Викторовна** — д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней с эпидемиологией

Ставропольской государственной медицинской академии Минздрава России

**Пасечников Виктор Дмитриевич** — д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии Института последипломного и дополнительного образования Ставропольской государственной медицинской академии Минздрава России, passetchnikov@mail.ru

**Карань Людмила Станиславовна** — науч. сотр. лаб. эпидемиологии природно-очаговых инфекций Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, karan@pcr.ru

**Платонова Ольга Владимировна** — науч. сотр. лаб. эпидемиологии природно-очаговых инфекций Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, oplatonov@pcr.ru

**Куличенко Александр Николаевич** — д-р мед. наук, проф., дир. Ставропольского противочумного института Роспотребнадзора, kulichenko\_an@list.ru

\*\*\*

Список литературы оформлен в соответствии с рекомендациями Всероссийского института научной и технической информации (ВИНИТИ) РАН для учета ссылок на публикации в Российском Индексе Научного Цитирования (РИНЦ, www.elibrary.ru) и зарубежных библиографических базах.