

46. Park M.S., Steel J., García-Sastre A., Swayne D., Palese P. Engineered viral vaccine constructs with dual specificity: avian influenza and Newcastle disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103 (21): 8203–8.
47. Ge J., Deng G., Wen Z., Tian G., Wang Y., Shi J. et al. Newcastle disease virus-based live attenuated vaccine completely protects chickens and mice from lethal challenge of homologous and heterologous H5N1 avian influenza viruses. *J. Virol.* 2007; 81 (1): 150–8.
48. Nayak B., Rout S.N., Kumar S., Khalil M.S., Fouda M.M., Ahmed L.E. et al. Immunization of chickens with Newcastle disease virus expressing H5 hemagglutinin protects against highly pathogenic H5N1 avian influenza viruses. 2009. Available at: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0006509>
49. Liu Q., Mena I., Ma J., Bawa B., Krammer F., Lyoo Y.S. et al. Newcastle Disease Virus-Vectored H7 and H5 Live Vaccines Protect Chickens from Challenge with H7N9 or H5N1 Avian Influenza Viruses. *J. Virol.* 2015; 89 (14): 7401–8.
50. Lee D.H., Park J.K., Song C.S. Progress and hurdles in the development of influenza virus-like particle vaccines for veterinary use. *Clin. Exp. Vaccine Res.* 2014; 3 (2): 133–9.
51. Wang B.Z., Quan F.S., Kang S.M., Bozja J., Skountzou I., Compans R.W. Incorporation of membrane-anchored flagellin into influenza virus-like particles enhances the breadth of immune responses. *J. Virol.* 2008; 82 (23): 11 813–23.
52. Noh J.Y., Park J.K., Lee D.H., Yuk S.S., Kwon J.H., Lee S.W. et al. Chimeric Bivalent Virus-Like Particle Vaccine for H5N1 HPAI and ND Confers Protection against a Lethal Challenge in Chickens and Allows a Strategy of Differentiating Infected from Vaccinated Animals (DIVA). *PLoS One*. 2016; 11 (9): e0162946.
53. Petukhova N.V., Ivanov P.A., Migunov A.I. Virus-like particles – a new strategy for creating vaccines. *Voprosy virusologii*. 2013; (2): 10–4. (in Russian)
54. Qiu M., Fang F., Chen Y., Wang H., Chen Q., Chang H. et al. Protection against avian influenza H9N2 virus challenge by immunization with hemagglutinin- or neuraminidase-expressing DNA in BALB/c mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 343 (4): 1124–31.
55. Ljungberg K., Kolmskog C., Wahren B., van Amerongen G., Baars M., Osterhaus A. et al. DNA vaccination of ferrets with chimeric influenza A virus hemagglutinin (H3) genes. *Vaccine*. 2002; 20 (16): 2045–52.
56. Gall-Reculé G. Le, Cherbonnel M., Pelotte N., Blanchard P., Morin Y., Jestin V. Importance of a prime-boost DNA/protein vaccination to protect chickens against low-pathogenicity H7 avian influenza infection. *Avian Dis.* 2007; 51 (Suppl. 1): 490–4.
57. Cherbonnel M., Rousset J., Jestin V. Strategies to improve protection against low-pathogenicity H7 avian influenza virus infection using DNA vaccines. *Avian Dis.* 2003; 47 (Suppl. 3): 1181–6.
58. Ullah S., Riaz N., Umar S., Shah M.A.A. DNA Vaccines against Avian Influenza: current research and future prospects. *World Poultry Sci. J.* 2013; 69 (1): 125–34.
59. Neumann G., Horimoto T., Kawaoka Y. Reverse Genetics of Influenza Viruses – Applications in Research and Vaccine Design. In: Klenk H.D., Matrosovich M.N., Stech J., eds. *Avian Influenza*. Monographs in virology. Vol. 27. Basel: Karger; 2008: 118–33.

Поступила 28.09.16

Принята в печать 11.10.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616-092:612.56]-036.11-06:616.155.294]-022:578.833.1

Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Пантюхов В.Б., Борисевич С.В.

ОСТРАЯ ЛИХОРАДКА С ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: ЗАБОЛЕВАНИЕ, ВЫЗЫВАЕМОЕ НОВЫМ ФЛЕБОВИРУСОМ

ФГБУ «48 Центральный НИИ» Министерства обороны Российской Федерации, 141306, г. Сергиев Посад-6

Острая лихорадка с тромбоцитопеническим синдромом (SFTS) – новое инфекционное вирусное заболевание, эндемичное для центральной и северо-восточных частей Китайской Народной Республики. Природным хозяином вируса SFTS, который относится к роду *Phlebovirus* семейства *Bunyaviridae*, являются клещи видов *Haemaphysalis longicornis* и *Rhipicephalus microplus*. В КНР вирус SFTS обнаружен у многих видов домашних животных, у которых заболевание протекает инapparantly. Заболевание характеризуется лихорадкой, тромбоцитопенией, лейкоцитопенией, синдромами поражения желудочно-кишечного тракта и нервной системы, проявлениями геморрагического синдрома. Летальность при SFTS составляет от 6 до 30%. Возможна передача вируса от человека к человеку вследствие контакта с кровью больного. В обзоре рассмотрены данные клинического и эпидемиологического изучения инфекции, эволюционный и молекулярно-биологический анализ возбудителя, случаи заболевания за пределами КНР, передача вируса SFTS от человека к человеку, факторы риска при заболевании, вызываемом новым флебовирусом.

Ключевые слова: острая лихорадка с тромбоцитопеническим синдромом; вирус SFTS; клиническое и эпидемиологическое изучение; клещи; домашние животные; факторы риска трансмиссии SFTS.

Для цитирования: Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Пантюхов В.Б., Борисевич С.В. Острая лихорадка с тромбоцитопеническим синдромом: заболевание, вызываемое новым флебовирусом. *Вопросы вирусологии*. 2017; 62 (2): 60–65.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-2-60-65>

Sizikova T.E., Lebedev V.N., Pantukhov V.B., Borisevich S.V.

SEVERE FEVER WITH THROMBOCYTOPENIA SYNDROME: THE DISEASE, CAUSED BY THE NOVEL PHLEBOVIRUS

48th Central Scientific Research Institute, Sergiev Posad, 141306, Russian Federation

Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) is an emerging infectious disease caused by a new virus (SFTS virus) reported to be endemic to central and northeastern parts of China. SFTS virus, which is classified into the genus *Phlebovirus* (the *Bunyaviridae* family), is suspected to be a tick-borne virus owing to evidence in two species of ticks: *Haemaphysalis longicornis* and *Rhipicephalus microplus*. SFTS virus is detected among

Для корреспонденции: Борисевич Сергей Владимирович, д-р биол. наук, профессор, начальник ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, 141306, г. Сергиев Посад-6. E-mail: 48cnii@mil.ru

many species of domestic animals in China. The clinical symptoms of SFTS include fever, thrombocytopenia, leucocytopenia, gastrointestinal symptoms, neural symptoms, bleeding tendency. The fatality rate of SFTS is 6-30%. Person-to-person transmission of SFTS virus is possible through blood contact.

Clinical and epidemiological studies of SFTS, the cases of SFTS outside China, person-to-person transmission of SFTS virus, evolutionary and molecular analysis of the emergent SFTS virus, and risk assessment of human infection with a novel phlebovirus are considered in this review.

Key words: severe fever with thrombocytopenia syndrome; severe fever with thrombocytopenia syndrome virus; clinical and epidemiological study; ticks; domestic animals; risk factors transmission of SFTS infection.

For citation: Sizikova T.E., Lebedev V.N., Pantukhov V.B., Borisevich S.V. Severe fever with thrombocytopenia syndrome: the disease, caused by the novel phlebovirus. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2017; 62(2): 60-65. (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-2-60-65>

For correspondence: Sergey V. Borisevich, Dr. Biol. Sci., Professor, Head of the 48th Central Scientific Research Institute, Sergiev Posad, 141306, Russian Federation. E-mail: 48cnii@mil.ru

Information about authors:

Sizikova T.E., <http://orsid.org/0000-0002-1817-0126>

Pantukhov V.B., <http://orsid.org/0000-0002-1313-2059>

Lebedev V.N., <http://orsid.org/0000-0002-6552-4599>

Borisevich S.V., <http://orsid.org/0000-0002-5742-3919>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 10 June 2016
Accepted 11 October 2016

В период с марта по июль 2009 г. в сельских районах провинций Хубэй и Хэнань Центрального Китая было выявлено новое заболевание, характеризующееся выраженной лихорадкой (38°C и выше), тромбоцитопенией (концентрация тромбоцитов менее $1 \cdot 10^5 \cdot \text{мл}^{-1}$), лейкоцитопенией, симптомами поражения желудочно-кишечного тракта, в 30% случаев заканчивающееся гибелью больных [1]. На начальном этапе признаки заболевания были характерны для анаплазмоза, однако проведенные исследования позволили выявить специфические антитела к возбудителю анаплазмоза (*Anaplasma phagocytophilum*) только в 24 из 285 обследованных сывороток крови реконвалесцентов [2].

Начиная с марта 2010 г. стали поступать сообщения о новых случаях заболевания в центральных и северо-восточных районах Китая со сходными клиническими признаками. Заболевание получило название “острая лихорадка с тромбоцитопеническим синдромом” (англ. Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS)).

Этиология. В результате лабораторных исследований из биоматериала, полученного от 42-летнего больного мужчины, проживавшего в провинции Хэнань, в июне 2009 г. был выделен ранее неизвестный вирус, по результатам генотипирования отнесенный к роду *Phlebovirus* семейства Bunyaviridae. Выделенный изолят вируса получил название “штамм DBM”. В последующем из биопроб, полученных от других больных, было выделено еще 11 штаммов вируса SFTS [1, 2]. Этот же возбудитель в литературе также встречается под другим наименованием “вирус лихорадки Хэнань”, который был выделен от других больных, а впоследствии и от клещей [1–4].

С помощью электронной микроскопии установлено, что вирионы вируса SFTS имеют сферическую форму с диаметром 80–100 нм. В инфицированных клетках вирионы можно наблюдать внутри вакуолей, главным образом в аппарате Гольджи [5].

Все штаммы, включая DBM, по нуклеотидной последовательности генома являлись близкородственными, уровень гомологии по всем сегментам генома составлял 96%. Концевые участки всех трех сегментов генома были сходны с таковыми других флебовирусов.

Строение генома вируса SFTS соответствует геному других представителей рода *Phlebovirus* семейства Бу-

nyaviridae. Геном состоит из трех сегментов (L, M и S) “минус” РНК. L-сегмент генома состоит из 6368 нуклеотидов и содержит одну открытую рамку считывания, кодирующую 2084 аминокислоты. M-сегмент генома состоит из 3378 нуклеотидов и содержит одну открытую рамку считывания, кодирующую 1073 аминокислоты (предшественник гликопротеинов Gn и Gc). S-сегмент генома состоит из 1744 нуклеотидов РНК, характеризуется амбисенсной стратегией кодирования двух белков (N и NSs) и содержит две рамки считывания, разделенные внутрисегментным регионом из 62 нуклеотидов. Белок NSs играет важную роль в патогенезе, подавляя синтез интерферона в инфицированных клетках [6]. Полные последовательности L-, M- и S-сегментов генома депонированы в GenBank (№ KF358691, KF358692 и KF358693 соответственно) [7].

Филогенетический анализ, проведенный путем определения полноразмерных последовательностей сегментов L, M и S штаммов DBM, HN6 и HB29 вируса SFTS, показал, что данный возбудитель занимает промежуточное положение между двумя другими группами рода *Phlebovirus* (группа Сицилийской москитной лихорадки, в которую, кроме одноименного вируса, входят вирусы лихорадки долины Рифт (ЛДР), Пунта-Тора, Тоскана и Массила и группа вируса Укуниими). Следовательно, вирус SFTS является прототипным возбудителем третьей группы рода *Phlebovirus*. По структуре генома вирус SFTS наиболее близок к вирусу Укуниими (уровень гомологии по сегментам L, M и S геномной РНК составляет 34, 24 и 29% соответственно) [2]. Эти данные нашли подтверждение при сравнительном анализе аминокислотных последовательностей структурных белков вируса SFTS, а также других белков флебовирусов. Важно отметить, что РНК-зависимая РНК-полимераза и гликопротеины вируса SFTS наиболее близкородственными соответствующим белкам вируса Укуниими, однако белок нуклеокапсида вируса SFTS более близок соответствующему структурному белку вируса ЛДР (уровень гомологии 41,4%). Наиболее уникальной структурой характеризуется белок NSs, для которого уровень гомологии с другими флебовирусами находится на низком уровне от 11,2 до 16%.

При анализе геномных последовательностей изолятов

вируса SFTS, выделенных в КНР в 2009–2011 гг., специалисты установили циркуляцию двух основных линий возбудителя [3]. Если учесть характер выявленных различий между данными линиями, они являются продуктом гомологичной рекомбинации (но не реассортации) в процессе молекулярной эволюции вируса SFTS. При реконструкции эпидемиологической истории вируса SFTS высказано предположение, что данный возбудитель появился всего 50–150 лет назад [3].

Эпидемиология. В 2011–2012 гг. в КНР зарегистрировано 2047 случаев SFTS (у 46,65% мужчин и у 53,35% женщин), из которых 129 (у 55,04% мужчин и 44,96% женщин) завершились летально. Средний возраст умерших составлял 64 года (диапазон варьирования от 38 до 86 лет). Средняя продолжительность заболевания до гибели (при летальных случаях) составляла 9 сут. Из всех летальных случаев заболевания гибель в 75,97% случаев наступала в первые 14 сут от начала заболевания. При этом большая часть (74,89%) случаев заболевания была зарегистрирована в период с мая по август. Наибольшее количество случаев зафиксировано в провинциях Хэнань (48,22%), Хубэй (21,89%) и Шаньдун [8, 9].

Группа риска включает рабочих, занятых в сельском хозяйстве, и пожилых женщин, проживающих в сельских районах [7, 10].

Возраст больных колебался от 39 до 83 лет, 115 (75%) из 154 больных были старше 50 лет. Большинство заболевших (81,4%) сельскохозяйственные рабочие, проживающие в лесной холмистой местности и работавшие в полях непосредственно перед началом заболевания. Женщины составляли 56% от общего количества всех заболевших.

Результаты исследований, направленных на поиск возможного переносчика инфекции, показали, что в комарах, отловленных в районе проживания больных (данные получены при исследовании 5900 особей), при анализе с помощью ОТ-ПЦР не была обнаружена РНК вируса SFTS. В то же время у 10 из 186 исследованных клещей вида *Haemaphysalis longicornis*, собранных с домашних животных в районе проживания больных, была выявлена РНК вируса SFTS [11, 12]. Следует отметить, что у 14,9% заболевших наблюдались укусы клещей в 14-дневный период, предшествующий началу заболевания [8].

Клещи *Haemaphysalis longicornis* широко распространены на материковой части Китая и на Корейском полуострове. Первично заражение человека происходит вследствие укусов инфицированных клещей данного вида. Именно возможный контакт с инфицированными клещами следует рассматривать как основной фактор риска заражения SFTS. В дальнейшем вирус SFTS был выделен от клещей *Rhipicephalus microplus* [1, 12].

Наиболее вероятно, что естественным резервуаром вируса в природе являются клещи, у которых в этом случае происходит вертикальная передача вируса. С учетом возможности распространения клещей данного вида с перелетными птицами не исключено расширение ареала распространения инфекции [13].

Для изучения возможных хозяев вируса SFTS провели исследования сывороток крови домашнего скота в провинции Цзянсу, КНР [14]. При обследовании внешне здоровых животных специфические антитела к данному возбудителю были выявлены у 57% коз, 32% крупного рогатого скота, 5% собак и 1% кур.

В ходе исследований сывороток крови домашних коз в

провинции Шаньдун у 111 (83%) из 134 обследованных с помощью ИФА были выявлены специфические антитела к вирусу SFTS. В то же время только в 2 (0,83%) из 237 сывороток здоровых людей были обнаружены специфические антитела к вирусу SFTS. В обоих случаях специфические антитела были выявлены в сыворотках крови женщин, у которых ранее не было симптомов заболевания [15]. Данный факт свидетельствует о возможности стертой формы SFTS у человека.

Важно отметить, что заболевание SFTS было зарегистрировано не только на территории КНР. Так, имеется описание первого случая заболевания у 57-летнего жителя Корейской Народно-Демократической Республики в марте 2009 г. КНДР граничит с провинцией Ляонин, в которой были выявлены случаи заболевания. Вероятным источником заражения мог послужить укус клеща [16].

Осенью 2012 г. описан первый случай заболевания SFTS в Японии [17]. Женщина в возрасте 59 лет, проживающая в префектуре Ямагути, была госпитализирована с высокой температурой (39,2°C), рвотой и признаками кишечного кровотечения. При осмотре кожных покровов признаков укуса клеща не выявлено. Лабораторные анализы показали наличие тромбоцитопении, лейкопении, повышенные уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и креатинкиназы (КК). Спустя 3 сут после госпитализации больная умерла. Вирус SFTS был выделен из сыворотки крови больной путем инфицирования клеток Vero. Идентификация выделенного возбудителя была проведена с помощью ОТ-ПЦР. Филогенетический анализ выделенного возбудителя показал его близкое родство со штаммами вируса SFTS, выделенными в КНР. Не было выявлено влияния пространственных или временных факторов выделения возбудителя на изменение его генома.

В последующем К.Н. Kim и соавт. [7] провели идентификацию вируса SFTS, выделенного от 63-летней женщины, проживавшей в провинции Канвон (Южная Корея). Больная умерла на 10-е сутки после госпитализации от мультиорганной недостаточности. Вирус удалось выделить из пробы крови больной, хранившейся в течение 7 мес при -70 °C, путем инфицирования клеток Vero и DH82. Секвенирование геномной РНК полученного изолята показало его близкое родство со штаммами вируса, выделенными в Китае и затем в Японии. Уровень гомологии по сегментам L, M, S составлял соответственно 95,8–99,8, 94,1–99,9 и 94,8–99,7%.

Важно отметить, что в работе Yu X.J. и соавт. [1] не получено доказательств трансмиссии вируса от больного человека к здоровому. Однако в дальнейшем были получены данные, подтверждающие такую возможность [5, 18–21]. Непосредственной причиной заражения, вероятно, являлись контакты с кровью больных [19–21]. Вероятным условием вторичного заражения, видимо, является высокий уровень вирусемии у первичного больного. Кроме того, не исключена возможность аэрогенного заражения [19].

Патогенез. Размножение вируса SFTS происходит в регионарных лимфатических узлах, затем возбудитель с кровью и лимфой разносится по организму. Выраженная лейкоцитопения и тромбоцитопения на фоне массового выброса цитокинов приводят к явлениям дисфункции внутренних органов (мультиорганная недостаточность), что и является непосредственной причиной гибели заболевших [1, 9, 13, 22, 23].

Таблица 1

Клинические признаки заболевания у больных SFTS [1]

Симптом заболевания	Число (%) заболевших с проявлениями симптома	
	среди всех больных ($n = 81$)	среди погибших больных ($n = 11$)
Лихорадка	81 (100)	11 (100)
Анорексия	61 (75)	7 (64)
Слабость	53 (65)	6 (55)
Тошнота	56 (69)	5 (45)
Боли в брюшной полости	40 (69)	4 (36)
Рвота	38 (47)	4 (36)
Отсутствие аппетита*	32 (46)	7 (64)
Диарея	34 (42)	3 (27)
Лимфаденопатия*	23 (33)	2 (18)
Миалгия	22 (27)	2 (18)
Спутанность сознания	18 (22)	4 (36)
Головная боль	10 (12)	НД
Спазмы в горле	10 (12)	2 (18)
Кашель	8 (10)	2 (18)
Повреждения конъюнктивы	8 (10)	НД
Петехии*	5 (7)	3 (27)
Апатия*	6 (9)	1 (9)
Неразборчивая речь*	4 (6)	1 (9)
Кома*	4 (6)	3 (27)

Примечание. * – проявления данного признака оценивали у 69 больных; НД – нет данных.

Клинические признаки заболевания. Первым из зарегистрированных заболевших был 42-летний фермер, у которого наблюдалась лихорадка (температура от 39,2 до 39,7°C), слабость, поражение конъюнктив, диарея, боли в брюшной полости, лейкоцитопения, тромбоцитопения, протеинурия и гематурия [1].

Проведен анализ клинических признаков заболевания госпитализированных пациентов с диагнозом SFTS [1], результаты которого (табл. 1) свидетельствуют о том, что основные симптомы SFTS являются неспецифическими, т. е. поставить точный диагноз только по клинической картине заболевания не представляется возможным.

Диагностика. Результаты лабораторных исследований госпитализированных больных SFTS приведены в табл. 2 [1].

Результаты оценки биохимических и гематологических показателей в ходе лабораторной диагностики SFTS свидетельствуют о том, что наиболее распространенными отклонениями при лабораторном тестировании являются тромбоцитопения (95%) и лейкоцитопения (86%). В большинстве случаев у больных развивается мультиорганная недостаточность, на что указывают повышенные уровни АЛТ, АСТ, КК и лактатдегидрогеназы. Также часто наблюдали протеинурию (84%) и гематурию (59%). Летальность среди заболевших составила 12% (21 из 171). Эти результаты согласуются с данными, полученными при анализе значений тех же параметров, но на более представительной по численному составу группе (238 больных) [1].

Таблица 2

Оценка биохимических и гематологических показателей в ходе лабораторной диагностики SFTS [1]

Показатель	Доля показателя, n/n (%)		
	норма	повышенный уровень	пониженный уровень
Тромбоциты	4/73 (5)	0/73 (0)	69/73 (95)
Лейкоциты	8/74 (11)	2/74 (3)	64/74 (86)
Нейтрофилы	0/12 (0)	0/12 (0)	12/12 (100)
Лимфоциты	2/12 (17)	0/12 (0)	10/12 (83)
АЛТ	11/64 (17)	53/64 (83)	0/64 (0)
АСТ	4/63 (6)	59/63 (94)	0/63 (0)
Доля альбуминов в глобулинах	11/63 (17)	0/63 (0)	52/63 (83)
Щелочная фосфатаза	39/53 (74)	3/53 (6)	11/53 (21)
Лактатдегидрогеназа	1/51 (2)	49/51 (96)	1/51 (2)
КК	21/49 (43)	25/49 (51)	3/49 (6)
КК, фракция МВ	19/47 (40)	28/47 (60)	0/47 (0)
Время свертывания крови	7/12 (58)	5/12 (42)	0/12 (0)
Протеинурия	7/43 (16)	36/43 (84)	0/43 (0)
Гематурия	19/46 (41)	27/46 (59)	0/46 (0)
Мелена	15/19 (79)	4/19 (21)	0/19 (0)

Также проведено определение зависимости между возрастом заболевших, продолжительностью госпитализации после начала заболевания, патогенетическими признаками SFTS и исходом заболевания. Проанализировано 49 случаев заболевания, из которых 8 с летальным исходом [24]. По всем параметрам были зарегистрированы статистически достоверные различия ($p < 0,05$) между группами с летальным и нелетальным исходом заболевания.

Результаты определения различий в уровнях накопления возбудителя и биохимическими показателями между группами с летальным и нелетальным исходом заболевания (табл. 3) свидетельствуют о том, что по всем сравниваемым показателям различия между группами здоровых людей и нелетальных случаев заболевания, а также нелетальных и летальных случаев заболевания являются статистически достоверными.

В последующем было установлено, что у больных SFTS наблюдали аномально высокие величины цитокинов ИЛ-1RA, ИЛ-6, ИЛ-10, Г-КСФ, IP-10, MCP-1 и сниженные величины цитокинов PDGF-BB и RANTES [23]. После выздоровления эти показатели приходили в норму. В то же время содержание цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-8, MIP-1 α MIP-1 β увеличивалось только у больных, погибших от SFTS, но не у пациентов, заболевание которых закончилось выздоровлением. Сделан вывод о том, что летальные случаи заболевания при SFTS обусловлены высоким уровнем репродукции вируса в организме, вызывающим массовый выброс цитокинов и приводящим к повреждениям внутренних органов. Ранее подобная зависимость установлена при заболевании людей Крымской-Конго геморрагической лихорадкой [6].

Специфическую диагностику проводят с помощью ОТ-ПЦР и/или серологических методов [25].

Уровни накопления возбудителя и биохимические показатели в группах с летальным и нелетальным исходами SFTS [24]

Показатель	Значение показателя для здоровых людей, Me , ($X_{min}-X_{max}$) (группа 1)	Значение показателя для нелетальных случаев, Me , ($X_{min}-X_{max}$) (группа 2)	Значение показателя для группы летальных случаев, Me , ($X_{min}-X_{max}$) (группа 3)	Достоверность различий p между группами 1 и 2, 2 и 3
Вирусемия, геном-эквиваленты РНК/мл, Ig	–	3,1 (2,2–4,3)	5,6 (5,2–7,2)	–/0,001
ИЛ-6, пкг/мл	Не определяется	22,9 (2,8–45,0)	143,8 (80,5–397,8)	0,001/0,001
ИЛ-8, пкг/мл	38,6 (35,1–63,6)	8,3 (2,9–33,5)	80,2 (38,5–198,4)	0,015/0,002
ИЛ-10, пкг/мл	Не определяется	0,3 (0,3–24,9)	86,3 (35,4–121,2)	0,001/0,001
Г-КСФ, пкг/мл	То же	19,9 (3,6–57,2)	98,4 (47,1–248,2)	0,001/0,005
Интерферон γ , пкг/мл	" "	3,7 (3,7–68,2)	331,5 (31,0–479,0)	0,001/0,002
Фибриноген, мг/мл	1,8 (1,4–2,0)	12,1 (6,0–213,6)	298,3 (67,3–371,6)	0,001/0,021
Гепсидин, мкг/мл	120 (59–172)	2617 (525–3649)	3704 (3191–3815)	0,001/0,024
Фосфолипаза A2, нг/мл	154 (126–173)	509 (168–2175)	10886 (839–37443)	0,001/0,005

Примечание. Me , X_{min} , X_{max} – медиана, минимальная и максимальная величина признака; различия статистически достоверны при $p < 0,05$; ИЛ – интерлейкин; Г-КСФ – гранулоцитарный колоннестимулирующий фактор.

По мнению зарубежных специалистов [5], критическими показателями, позволяющими дать прогноз исхода заболевания (как при первичном, так и при вторичных случаях), являются концентрация АЛТ, АСТ, уровень лейкопении, а также выраженность гематурии и протеинурии.

Лечение. Лечение SFTS симптоматическое, направленное на устранение последствий интоксикации и тромбоцитопенического синдрома. Z. Gai и соавт. [19] проанализировали данные о течении заболевания 41 больного, проходившего лечение в госпитале инфекционных заболеваний при университете г. Шаньдун, КНР. У 9 (22%) больных заболевание завершилось летально.

Китайскими специалистами был опробован курс лечения рибавирином (препарат, который является эффективным при лечении заболеваний, вызванных представителями семейства Bunyaviridae, в том числе представителями рода *Phlebovirus* вируса ЛДР) [19]. Однако полученные данные не дают возможность говорить об эффективности рибавирина при лечении SFTS (различия между сравниваемыми группами статистически недостоверны).

Таким образом, анализ доступной информации о заболевании, вызываемом новым флэбовирусом SFTS, свидетельствует о том, что оно представляет серьезную потенциальную опасность для здравоохранения РФ. Это обусловлено наличием эпидемических очагов SFTS в сопредельных с Дальневосточным регионом РФ территориях, широким ареалом распространения клещей видов *Haemaphysalis longicornis* и *Rhipicephalus microplus*, являющихся вектором передачи инфекции, высокой летальностью заболевания, сложностью его диагностирования по клинической картине, а также отсутствием средств диагностики, профилактики и лечения.

При диагностике SFTS необходимо обращать внимание на температуру тела выше 38,2°C, симптомы заболевания желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боли в брюшной полости, диарея и признаки кишечного кровотечения), тромбоцитопению (концентрацию тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9 \cdot \text{л}^{-1}$), лейкопению (концентрацию лейкоцитов менее $4 \cdot 10^9 \cdot \text{л}^{-1}$), повышенные уровни АЛТ, АСТ и лактатдегидрогеназы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yu X.J., Liang M.F., Zhang S.Y., Liu Y., Li J.D., Sun Y.L. et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel Bunyavirus in China. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (16): 1523–32.
2. Xu B., Liu L., Huang X., Ma H., Zhang Y., Du Y. et al. Metagenomic analysis of fever, thrombocytopenia and leucopenia syndrome (FTLS) in Henan province, China: Discovery of a new Bunyavirus. *PLoS Pathogens.* 2011; 7 (11): 1–10.
3. Lam T.T., Liu W., Bowden T.A., Cui N., Zhuang L., Liu K. et al. Evolutionary and molecular analysis of the emergent severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Epidemics.* 2013; 5 (1): 1–10.
4. Zhang Y.Z., Zhou D.J., Xiong Y., Chen X.P., He Y.W., Sun Q. et al. Hemorrhagic fever caused by a novel tick-borne Bunyavirus in Huaiyangshan, China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2011; 32 (3): 209–20.
5. Chen H., Hu K., Zou J., Xiao J. A cluster of cases of human-to-human transmission caused by severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus. *Int. J. Infect. Dis.* 2013; 17 (3): 206–8.
6. Qu B., Qi X., Wu X., Liang M., Li C., Cardona C.J. et al. Suppression of the interferon and NF- κ B responses by severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *J. Virol.* 2012; 86 (16): 8388–401.
7. Kim K.H., Yi J., Kim G., Choi S.J., Jun K.I., Kim N.H. et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2012. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19 (11): 1892–4.
8. Ding F., Guan X.H., Kang K., Ding S.J., Huang L.Y., Xing X.S. et al. Risk factors for bunyavirus-associated severe fever with thrombocytopenia syndrome, China. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014; 8 (10): e3267.
9. Ding F., Zhang W., Wang L., Hu W., Soares Magalhaes R.J., Sun H. et al. Epidemiologic features of severe fever with thrombocytopenia syndrome in China, 2011–2012. *Clin. Infect. Dis.* 2015; 56 (11): 1682–3.
10. Xiong W., Feng Z., Matsui T., Foxwell A.R. Risk assessment of human infection with a novel bunyavirus in China. *WPSAR.* 2012; 3 (4): 1–6.
11. Jiang X.L., Wang X.J., Li J.D., Ding S.J., Zhang Q.F., Qu J. et al. Isolation, identification and characterization of SFTS bunyavirus from ticks collected on the surface of domestic animals in China. *Bing Du Xue Bao.* 2012; 28 (3): 252–7. (in Chinese)
12. Zhang Y.Z., Zhou D.J., Qin X.C., Tian J.H., Xiong Y., Wang J.B. et al. The ecology, genetic diversity, and phylogeny of Huaiyangshan virus in China. *J. Virol.* 2012; 86 (5): 2864–8.

13. Lee K.H., Medlock J.M., Heo S.T. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, and migratory birds. *J. Bacteriol. Virol.* 2013; 43 (4): 235–43.
14. Zhang W.S., Zeng X.Y., Zhou M.H., Jiao Y.J., Wen T., Guo X.L. et al. Seroepidemiology of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in Jiangsu Province. *Disease Surveillance.* 2011; 26: 676–8.
15. Zhao L., Zhai S., Wen H., Cui F., Chi Y., Wang L. et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, Shandong province, China. *Emerg. Infect. Dis.* 2012; 18 (6): 963–5.
16. Denic S., Janbeih J., Nair S., Conca W., Tarig W.U.Z., Al-Salam S. Acute thrombocytopenia, leucopenia, and multiorgan dysfunction: the first case of SFTS Bunyavirus outside China? *Case Rep. Infect. Dis.* 2011; 2011: 204056.
17. Takahashi T., Maeda K., Suzuki T., Ishido A., Shigeoka T., Tominaga T. et al. The first identification and retrospective study of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan. *J. Infect. Dis.* 2014; 209 (6): 816–27.
18. Bao C., Guo X., Qi X., Hu J., Zhou M., Varma J.K. et al. A family cluster of infections by a newly recognized bunyavirus in eastern China, 2007: further evidence of person-to-person transmission. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 53 (12): 1208–14.
19. Gai Z., Liang M., Zhang Y., Zhang S., Jin C., Wang S.W. et al. Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through blood contact. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54 (2): 249–52.
20. Liu Y., Li Q., Hu W., Wu J., Wang Y., Mei L. et al. Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2012; 12 (2): 156–60.
21. Tang X., Wu W., Wang H., Du Y., Liu L., Kang K. et al. Human-to-human transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through contact with infectious blood. *J. Infect. Dis.* 2013; 207 (5): 736–9.
22. Cui F., Cao H., Wang L., Zhang S.F., Ding S.J., Yu X.J. et al. Clinical and epidemiological study on severe fever with thrombocytopenia syndrome in Yiyuan country, Shandong province, China. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2013; 88 (3): 510–2.
23. Sun Y., Jin C., Zhan F., Wang X., Liang M., Zhang Q. et al. Host cytokine storm is associated with disease severity of severe fever with thrombocytopenia syndrome. *J. Infect. Dis.* 2012; 206 (7): 1085–125.
24. Zhang Y.Z., He Y.W., Dai Y.A., Xiong Y., Zheng H., Zhou D.J. et al. Hemorrhagic fever caused by a novel Bunyavirus in China: pathogenesis and correlates of fatal outcome. *Clin. Inf. Dis.* 2012; 54 (4): 527–33.
25. The Korea Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of severe fever with thrombocytopenia syndrome. (in Korean) Available at: <http://www.cdc.go.kr/CDC/notice/CdcKrIntro0201.jsp?menuIds=HOME001>

Поступила 10.06.16

Принята в печать 11.10.16

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ЖИРНОВ О.П., 2017
УДК 578.831.1:578.23].083.2

Жирнов О.П.

АКТИВАЦИЯ ПАРАМИКСОВИРУСОВ ПРОТЕАЗАМИ В КУЛЬТУРАХ НОРМАЛЬНЫХ И РАКОВЫХ КЛЕТОК

Институт вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва

Изучали размножение парамиксовирусов Сендай и болезни Ньюкасла (ВБН) в культурах нормальных и раковых клеток. В культуре клеток почки собаки MDCK и ее дериватов с тетрациклинрегулируемой экспрессией трансмембранных протеаз HAT и TMPRSS2 наблюдалось образование неинфекционных вирионов с нерасщепленным белком F0. Тетрациклиновая индукция протеаз HAT и TMPRSS2 в инфицированных клетках приводила к протеолизу F0 → F1 + F2 и образованию высокоинфекционного вируса. При расщеплении протеазой HAT, помимо F0 (м. м. 65 кД), F1 (50 кД) и F2 (15 кД), у вируса Сендай выявлялся дополнительный фрагмент F3 с м. м. 38 кД, что указывало на наличие второго сайта расщепления в молекуле F1, чувствительного к протеазе HAT. При размножении вируса Сендай и ВБН в культуре раковых клеток Сасо-2 и H1299 синтезировался инфекционный вирус, содержащий часть молекул в расщепленной форме F1 + F2. В культуре H1299 в вирусе Сендай наряду с F0, F1 и F2 обнаруживался также фрагмент 38К. Количество расщепленного белка F1 + F2 и инфекционного вируса в раковых культурах Сасо-2 и H1299 значительно возрастало на поздних сроках инфекции, что указывало на индукцию клеточных вирусактивирующих протеаз в раковых клетках при вирусной инфекции. ВБН вызывал значительно более быструю гибель раковых клеток Сасо-2 по сравнению с вирусом Сендай. Полученные данные показывают, что раковые клетки в отличие от нормальных клеток могут синтезировать протеазы, активирующие инфекционность парамиксовирусов, и по этой причине они становятся более уязвимыми для парамиксовирусной инфекции по сравнению с нормальными клетками.

Ключевые слова: парамиксовирусы; протеолитическая активация; протеазы; HAT; TMPRSS2; апоптоз; клеточный лизис; вирусные онколитики.

Для цитирования: Жирнов О.П. Активация парамиксовирусов протеазами в культурах нормальных и раковых клеток. *Вопросы вирусологии.* 2017; 62 (2): 65–72.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-2-65-72>

Для корреспонденции: Жирнов Олег Петрович, д-р биол. наук, профессор, зав. лаб. вирусного патогенеза Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва. E-mail: zhirnov@inbox.ru