

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ В ТЕРАПИИ КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ

И. В. Черенов<sup>1</sup>, Х. М. Галимзянов<sup>1</sup>, Т. В. Сологуб<sup>2</sup>, М. Г. Романцов<sup>2</sup>, О. М. Локтева<sup>3</sup>, А. Л. Коваленко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГОУ ВПО Астраханская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России, <sup>2</sup>ГОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздравсоцразвития России, <sup>3</sup>ООО Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург

*Представлена фармакотерапевтическая эффективность лекарственных средств, обладающих противовирусной активностью: рибавирина, раствора циклоферона, а также таблетированной формы циклоферона, у 410 больных Крымской геморрагической лихорадкой. При своевременном (в первые 1—4 дня заболевания) назначении этиотропных (противовирусных) препаратов (циклоферон, рибавирин) уменьшаются число случаев тяжелых форм заболевания и проявления геморрагического синдрома. Отмечены уменьшение длительности лихорадки, минимизация синдрома интоксикации, раннее разрешение геморрагической сыпи, сокращение частоты осложнений. Нежелательные реакции отмечены в 5,2% случаев (у 15 человек), преимущественно на 2-е сутки приема/введения препарата, их длительность не превышала в среднем 2,2 дня. Отмены препаратов не потребовалось ни в одном случае.*

*Ключевые слова:* Крымская геморрагическая лихорадка, циклоферон, рибавирин, нежелательные побочные реакции

### ESTIMATION OF THE EFFICACY OF ANTIVIRAL AGENTS IN THE TREATMENT OF CRIMEAN HEMORRHAGIC FEVER

I.V. Cherenov, I Kh.M. Galimzyanov, I T.V. Sologub, 2 M.G. Romantsov, 2 O.M. Lokteva, 3 A.L. Kovalenko 3

<sup>1</sup> Astrakhan State Medical Academy; <sup>2</sup> I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Sankt-Peterburg; <sup>3</sup> POLISAN Scientific and Technological Pharmaceutical Company, Sankt-Peterburg

*The study aimed at estimating the pharmacotherapeutic efficacy of medications possessed of antiviral activity, such as ribavirin, cycloferon solution and tablets, in 410 patients with Crimean hemorrhagic fever. The early beginning of therapy (days 1-4 after the onset of the disease) with these drugs reduced the number of severe cases and manifestations of hemorrhagic syndrome. The duration of the disease decreased, the occurrence of intoxication syndrome reduced to a minimum, hemorrhagic rash rapidly disappeared, and the frequency of complications decreased. Adverse events were documented in 5.2% of the patients (n = 15); most of them developed on day 2 after using the drugs, their duration did not exceed 2.2 days. There were no cases of drug withdrawal.*

*Key words:* Crimean hemorrhagic fever, ribavirin, cycloferon, adverse events

Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ) — острое природно-очаговое заболевание арбовирусной этиологии, распространенное в разных странах мира. В России преимущественно встречается в Южном федеральном округе. В Астраханской области КГЛ регистрируется с 1953 г. в виде спорадических случаев с отдельными вспышками [1, 2].

В 50—80-е годы прошлого столетия клиническая картина КГЛ характеризовалась тяжелым течением с выраженным геморрагическим синдромом и полостными кровотечениями [3, 4]. Летальность при КГЛ составляла от 15 до 50% [4—6].

После 30-летнего благополучия с 1999 г. на юге России (а в Астраханской области — с 2005 г.) начался подъем заболеваемости с высокой летальностью.

Тактика лечения больных КГЛ разработана в 60—70-х годах прошлого столетия и традиционно имеет патогенетический [4, 6, 7] и симптоматический характер. В начальном периоде, когда имеет место вирусемия, выраженная интоксикация, основу лечения составляет дезинтоксикационная терапия, а в разгар болезни — борьба с геморрагическим синдромом. Патогенетическая терапия направлена на борьбу с интоксикацией и осложнениями болезни — инфекционно-токсическим шоком (ИТШ), отеком головного мозга, ДВС-синдромом,

сердечно-сосудистой недостаточностью, дыхательной недостаточностью и др., с геморрагическим синдромом (уплотнение сосудистой стенки, повышение свертывающей системы крови) и на поддержание сердечно-сосудистой системы.

Учитывая вирусную этиологию КГЛ, перспективным является применение противовирусных средств [8—10]. По химическому составу и механизму действия противовирусные препараты разделяют на 3 группы: химиопрепараты (рибавирин, ацикловир, амантадин); интерфероны (интерферон  $\alpha$ ); индукторы интерферона (циклоферон).

Рибавирин (рибамирил, виразол) является синтетическим нуклеозидом, обладающим противовирусной активностью, ингибирует синтез РНК и ДНК вирусов. Препарат имеет высокую (до 65%) биодоступность, не связывается с белками крови, почти полностью всасывается при приеме внутрь. Рибавирин оказывает прямое противовирусное действие, подавляя репликацию вирусов. Доказана его эффективность в отношении вирусов геморрагической лихорадки с почечным синдромом, КГЛ, Ласса, Эбола.

Доказанная эффективность рибавирина в опытах *in vivo* и *in vitro* в отношении *Arenaviridae* и *Bunjaviridae* (включая вирус КГЛ) определила целесообразность ис-

пользования этого препарата в качестве лечебного средства и для предупреждения заражения медицинских работников при уходе за больными КГЛ и оказании им медицинской помощи.

Наиболее безопасным препаратом с доказанной в рандомизированных многоцентровых исследованиях при вирусных инфекциях клинической эффективности является циклоферон (ранний индуктор интерферонов типов 1 и 2), широко применяющийся в клинической практике. Циклоферон широко применяют при лечении вирусных гепатитов А, В, С, ВИЧ-инфекции, хламидийной, герпес-вирусной инфекции, нейроборрелиозах, серозных менингитах, вторичных иммунодефицитах [11, 12].

Цель исследования — оценить фармакотерапевтическую эффективность и безопасность, противовирусных лекарственных средств в комплексной терапии больных КГЛ.

## Материал и методы

В исследование включено 410 больных со средне-тяжелой и тяжелой формами верифицированной КГЛ, находившихся на лечении в Астраханской областной инфекционной клинической больнице. Диагноз заболевания был подтвержден серологическими исследованиями — обнаружением иммуноглобулинов класса М к вирусу КГЛ методом иммуноферментного анализа (ИФА) — титр антител от 1:800 до 1:3200, а также на основании клинической картины, характерных эпидемиологических данных.

Больные рандомизированно были разделены на 3 группы с использованием теории случайных чисел. Больные 1-й группы ( $n = 112$ ) получали только лечение препаратами патогенетической и симптоматической направленности. Для проведения дезинтоксикационной терапии использовали 1,5% раствор реамберина, полиионные растворы в объеме от 800 до 3600 мл/сут в зависимости от тяжести интоксикации. При выраженной интоксикации дополнительно вводили белковые препараты — свежемороженную плазму, альбумин. В лечении больных использовали глюкокортикостероиды, десенсибилизирующие препараты. Петлевые диуретики (лазикс, фуросемид) назначали с целью форсированного диуреза. Больным с тяжелой формой КГЛ (22 пациента) внутривенно вводили нормальный человеческий иммуноглобулин (25—50 мл/сут) [13].

В разгар болезни при развитии геморрагического синдрома или угрозе его развития проводили гемостатическую терапию, направленную на коррекцию ДВС-синдрома, тромбоцитопении, анемии. Вводили свежемороженную плазму [14] от 600 до 2000 мл/сут в зависимости от тяжести течения болезни, криопреципитат [15] до 10 доз в сутки. Больным с тяжелой формой КГЛ и выраженной тромбоцитопенией (29 пациентов) переливали тромбоцитную массу 8—10 доз в сутки. Больным назначали ингибиторы фибринолиза, растворы аскорбиновой кислоты, кальция хлорида, дигидрата, викасол [9, 16]. Симптоматическое лечение было направлено на купирование лихорадки, болевого синдрома, рвоты. Антибиотики широкого спектра действия применяли при развитии осложнений. Для введения лекарственных средств использовали единый доступ — катетеризацию подключичной вены.

Больные 2-й группы ( $n = 158$ ) наряду с базисной терапией получали индуктор синтеза интерферона циклоферон в таблетках из расчета 10 мг на 1 кг массы тела в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

Больным 3-й группы ( $n = 140$ ) на фоне базовой терапии назначали комбинацию противовирусного препарата рибавирина, в дозе 1000—1200 мг/сут перорально в 2 приема, и раствора циклоферона по 4 мл (500 мг) внутривенно; курс лечения 10 дней.

Длительность наблюдения составила 30 дней.

Оценке подлежали результаты лабораторных тестов: степень повышения температуры тела определяли по шкале, разработанной П. Н. Веселкиным (1980), физикальное обследование больных проводили по общепринятой схеме. При исследовании кожных покровов оценивали наличие первичного аффекта и его локализацию, характер сыпи, ее распространенность, локализацию и количество. У больных КГЛ проводили общий анализ периферической крови (с лейкограммой и подсчетом тромбоцитов), общий анализ мочи (при необходимости — анализ мочи по Нечипоренко), анализ венозной крови на тромбоциты (коагулограмма): определяли время, характеризующее толерантность плазмы к гепарину по В. Zigg, время рекальцификации плазмы и концентрацию фибриногена по методу Рутберг, протромбиновый индекс и уровень фибриногена В по методикам В. П. Балуда и соавт., тромботест по методу Р. Ohren. Исследование агрегационной способности тромбоцитов проводили на анализаторе НФП «Биола» (модель 230LA) по методике J. Vogt в модификации З. А. Габбасова (1989). Проводили биохимические исследования крови: определяли уровень билирубина и его фракций по Ендрашику, концентрацию аланинаминотрансферазы по методу Reitman—Frawxel, уровень креатинина по методу Лоффе—Поппера, мочевины (реакция с диметилсульфоксидом), а также серологические исследования: определяли антитела класса М к вирусу КГЛ методом ИФА, антитела к вирусу лихорадки Западного Нила и другим арбовирусам методом ИФА. Для проведения дифференциальной диагностики определяли антитела к риккетсиям астраханского штамма по изменению свечения «антигенных пятен» возбудителя в реакции непрямой иммунофлюоресценции, антитела к возбудителям сыпного и брюшного тифа, лихорадки Ку, лептоспироза, гриппа, аденовирусной и энтеровирусной инфекций в парных сыворотках (реакция связывания комплемента, реакция непрямой агглютинации, реакция микроагглютинации). Проводили электрокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

В течение всего времени наблюдения фиксировали нежелательные побочные реакции, возникающие во время и после приема препаратов в течение 12 сут наблюдения.

Статистическую обработку проводили с помощью Microsoft Excel 2003. Определяли среднюю арифметическую ( $M$ ), среднюю ошибку ( $m$ ), достоверность различий данных между группами оценивали с помощью критерия достоверности Стьюдента ( $p$ ) (статистически значимые различия при  $p < 0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

Средний возраст больных составил  $44,5 \pm 1,09$  года. Большинство (77,3%) больных были сельскими жителями. Городские жители (22,7%) инфицировались при выезде из города на природу, при контакте с клещами. Максимальная заболеваемость наблюдалась в июне (37,3%) и мае (30,9%), что связано с наибольшей активностью клещей *Hyalomma marginatum* в этом периоде. Большинство (70%) заболевших отмечали укусы клещей. 20% больных имели только «контакт с клещами», раздавливая руками клещей, снятых с себя и с животных. Больные обращались за медицинской помощью преимущественно на 3—6-е сутки болезни. В первые 3 сут болезни госпитализированы 47,3% больных, на 4—6-е сутки заболевания — 39,1%, на 7—10-е сутки — 13,6%.

На современном этапе увеличилось число случаев, протекающих без геморрагического синдрома [17—20]. У наблюдаемых нами больных КГЛ без геморрагического синдрома была в 32,8% случаев.

У больных 2-й группы продолжительность лихорадки и синдрома интоксикации со дня лечения была до-

столько меньше ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ ), чем у больных, получавших базисную терапию. Основные симптомы интоксикации — слабость, головная боль, миалгии, артралгии, тошнота, рвота, нарушение сна и аппетита — были менее продолжительными, чем у больных 1-й группы; продолжительность этих симптомов была меньше на 1,3—2,3 дня. У больных 2-й группы по сравнению с 1-й быстрее происходило угасание геморрагической сыпи (на 1,88 дня), уменьшение размеров печени (на 1,42 дня) и разрешение ПА (на 1,53 дня).

В разгар болезни у больных 2-й группы геморрагические проявления были менее выражены, чем у больных 1-й группы. У пациентов, получавших таблетки циклоферона, геморрагическая сыпь регистрировалась реже (66,7%), чем у больных 1-й группы (75%). Угасание сыпи происходило быстрее, чем у больных 1-й группы ( $p < 0,01$ ). У пациентов 2-й группы кровотечения развивались реже, но различия с 1-й группой не было ( $p > 0,05$ ). Во 2-й группе кровоточивость десен была у 44,4% больных, носовые кровотечения — у 33,3%, желудочно-кишечные — у 22,2%. В 1-й группе кровоточивость десен была у 50% пациентов, носовые кровотечения — у 40%, а желудочно-кишечные — у 30%. Вместе с тем продолжительность кровотечений у больных 2-й группы была меньше, чем у больных 1-й группы ( $p < 0,05$ ).

Изменения со стороны крови у больных 1-й и 2-й групп были однотипны. Так, лейкопения во 2-й группе отмечена в 72,2% случаев (в 1-й группе — в 75%), тромбоцитопения — в 83,3% случаев (в 1-й группе — в 85%). Нормализация показателей крови у больных 2-й группы происходила быстрее ( $p < 0,05$ ), чем у больных 1-й группы.

Тяжелая форма болезни была у 27,8% больных 2-й группы и 35% больных 1-й группы, среднетяжелая форма — соответственно у 72,2 и 65% больных. У больных, леченных циклофероном в таблетках, в 2 раза реже развивались осложнения (22,2%), чем у больных, получавших базисное лечение (45%). Летальных исходов у наблюдаемых больных не было.

Средний койко-день у больных 2-й группы был на 2,2 дня меньше ( $p < 0,05$ ), чем у больных 1-й группы (соответственно  $16,3 \pm 0,65$  и  $18,5 \pm 0,72$  дня).

Лечение рибавирином в комбинации с раствором циклоферона проведено у 140 больных (3-я группа). Средний возраст больных составил  $45,8 \pm 2,46$  года. Лечение назначали в среднем в течение  $3,6 \pm 0,28$  дня.

Лечение больных КГЛ рибавирином и циклофероном в растворе оказывало положительное влияние на течение болезни. У больных после двух дней лечения наступало критическое снижение температуры тела. Продолжительность лихорадки на фоне лечения составила  $2,12 \pm 0,17$  дня (у больных 1-й группы —  $5,62 \pm 0,36$  дня). Продолжительность лихорадки у больных 3-й группы была на 3,5 дня меньше, чем у больных 1-й группы ( $p < 0,001$ ). Продолжительность синдрома интоксикации у больных 3-й группы была на 3,2 дня меньше, чем у пациентов 1-й группы (соответственно  $5,27 \pm 0,28$  и  $8,47 \pm 0,48$  дня). Симптомы интоксикации у больных 3-й группы были менее продолжительными, чем у пациентов 1-й группы ( $p < 0,001$ ). У больных 3-й группы на 2,35 дня раньше исчезала геморрагическая сыпь на коже, на 1,35 дня раньше разрешался ПА, чем у больных 1-й группы ( $p < 0,01$ ). У больных 3-й группы десневые кровотечения отмечены в  $31,8 \pm 10,16\%$  случаев, носовые — в  $27,3 \pm 9,27\%$ , а желудочно-кишечные — в  $13,6 \pm 7,48\%$  случаев; при этом у больных 1-й группы кровоточивость десен встречалась в  $50 \pm 11,47\%$  случаев, носовые кровотечения — в  $40 \pm 11,24\%$ , а желудочно-кишечные — в  $30 \pm 9,72\%$ . Длительность десневых кровотечений у больных 3-й группы по сравнению с таковой у пациентов 1-й группы была на 2,01 дня меньше ( $p < 0,01$ ). У больных, леченных рибавирином и циклоферо-

ном в растворе, продолжительность носовых и желудочно-кишечных кровотечений была меньше ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ ), чем у больных, получавших базисную терапию. Сроки нормализации количества лейкоцитов и тромбоцитов также сокращались у больных 3-й группы (соответственно на 2,56 и 3,11 дня) по сравнению с больными 1-й группы. У больных 3-й группы тяжелая форма болезни была в  $22,7 \pm 9,14\%$  случаев, среднетяжелая — в  $77,3 \pm 9,14\%$  (против  $35 \pm 10,94$  и  $65 \pm 10,94\%$  у больных 1-й группы). Осложнения у больных 3-й группы наблюдались в 2 раза реже, чем у больных 1-й группы.

Продолжительность пребывания в стационаре у больных 3-й группы была на 3,1 дня меньше ( $p < 0,01$ ), чем у больных 1-й группы (средний койко-день соответственно составил  $15,44 \pm 0,56$  и  $18,54 \pm 0,72$  дня).

Таким образом, клинико-лабораторные наблюдения выявили положительный эффект применения у больных КГЛ противовирусного препарата циклоферона в таблетках (2-я группа), рибавирина и циклоферона в растворе (3-я группа) по сравнению с использованием только патогенетической и симптоматической терапии (1-я группа). Рибавирин в комбинации с раствором циклоферона, а также циклоферон в таблетках в комплексном лечении больных КГЛ в ранние сроки заболевания уменьшали лихорадочный период, наблюдались более быстрое исчезновение симптомов интоксикации и разрешение геморрагической сыпи и первичного аффекта. В результате уменьшилась частота и продолжительность геморрагических проявлений, минимизировалось развитие осложнений и улучшился прогноз заболевания.

В период проведения исследования нежелательные реакции отмечены в 5,2% случаев (у 15 больных). У 4 (2,5%) пациентов, получавших таблетированную форму циклоферона, выявлены нежелательные побочные реакции; в основном это были аллергические реакции, которые купировались назначением антигистаминных препаратов. В 11 (7,9%) случаях выявлены нежелательные реакции у пациентов, получавших комбинированную терапию (рибавирин + раствор циклоферона). Нежелательные реакции отмечались преимущественно на 2-е сутки приема/введения препарата, их длительность не превышала в среднем 2,2 дня, отмены препаратов не потребовалось ни в одном случае.

Все реакции были легкой степени и оценивались в 1—1,5 балла и только у 1 больного — в 2 балла.

У больных с нежелательными побочными реакциями, получавших циклоферон и рибавирин, неврогические реакции регистрировались лишь в 3,5% случаев (у 5 больных).

## Выводы

1. Крымская геморрагическая лихорадка — заболевание с циклическим течением, протекающее в среднетяжелой и тяжелой формах. У больных Крымской геморрагической лихорадкой при тяжелой форме (78,9%) развиваются анемия, ДВС-синдром, токсическая энцефалопатия, острая почечная недостаточность, пневмония, миокардит, инфекционно-токсический шок и геморрагический шок, которые могут привести к летальному исходу.

2. При своевременном (раннее применение в первые 1—4 дня заболевания) назначении комплексной терапии с включением этиотропных (противовирусных) препаратов (циклоферон, рибавирин) отмечается уменьшение (до 34,5%) количества случаев тяжелой формы болезни, уменьшение (до 67,2%) проявлений геморрагического синдрома, включая минимизацию (до 44,5%) полостных кровотечений.

3. Рибавирин в комбинации с раствором циклоферона, циклоферон в таблетках уменьшают длительность лихорадки (на 2,1—3,5 дня), синдрома интоксикации (на 2,3—3,2 дня); способствуют более раннему разрешению



геморрагической сыпи (на 1,9—2,4 дня), уменьшая частоту и продолжительность геморрагического синдрома, частоту осложнений, сокращая сроки пребывания больных в стационаре (на 2,2—3,1 дня), улучшая прогноз заболевания.

4. Нежелательные побочные реакции отмечены в 5,2% случаев (у 15 больных). У 4 (2,5%) пациентов, получавших циклоферон в таблетках, выявлены аллер-

гические реакции, которые купировались назначением антигистаминных препаратов. В 11 (7,9%) случаях выявлены нежелательные реакции у пациентов, получавших комбинированную терапию (рибавирин + раствор циклоферона). Нежелательные реакции отмечались преимущественно на 2-е сутки приема/введения препарата, их длительность не превышала в среднем 2,2 дня. Отмены препаратов не потребовалось ни в одном случае.

#### Сведения об авторах:

Черенов Игорь Владимирович — канд. мед. наук, каф. инфекционных болезней.

Галимзянов Халил Мингалиевич — д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней.

Сологуб Тамара Васильевна — д-р мед. наук, проф., каф. инфекционных болезней.

Романцов Михаил Григорьевич — д-р мед. наук, проф., каф. инфекционных болезней; e-mail:mr@nextmail.ru

Локтева Ольга Михайловна — канд. биол. наук, отд. координации медико-биологических исследований.

Коваленко Алексей Леонидович — д-р биол. наук, дир. по науке.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зейтленок Н. А., Ваняг К. А., Пиле Э. Р. Заболевания типа Крымской геморрагической лихорадки в Астраханской области. *Вопр. вирусол.* 1957; 2: 92—97.
2. Столбов Д. Н., Бутенко А. М., Егорова П. С. и др. Крымская геморрагическая лихорадка в Астраханской области. В кн.: *Тр. ИПВЭ АМН СССР*. М.; 1965; VII: 117—120.
3. Лазарев В. Н. Крымская геморрагическая лихорадка в Ростовской области (клинико-лабораторное исследование). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1973.
4. Пак Т. П., Михайлова Л. И. Крымская геморрагическая лихорадка в Таджикистане (под редакцией А. В. Ясинского). Душанбе: Ирфон; 1973.
5. Лещинская Е. В. Клиника Крымской геморрагической лихорадки. *Клин. мед.* 1967; 12: 74—78.
6. Сомов Г. П., Беседнова Н. М. Геморрагические лихорадки. Л.: Медицина; 1981.
7. Белозеров Е. С. Клиника, диагностика и лечение Крымской геморрагической лихорадки. *Метод. рекомендации*. Алма-Ата; 1993.
8. Кравченко И. Э., Фазылов В. Х., Сафина Ф. З. Клинико-эпидемиологические особенности и этиотропная терапия при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. В кн.: *Инфекционные болезни на рубеже XXI века: Материалы научно-практической конференции (часть I)*. М.; 2000. 61—62.
9. Петров В. А. Этиотропная терапия актуальных вирусных инфекций. В кн.: *Тез. докл. I Астраханской областной научно-практической конференции «Лекарство и здоровье человека»*. Астрахань; 2002.
10. Хунафина Д. Х., Алехин Е. К., Мурзабаева Р. Т. и др. Лечение больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. В кн.: *Инфекционные болезни на рубеже XXI века: Материалы научно-практической конференции (часть II)*. М.; 2000. 67.
11. Сиповский П. В. Случай своеобразного желудочно-кишечного кровотечения. *Клин. мед.* 1944; 4: 64—67.
12. Галимзянов Х. М., Морозова Ю. В. Лечение астраханской риккетсиозной лихорадки индукторами эндогенного интерферона (циклоферон и амиксином). В кн.: *Тезисы докл. I Астраханской научно-практической конференции «Лекарство и здоровье человека»*. Астрахань, 2002. 41.
13. Добрица П. Г. Эпидемиология и профилактика геморрагической лихорадки в Чимкентской области Южно-Казахстанского края. В кн.: *Эндемичные вирусные инфекции (геморрагические лихорадки)*. М.: Медицина; 1965. 256—262.
14. Пак Т. П., Михайлова Л. И., Зыков М. Ф. О контактных заражениях Крымской геморрагической лихорадкой в Таджикской ССР. *Сов. мед.* 1975; 1: 153—154.
15. Кузнецов В. П. Интерфероны в каскаде цитокинов: исторические и современные аспекты. *Антибиотики*. 1998; 5: 28—40.
16. Полякова А. М., Астрина О. С., Цурекман Д. Б. и др. Роль эндотоксинов в нарушении морфофункциональных свойств тромбоцитов при инфекционных заболеваниях. В кн.: *Сб. тезисов III Всероссийского съезда инфекционистов*. Смоленск; 1989. 49—52.
17. Ахмедов Д. Р., Магомедова С. А., Мирзаева Н. З. и др. Клинико-лабораторная характеристика Крымской геморрагической лихорадки в Республике Дагестан. В кн.: *Геморрагические лихорадки. Актуальные вопросы в клинике: Материалы IX республиканской научно-практической конференции Махачкала; 2004*. 30—36.
18. Онищенко Г. Г., Айдинов Г. Т., Москвитина Э. А. и др. Крымская—Конго геморрагическая лихорадка в Ростовской области: эпидемиологические особенности вспышки. *Журн. микробиол.* 2000; 2: 36—42.
19. Онищенко Г. Г., Еременко В. И., Ковалев Н. Г. и др. Эпидемиологические особенности Крымской геморрагической лихорадки в Ставропольском крае в 1999—2000 гг. *ЖМЭИ*. 2001; 6 (Приложение): 86—89.
20. Саникова И. В., Попов П. Н., Ключников Ю. И. Геморрагическая лихорадка в Ставропольском крае. В кн.: *Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика: Сб. тезисов VI Российско-Итальянской научной конференции*. СПб.; 2000. 226—227.

Поступила 01.08.11