

DOI 10.58351/2949-2041.2024.11.6.019

**Улюкин Игорь Михайлович,**

кандидат медицинских наук, научный сотрудник,  
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург  
Ulyukin Igor' Mikhailovich, PhD (Med.), Research Associate,  
Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

**Горичный Виктор Александрович,**

начальник научно-исследовательской лаборатории,  
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург,

**Лялина Ольга Константиновна,** младший научный сотрудник,  
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Бурко Юрий Александрович,** оператор научной роты,

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

## **НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ ТЯЖЕЛОЙ ЛИХОРАДКИ С СИНДРОМОМ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ (SEVERE FEVER WITH THROMBOCYTOPENIA SYNDROME, SFTS)**

**Аннотация:** В статье рассмотрены нерешённые вопросы диагностики и профилактики тяжелой лихорадкой с синдромом тромбоцитопении (severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS), коррекции медико-психологического сопровождения больных в процессе клинического развития болезни с целью поддержания санитарно-эпидемиологического благополучия общества.

**Abstract:** The article discusses the unresolved issues of diagnosis and prevention of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS), correction of medical and psychological support for patients in the process of clinical development of the disease in order to maintain the sanitary and epidemiological well-being of society.

**Ключевые слова:** тяжелая лихорадка с синдромом тромбоцитопении; severe fever with thrombocytopenia syndrome; SFTS; медико-психологическое сопровождение; санитарно-эпидемиологическое благополучие общества.

**Keywords:** severe fever with thrombocytopenia syndrome; SFTS; medical and psychological support; sanitary and epidemiological well-being of society.

**Введение.** В мае 2007 г. в местной больнице в Китае у больных с высокой лихорадкой, тошнотой, рвотой, болезненностью и вздутием живота, желудочно-кишечным кровотечением, высокими концентрациями аминотрансфераз, малым количеством лейкоцитов и тромбоцитов в анализе крови, протеинурией был предварительно диагностирован острый гастроэнтерит; в дальнейшем диагноз желудочно-кишечного расстройства был исключён, и начался поиск других подобных случаев, тогда было выявлено 79 случаев заболевания при летальности 12,7% [1]; позже больные с тяжелой лихорадкой и синдромом тромбоцитопении (severe fever with thrombocytopenia syndrome – SFTS) также были зарегистрированы в различных провинциях Китая [2].

В качестве причины вспышки рассматривались заболевания, имеющие схожие клинические особенности (лихорадка цуцугамуши, гранулоцитарный анаплазмоз человека, моноцитарный эрлихиоз человека [3, 4]), но только в 2010 году у пациентов с SFTS был выделен новый буньявирус, получивший название вируса SFTS (SFTSV) или вируса Хуайяншань [5]. В 2012 году заболевание было также описано в Японии [6] и в Корее [7, 8]; кроме того, как причина двух случаев тяжелого лихорадочного заболевания с тромбоцитопенией в Миссури (США) был зарегистрирован флебовирус, названный вирусом



Хартленд [9], который генетически тесно связан с SFTSV (заболевание было прослежено до 2009 года в США и лета 2012 года в Японии и Корее, при том, что не было обнаружено никаких доказательств поездок пациентов в Китай); считается, что эти вирусы при их различном происхождении могли вызывать схожие (или даже идентичные) патологические симптомы болезни и клинические исходы.

Есть мнение, что вновь появившийся SFTSV на самом деле возник в Китае около 50–150 лет назад [10], и, возможно, он уже давно присутствует в Японии и Корее, как вирус Хартленд – в США.

**Цель исследования** – анализ данных по вопросам диагностики и профилактики тяжелой лихорадки с синдромом тромбоцитопении (severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS), и проведения коррекции медико-психологического сопровождения больных в процессе их терапии и реабилитации в плане поддержания санитарно-эпидемиологического благополучия общества.

**Материалы и методы.** При проведении исследования в соответствии с его целью использовались подобранные по методологии поиска научные статьи, содержащиеся в отечественных и зарубежных научных базах.

#### **Результаты и обсуждение.**

SFTSV - флебовирус семейства Bunyaviridae, которое включает самую большую группу РНК-вирусов (более 350, многие из которых вызывают у людей лихорадочные инфекции с энцефалитом и геморрагическими лихорадками), отнесенных к пяти родам: ортобуньявирусы, найровирусы, вирус болезни овец Найроби, тосповирусы, флебовирусы (около 70 антигенно различных серотипов, классифицированных в две группы), а также хантавирусы; за исключением хантавирусов, переносимых грызунами, буньявирусы передаются членистоногими переносчиками [11, 12], и могут инфицировать различных животных и растения [13]. Генетически SFTSV тогда был отнесен к ветви флебовирусов, но он отличался от других известных флебовирусов и, вероятно, является третьей отдельной группой внутри рода [1, 3].

В 2013 г. был идентифицирован новый вид флебовирусов, группа Bhanja (которая включает вирусы Bhanja, Forecariah и Palma) [14]; показано, что SFTSV и вирус Heartland более тесно связаны с группой Bhanja, чем с группой Uukuniemi [15] (куда их по определенными серологическими характеристиками относили ранее [14]); они считаются новыми патогенами, имеющими важное значение для общественного здравоохранения вследствие увеличения в последнее время поражённости ими новых хозяев в новых географических местах [16, 17]. В настоящее время SFTSV переименован в бандавирус Даби, и отнесен к РНК-вирусам рода *Bandavirus* [18].

Считается, что впервые заболевание SFTS было зарегистрировано в основном в апреле/мае во время сезона сбора чая в сельских районах провинций Хэнань и Хубэй в центральном Китае в март-июле 2007 г., однако первый случай произошел в уезде Динъюань (провинция Аньхой), в сентябре 2006 г. [1]. К концу 2012 г. заболевание было обнаружено в 11 провинциях; серологический надзор показал, что до 3,8% обследованного населения в холмистых районах имели антитела к SFTSV, и это позволяет предположить, что SFTSV широко циркулирует в Китае, но заболевание развивается у небольшой части инфицированных лиц [19–22]: заболеваемость варьировалась от 0,03 на 1000 в провинции Хубэй до 0,05 на 1000 в провинции Шаньдун [23].

Считается, что за пределами Китая первый случай SFTS произошел в Северной Корее в 2009 году, смертельные случаи имели место в Южной Корее в 2012-2013 гг., и в Японии в 2013 г. (считалось, что заболевание местного происхождения, а не импортировано из Китая), позже болезнь была выявлена на Тайване [24] и во Вьетнаме [25].

Общая смертность от инфекции SFTSV в Китае и за ее пределами составляет около 7,3% (в различных исследованиях от 6,3% до 30,0%) [26–29], но уровень смертности может возрасти до 75% в случаях, осложненных гемофагоцитарным синдромом [30]. Основная группа риска - фермеры, живущие в эндемичных лесистых и холмистых районах и работающие в полях; многие сообщили об укусах клещей за 7–9 дней до заболевания [1].



По разным данным, инкубационный период SFTS обычно составляет 7–14 дней (в среднем 9 дн.), заболевание распространяется преимущественно среди лиц в возрасте 35–80 лет, контактировавших с популяциями клещей (работа в сельской местности, кемпинг, турпоходы также являются потенциальным фактором риска поражения клещами), в виде спорадических случаев весной и летом. Прямой контакт с инфицированной кровью или кровянистыми выделениями также может вызвать болезнь, что позволяет предположить передачу заболевания от человека к человеку [31], поэтому медицинские работники (родственники пациентов, сопровождающие их лица) входят в группу риска, как и ветеринары и работники скотобойни (хотя нет прямых доказательств того, что вирус вызывает клинически выраженное заболевание у животных, их инфицированная кровь может быть источником инфекции [21, 28, 32]).

Полагают, что SFTSV может передаваться различными путями; так, в Китае он выявлен у клеща *H. longicornis* (собранного от домашних животных в районах проживания больных) в 2,1–5,4% случаев [33], в Южной Корее – в 97,9% [34]. Более высокая распространенность этого клеща в эндемичных регионах, чем в неэндемичных регионах, позволяет предположить, что он является основным переносчиком вируса, что требует надзора за SFTSV у этих клещей [35].

Считается, что SFTSV циркулирует в энзоотическом цикле «клещ-позвоночное животное-клещ». Хотя никаких доказательств того, что вирус вызывает заболевание у животных, не имеется, серологическая распространенность SFTSV в разных провинциях Китая составила 75–95% у коз, 57–80% у крупного рогатого скота, 52–55% у собак и до 36% у кур [36]; вирусная РНК, обычно на низких уровнях, была обнаружена лишь у небольшой части исследованных животных (1,7–5,3%) [23], это позволяет предположить, что домашние животные могут выступать в качестве усиливающих хозяев SFTSV, которые играют важную роль в распространении вируса при кормлении клещей.

Помимо домашних, регулярными хозяевами клещей являются многие дикие животные, такие как олени, ежи, ласки, опоссумы и некоторые виды птиц, инфекция SFTSV была обнаружена у грызунов (уровень заражения составил 7% у *A. agrarius*, и 8% у *Mus musculus* и *Rattus norvegicus*) [37]. Было обнаружено, что гамасовые и клещи-чиггеры, собранные у полосатых полевых мышей (*Apodemus agrarius*) и коз в эндемичных регионах, также являются переносчиками SFTSV [38].

Недавно сообщалось, что кошки, включая гепардов, могут заразиться и заболеть SFTS-инфекцией [39, 40], и отмечены случаи заражения пациентов от больных кошек [41]. Описаны и случаи передачи SFTSV от человека к человеку, связанные с контактом с кровью и биологическими жидкостями, даже в условиях больниц [42, 43].

В Миннесоте (США) антитела к нуклеопротеину SFTSV обнаружены у 11% коз, 13% овец, 16% крупного рогатого скота, 12% белохвостых оленей и 18% лосей; то есть, как домашние, так и содержащиеся в неволе животные в этом районе подвергаются воздействию вируса SFTSV или вируса Хартленд [44]. Кроме того, в США вирус Хартленд был выделен у нимф *Amblyomma americanum* [9], собранных на ферме и в близлежащем заповеднике; полагают, что нимфы клещей заражаются при питании вирусными хозяевами, а вирус передается людям через нимф, ищущих хозяина, в течение весны и лета (то есть, *A. americanum* является переносчиком вируса Хартленд [45]). У комаров SFTSV и вирус Хартленд не обнаружены, москиты должным образом еще не исследованы [23]. То есть, полагают, что обычно больные заражаются SFTS-инфекцией через укус клеща, например, *Haemaphysalis longicornis* или *Amblyomma testudinarium* [46]. Отмечена пораженность вирусом и других клещей (*Haemaphysalis flava* (20,20%) и *Ixodes nipponensis* (4,94%) [47], что, вероятно, зависело от целей и задач исследования).

В плане клинической диагностики заболевания, по разным данным, важно отметить следующие моменты. Типичное течение SFTS-инфекции имеет четыре четко выраженных периода: инкубационный период, лихорадка, полиорганная недостаточность и выздоровление.



Инкубационная стадия после укуса клеща обычно длится 5–14 дней [38], на это время могут влиять несколько факторов (включая дозу вируса и путь заражения). В частности, среднее время от контакта или контакта с кровью или кровянистыми выделениями инфицированных пациентов до начала заболевания составляет около 10 дней (в диапазоне 7–12 дн.) [22].

Дебют болезни характеризуется внезапной лихорадкой с симптомами поражения дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта, за которыми следует прогрессивное снижение количества тромбоцитов и лейкоцитов. Лихорадка характеризуется гриппоподобными симптомами, такими как внезапное начало лихорадки (температура 38–41°C) длительностью 5–11 дней, головная боль, утомляемость, миалгия и желудочно-кишечные симптомы: отсутствие аппетита, тошнота, рвота, диарея, что сопровождается тромбоцитопенией, лейкоцитопенией и лимфаденопатией [81]; на этой стадии может быть обнаружена высокая вирусная нагрузка, это важный маркер для клинического диагноза [48].

Следующая стадия характеризуется прогрессирующей полиорганной недостаточностью в фатальных случаях или самокупирующимся процессом у выживших. Быстро развивающаяся полиорганная недостаточность сначала затрагивает функционирование печени и сердца, затем легких и почек, что может перекрываться стадией лихорадки; в большинстве случаев это происходит примерно через 5 дней после начала заболевания и сохраняется в течение 7–14 дней [38]. На этом этапе вирусная нагрузка в сыворотке крови постепенно снижается у выживших, но остается высокой у умерших пациентов. Концентрации важных биомаркеров этой стадии (в том числе аспартатаминотрансферазы, креатинкиназы, лактатдегидрогеназы и фракции МВ креатинкиназы) значительно выше в фатальных случаях, чем у выживших [49]; клинические проявления болезни включают геморрагические и неврологические симптомы, диссеминированную внутрисосудистую свертываемость, устойчивую тромбоцитопению, и полиорганную недостаточность, которые являются основными факторами риска смерти (средний период от начала заболевания до смерти составляет 9 дней [50]) Эта фаза SFTS важна, поскольку пациенты, пережившие этот период, выздоравливают от заболевания [51]; у большинства (до 85%) пациентов исход хороший, но результат более вероятно, будет плохим у лиц, имеющих в анамнезе сопутствующие заболевания или нервно-психические симптомы, склонность к кровотечениям, гипонатриемии, а также пожилой возраст.

Стадия выздоровления у выживших начинается примерно через 11–19 дней после начала заболевания: клинические симптомы начинают исчезать, а лабораторные показатели постепенно возвращаются к норме; так, у выживших биохимические показатели возвращаются к норме в течение 3–4 недель [27].

На тяжесть заболевания и клинический исход SFTS-инфекции влияют иммунные реакции больного и скорость репликация вируса; так, показано, что со смертью связаны следующие признаки: высокая нагрузка вирусной РНК в крови ( $10^5$  копий/мл и более), тромбиновое время 65,1 с или более, активированное частичное тромбопластиновое время 62,6 с или дольше, концентрация аспартатаминотрансферазы 288 ед/л или выше [27]. Концентрации белков острой фазы, включая фосфолипазу А, фибриноген и гепсидин, цитокины интерлейкины 6 и 10, интерферон  $\gamma$  и хемокин, интерлейкин 8 также значительно выше в случаях со смертельным исходом, чем у выживших [52]; пожилой возраст, снижение ментального уровня, высокие концентрации лактатдегидрогеназы и креатинкиназы имеют высокую прогностическую ценность для выявления пациентов с более высоким риском смерти.

Патогенез SFTS изучен недостаточно; считается, что общей патогенной особенностью буньявирусов является их способность ингибировать иммунный ответ хозяина, характеризующийся быстрой репликацией вируса на фоне полиорганной недостаточности. Так, отмечено, что у больных количество CD3-позитивных и CD4-позитивных Т-лимфоцитов значительно ниже нормы, а процент естественных клеток-киллеров повышен, особенно в острой фазе и при тяжелой SFTS-инфекции [53]. Подавление иммунной функции может усугубить состояние больного и увеличить риск вторичного инфицирования, поэтому



концентрации цитокинов связаны с тяжестью заболевания [54]. В частности, в моноцитах, поражённых SFTSV, транскрипционные факторы, относящиеся к интерферону  $\beta$ , умеренно активируются, но вышестоящие молекулы, включая факторы, связанные с рецептором TNF 3 и 6, и митохондриальный противовирусный сигнальный белок, остаются неизменными или подавляются, тем самым ингибируя индукцию интерферона  $\beta$  [55]. Кроме того, белки, кодируемые SFTSV, включая нуклеопротеины и неструктурные белки, ингибируют активацию промотора интерферона  $\beta$ . Этот ингибирующий эффект также был обнаружен у других буньявирусов [56]. Некоторые провоспалительные цитокины экспрессируются аномально в результате цитокинового шторма, что связано с тяжестью SFTS-инфекции [57]; так, экспрессия антагониста рецептора интерлейкина-1, интерлейкинов 6 и 10, G-CSF, белка, индуцируемого интерфероном- $\gamma$ , и хемотаксического белка моноцитов-1 увеличивается вследствие болезни, причем больше в фатальных, чем в несмертельных случаях. Цитокины возвращаются к нормальному уровню во время фазы выздоровления.

Также известно, что SFTS-симптомы геморрагической лихорадки связаны с повышенным уровнем TNF $\alpha$ , который действует на эндотелий, индуцирует сосудорасширяющие вещества и стимулирует синтазы оксида азота, увеличивая проницаемость эндотелия капилляров [58]. SFTSV может прикрепляться к тромбоцитам, которые распознаются и фагоцитируются макрофагами селезенки, вызывая тромбоцитопению [33]; этот вирус может реплицироваться во многих типах клеток, но ретикулярные клетки являются его основной мишенью [59].

Ранняя диагностика SFTS-инфекции имеет решающее значение как для предотвращения передачи заболевания, так и для выживания пациентов. Диагноз ставится на основании эпидемиологических характеристик (таких, как сезон заболевания, географическое нахождение, возможность укуса клеща), клинические проявления и лабораторные исследования (тромбоцитопения и лейкопения). Поскольку клинические проявления заболевания неспецифичны, необходимо лабораторное подтверждение наличия вируса.

Выделение SFTSV для лабораторной диагностики в настоящее время трудно применять в клинике, так как это требует использования лаборатории уровня биобезопасности 3 [60]; с другой стороны, хотя выделение вируса в клеточной культуре происходит просто и быстро (2–5 дней) – вирус может оказывать незначительное цитопатическое действие или вообще не иметь такового, поэтому необходимо подтверждение его наличия с помощью электронной микроскопии, молекулярных или серологических методов [61].

Так, мультиплексный анализ RT-PCR в реальном времени теперь может одновременно выявлять четыре вирусных возбудителя геморрагической лихорадки (SFTSV, вирус Хантаан, сеульский вирус, вирус денге) [62]. Также был разработан метод изотермической амплификации для обнаружения РНК SFTSV, включая петлевой RT-анализ. опосредованная изотермическая амплификация и перекрестная RT-амплификация [63]. Эти методы обладают высокой специфичностью и чувствительностью.

По разным данным, хотя SFTS-инфекция может вызывать высокотитровую виремию, что облегчает молекулярное обнаружение вируса и его выделение, её продолжительность очень короткая (обычно 1–6 дней после начала заболевания); специфические антитела к вирусу обнаруживаются примерно через 7 дней после начала заболевания; специфические IgG остаются определяемыми в течение как минимум 5 лет, а концентрации IgM могут стать неопределяемыми и через 4 месяца после заражения. Недавнюю SFTSV-инфекцию обычно диагностируют при обнаружении антител IgM или сероконверсии антител IgG, или, по крайней мере, при четырехкратном увеличении титра антител в динамике исследования.

Для обнаружения SFTSV-антител используют несколько серологических методов, включая тест нейтрализации сыворотки и непрямой иммунофлуоресцентный анализ [20], у которых есть свои преимущества и недостатки.

Дифференциальный диагноз проводится с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, лихорадкой денге, тромбоцитопенической пурпурой, брюшным тифом, лептоспирозом, анаплазмозом человека.



Поскольку специфического лечения SFTS-инфекция не существует, проводится как можно быстрая симптоматическая и поддерживающая терапия. Рекомендуется постельный режим, жидкая или полужидкая пища, большое количество воды, жаропонижающие препараты. Введение тромбоцитов и плазмы рекомендуется пациентам со значительным кровотечением или очень низким количеством тромбоцитов ( $<30 \times 10^9/\text{л}$ ), при тяжелой нейтропении ( $<1 \times 10^9/\text{л}$ ) назначают гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор, а у больных со вторичными бактериальными или грибковыми инфекциями – соответствующие антибиотики или противогрибковые препараты [64].

Для лечения нескольких вирусных инфекций (в т.ч. буньявирусов, лихорадки Рифт-Валли, геморрагической лихорадки Крым-Конго) одобрен рибавирин [65], хотя его клиническая эффективность при лечении SFTS-инфекции оказывалась и низкой [66].

Было отмечено, что фавипиравир ингибирует РНК-полимеразу вируса гриппа и различных РНК-вирусов, таких как буньявирусы, аренавирусы и вирус желтой лихорадки; влияние фавипиравира на SFTSV предполагало, что препарат оказывает более сильный противовирусный эффект, чем рибавирин, как *in vitro*, так и *in vivo* [67, 68]; однако необходимы дополнительные рандомизированные клинические исследования.

Человеческое моноклональное антитело продемонстрировало нейтрализующую активность против SFTSV *in vitro* и может использоваться для профилактики у людей с высоким риском передачи вируса от человека к человеку, таких как персонал больниц и родственники больных [69]. В качестве потенциальной терапии спасения для тяжелых SFTS-пациентов было использовано совместное применение плазмафереза и рибавирина [70].

Психологические интервенции также важны в периоде выздоровления от болезни [71].

Вакцины против SFTS-инфекции не существует, поэтому людям, живущим в эндемичных районах, следует соблюдать следующие профилактические меры защиты от укусов клещей, в том числе использование репеллентов (частота случаев укусов снижается на 93% по сравнению со стандартными мерами профилактики) [72].

Полагают, что пациентов с SFTS следует изолировать до тех пор, пока у них не исчезнет обнаруживаемая вирусемия, а всех, кто контактировал с этими пациентами, следует контролировать на наличие лихорадки до конца инкубационного периода болезни. Людям, подвергшимся воздействию потенциально вирусемической крови, следует принять практические меры защиты, в том числе носить перчатки и другую защитную одежду для избегания прямого контакта кожи с инфицированными тканями или кровью. Считается, что SFTSV чувствителен к кислоте, теплу, эфиру, дезоксихолату натрия, другим распространенным дезинфицирующим средствам и ультрафиолетовому облучению, поэтому он может быть быстро инактивирован.

С профилактической целью любому человеку с высоким риском заражения может быть предложено введение перорального профилактического рибавирина или человеческих моноклональных антител.

**Заключение.** В настоящее время SFTS-инфекцию трудно контролировать и предотвращать из-за сложной цепочки передачи, в которой участвуют позвоночные-хозяева и клещи-переносчики в постоянно меняющейся среде [73]; Всемирная организация здравоохранения определила SFTSV как приоритетный патоген, требующий постоянного внимания [74].

По разным данным, требуют дальнейшего выяснения динамика энзоотической среды и цикл передачи SFTSV и вируса Хартленд, должна быть подробно описана роль климатических факторов, резервуарных хозяев и переносчиков, и серологическая распространенность SFTS-инфекции у диких животных. Кроме того, сравнительное изучение изолятов из Китая, Японии, Кореи и США должно уточнить происхождение и разнообразие этих буньявирусов. Быстрое подозрение и диагностика SFTSV на основании клинических особенностей болезни, эпидемиологического анамнеза, лабораторных показателей в динамике госпитализации пациента важны для его выживания. В частности, если пациент заболел в эндемичном по



SFTS-инфекции регионе после укуса кошки, при дифференциальном диагнозе следует учитывать это заболевание [75]; кроме того, владельцам кошек и ветеринарному персоналу в регионах, эндемичных по SFTSV, следует рекомендовать лечить больных кошек, соблюдая строгие меры инфекционного контроля, а также не подвергаться укусам / не иметь прямой или тесный контакт с кошками, пораженными болезнями неизвестной причины [76].

Понимание механизмов поражения SFTS-вирусом и/или другими вирусными геморрагическими лихорадками будет способствовать разработке новых терапевтических подходов, что важно в плане терапии (в частности, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и полиорганной недостаточности), так как эффективная стратегия медикаментозного лечения в должной мере не разработана, и больные в основном получают только поддерживающую терапию.

Для предотвращения заражения и борьбы с вирусом необходимы эффективные меры медицинского и ветеринарного профилей, включая применение анти-акарицидных средств, вакцин, противовирусных средств и терапевтических антител / антисыворотки.

### Список литературы:

- 1 Xu B., Liu L., Huang X., et al. Metagenomic analysis of fever, thrombocytopenia and leukopenia syndrome (FTLS) in Henan Province, China: discovery of a new bunyavirus. *PLoS Pathog.* 2011; 7(11): e1002369. doi: 10.1371/journal.ppat.1002369.
- 2 Ai L., Wang W., Teng Z. Advancements in the Worldwide Detection of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus Infection from 2009 to 2023. *China CDC Wkly.* 2023; 5(31): 687-693. doi: 10.46234/ccdcw2023.132.
- 3 Yu X.J., Liang M.F., Zhang S.Y., et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(16): 1523-32. doi: 10.1056/NEJMoa1010095.
- 4 Jin H., Wei F., Liu Q., Qian J. Epidemiology and control of human granulocytic anaplasmosis: a systematic review. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2012; 12(4): 269-74. doi: 10.1089/vbz.2011.0753.
- 5 Zhang Y.Z., Zhou D.J., Qin X.C., et al. The ecology, genetic diversity, and phylogeny of Huaiyangshan virus in China. *J. Virol.* 2012; 86(5): 2864-68. doi: 10.1128/JVI.06192-11.
- 6 Takahashi T., Maeda K., Suzuki T., et al. The first identification and retrospective study of severe Fever with thrombocytopenia syndrome in Japan. *J. Infect. Dis.* 2014; 209(6): 816-827. doi: 10.1093/infdis/jit603.
- 7 Denic S., Janbeih J., Nair S., et al. Acute thrombocytopenia, leucopenia, and multiorgan dysfunction: the first case of SFTS Bunyavirus outside China? *Case Rep. Infect. Dis.* 2011; 2011: 204056. doi: 10.1155/2011/204056.
- 8 Kim K.H., Yi J., Kim G., et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2012. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(11): 1892-1894. doi: 10.3201/eid1911.130792.
- 9 McMullan L.K., Folk S.M., Kelly A.J., et al. A new phlebovirus associated with severe febrile illness in Missouri. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(9): 834-41. doi: 10.1056/NEJMoa1203378.
- 10 Lam T.T., Liu W., Bowden T.A., et al. Evolutionary and molecular analysis of the emergent severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Epidemics.* 2013; 5(1): 1-10. doi: 10.1016/j.epidem.2012.09.002.
- 11 Plyusnin A., Beaty B.J., Elliott R.M., et al. Family Bunyaviridae. In: King A.M.Q., Adams M.J., Carstens E.B., Lefkowitz E.J., eds. *Virus taxonomy: ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*, 1st edn. London: Elsevier, 2011. P. 725-41.
- 12 Walter C.T., Barr J.N. Recent advances in the molecular and cellular biology of bunyaviruses. *J. Gen. Virol.* 2011; 92(Pt. 11): 2467-2484. doi: 10.1099/vir.0.035105-0.
- 13 Li J.L., Ling J.X., Liu D.Y., et al. Genetic characterization of a new subtype of Hantaan virus isolated from a hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) epidemic area in Hubei Province, China. *Arch. Virol.* 2012; 157(10): 1981-87. doi: 10.1007/s00705-012-1382-z.
- 14 Palacios G., Savji N., Travassos da Rosa A., et al. Characterization of the Uukuniemi virus group (Phlebovirus: Bunyaviridae): evidence for seven distinct species. *J. Virol.* 2013; 87(6): 3187-95. doi: 10.1128/JVI.02719-12.



- 15 Matsuno K., Weisend C., Travassos da Rosa A.P., et al. Characterization of the Bhanja serogroup viruses (Bunyaviridae): a novel species of the genus Phlebovirus and its relationship with other emerging tick-borne phleboviruses. *J. Virol.* 2013; 87(7): 3719-28. doi: 10.1128/JVI.02845-12.
- 16 LaBeaud A.D., Kazura J.W., King C.H. Advances in Rift Valley fever research: insights for disease prevention. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2010; 23(5): 403-8. doi: 10.1097/QCO.0b013e32833c3da6.
- 17 Appannanavar S.B., Mishra B. An update on Crimean Congo hemorrhagic fever. *J. Glob. Infect. Dis.* 2011; 3(3): 285-92. doi: 10.4103/0974-777X.83537.
- 18 International Committee on Taxonomy of Viruses. *Taxon details: severe fever with thrombocytopenia syndrome virus.* 2023. URL: [https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode\\_id=202100166](https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode_id=202100166).
- 19 Bao C.J., Guo X.L., Qi X., 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. doi: 10.1093/cid/cir732.
- 20 Jiao Y., Zeng X., Guo X., et al. Preparation and evaluation of recombinant severe fever with thrombocytopenia syndrome virus nucleocapsid protein for detection of total antibodies in human and animal sera by double-antigen sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50(2): 372-7. doi: 10.1128/JCM.01319-11.
- 21 Cui F., Cao H.X., Wang L., et al. Clinical and epidemiological study on severe fever with thrombocytopenia syndrome in Yiyuan County, Shandong Province, China. *Am J. Trop. Med. Hyg.* 2013; 88(3): 510-2. doi: 10.4269/ajtmh.11-0760.
- 22 Tang X., Wu W., Wang H., et al. Human-to-human transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through contact with infectious blood. *J. Infect. Dis.* 2013; 207(5): 736-39. doi: 10.1093/infdis/jis748.
- 23 Zhang X., Liu Y., Zhao L., et al. An emerging hemorrhagic fever in China caused by a novel bunyavirus SFTSV. *Sci. China Life Sci.* 2013; 56(8): 697-700. doi: 10.1007/s11427-013-4518-9.
- 24 Lin T.L., Ou S.C., Maeda K., et al. The first discovery of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in Taiwan. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9(1): 148-151. doi: 10.1080/22221751.2019.1710436.
- 25 Tran X.C., Yun Y., Van An L., et al. Endemic severe fever with thrombocytopenia syndrome, Vietnam. *Emerg. Infect. Dis.* 2019; 25(5): 1029-1031. doi: 10.3201/eid2505.181463.
- 26 Zhao L., Zhai S., Wen H., et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, Shandong Province, China. *Emerg. Infect. Dis.* 2012; 18(6): 963-65. doi: 10.3201/eid1806.111345.
- 27 Zhang Y.Z., He Y.W., Dai Y.A., et al. Hemorrhagic fever caused by a novel Bunyavirus in China: pathogenesis and correlates of fatal outcome. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54(4): 527-33. doi: 10.1093/cid/cir804.
- 28 Liang S., Bao C., Zhou M., et al. Seroprevalence and risk factors for severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in Jiangsu Province, China, 2011. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2014; 90(2): 256-9. doi: 10.4269/ajtmh.13-0423.
- 29 Kobayashi Y., Kato H., Yamagishi T., et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, Japan, 2013–2017. *Emerg. Infect. Dis.* 2020; 26(4): 692-699. doi: 10.3201/eid2604.191011.
- 30 Jung I.Y., Ahn K., Kim J., et al. Higher fatality for severe fever with thrombocytopenia syndrome complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Yonsei Med. J.* 2019; 60(6): 592–96. doi: 10.3349/ymj.2019.60.6.592.
- 31 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): e206–8. doi: 10.1016/j.ijid.2012.11.006.
- 32 Mishra A.C., Mehta M., Mourya D.T., Gandhi S. Crimean-Congo haemorrhagic fever in India. *Lancet.* 2011; 378(9788): 372. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60680-6.





- 33 Jin C., Liang M., Ning J., et al. Pathogenesis of emerging severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in C57/BL6 mouse model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012; 109(25): 10053-8. doi: 10.1073/pnas.1120246109.
- 34 Kim H.G., Jung M., Lee D.H. Seasonal activity of *Haemaphysalis longicornis* and *Haemaphysalis flava* (Acari: Ixodida), vectors of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) virus, and their SFTS virus harboring rates in Gyeonggi Province, South Korea. *Exp. Appl. Acarol.* 2022; 87(1): 97-108. doi: 10.1007/s10493-022-00722-x.
- 35 Xiong W.Y., Feng Z.J., Matsui T., Foxwell A.R. Risk assessment of human infection with a novel bunyavirus in China. *Western Pac. Surveill Response J.* 2012; 3(4): 61-66. doi: 10.5365/WPSAR.2012.3.4.002.
- 36 Ding S., Yin H., Xu X., et al. A cross-sectional survey of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection of domestic animals in Laizhou City, Shandong Province, China. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2014; 67(1): 1-4. doi: 10.7883/yoken.67.1.
- 37 Ge H.M., Wang Q.K., Li Z.F., et al. Survey of SFTSV carrying situation in rodents in SFTS epidemic area of Donghai County. *Jiangsu J. Prev. Med.* 2012; 23(6): 12-14. doi: 10.3969/j.issn.1006-9070.2012.06.005 (in Chinese).
- 38 Gai Z.T., Zhang Y., Liang M.F., et al. Clinical progress and risk factors for death in severe fever with thrombocytopenia syndrome patients. *J. Infect. Dis.* 2012; 206(7): 1095-102. doi: 10.1093/infdis/jis472.
- 39 Matsuno K., Nonoue N., Noda A., et al. Fatal tickborne phlebovirus infection in captive cheetahs, Japan. *Emerg. Infect. Dis.* 2018; 24(9): 1726-1729. doi: 10.3201/eid2409.171667.
- 40 Matsuo A., Momoi Y., Nishiguchi A., et al. Natural severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in domestic cats in Japan. *Vet. Microbiol.* 2019; 236: 108346. doi: 10.1016/j.vetmic.2019.06.019.
- 41 Yamanaka A., Kirino Y., Fujimoto S., et al. Direct transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus from domestic cat to veterinary personnel. *Emerg. Infect. Dis.* 2020; 26(12): 2994-2998. doi: 10.3201/eid2612.191513.
- 42 Kim W.Y., Choi W., Park S.W., et al. Nosocomial transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Korea. *Clin Infect Dis.* 2015; 60(11): 1681-83. doi: 10.1093/cid/civ128.
- 43 Jung I.Y., Choi W., Kim J., et al. Nosocomial person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Clin. Microbiol. Infect.* 2019; 25(5): 633. e1-4. doi: 10.1016/j.cmi.2019.01.006.
- 44 Xing Z., Scheffers J., Schwabenlander M., et al. Novel bunyavirus in domestic and captive farmed animals, Minnesota, USA. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(9): 1487-89. doi: 10.3201/eid1909.130165.
- 45 Savage H.M., Godsey M.S. Jr., Lambert A., et al. First detection of heartland virus (Bunyaviridae: Phlebovirus) from field collected arthropods. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2013; 89(3): 445-452. doi: 10.4269/ajtmh.13-0209.
- 46 Saijo M. Circulation of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) in nature: Transmission of SFTSV between mammals and ticks. In: Saijo M., ed. *Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome*. Springer: Singapore, 2019; pp. 151-172.
- 47 Oh S.S., Chae J.B., Kang J.G., et al. Detection of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus from Wild Animals and Ixodidae Ticks in the Republic of Korea. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2016; 16(6): 408-14. doi: 10.1089/vbz.2015.1848.
- 48 Weng Y, Chen N., Han Y., et al. Clinical and laboratory characteristics of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Chinese patients. *Braz. J. Infect. Dis.* 2014; 18(1): 88-91. doi: 10.1016/j.bjid.2013.05.011.
- 49 Cui N., Bao X.L., Yang Z.D., et al. Clinical progression and predictors of death in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome in China. *J. Clin. Virol.* 2014; 59(1): 12-17. doi: 10.1016/j.jcv.2013.10.024.



- 50 Ding F., Zhang W., Wang L., et al. Epidemiologic features of severe fever with thrombocytopenia syndrome in China, 2011-2012. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56: 1682–83.
- 51 Deng B., Zhou B., Zhang S., et al. Clinical features and factors associated with severity and fatality among patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome Bunyavirus infection in Northeast China. *PLoS ONE*. 2013; 8(11): e80802. doi: 10.1371/journal.pone.0080802.
- 52 Liu W., Lu Q.B., Cui N., et al. Case-fatality ratio and effectiveness of ribavirin therapy among hospitalized patients in china who had severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 57(9): 1292-9. doi: 10.1093/cid/cit530.
- 53 Sun L., Hu Y., Niyonsaba A., et al. Detection and evaluation of immunofunction of patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Clin. Exp. Med.* 2014; 14(4): 389-95. doi: 10.1007/s10238-013-0259-0.
- 54 Deng B., Zhang S., Geng Y., et al. Cytokine and chemokine levels in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *PLoS ONE*. 2012; 7(7): e41365. doi: 10.1371/journal.pone.0041365.
- 55 Qu B., Qi X., Wu X., et al. Suppression of the interferon and NF- $\kappa$ B responses by severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *J. Virol.* 2012; 86(16): 8388-401. doi: 10.1128/JVI.00612-12.
- 56 van Knippenberg I., Carlton-Smith C., Elliott R.M. The N-terminus of Bunyamwera orthobunyavirus NSs protein is essential for interferon antagonism. *J. Gen. Virol.* 2010; 91(Pt. 8): 2002-2006. doi: 10.1099/vir.0.021774-0.
- 57 Sun Y., Jin C., Zhan F., et al. Host cytokine storm is associated with disease severity of severe fever with thrombocytopenia syndrome. *J. Infect. Dis.* 2012; 206(7): 1085-94. doi: 10.1093/infdis/jis452.
- 58 Seynhaeve A.L., Vermeulen C.E., Eggermont A.M., ten Hagen T.L. Cytokines and vascular permeability: an in vitro study on human endothelial cells in relation to tumor necrosis factor-alpha-primed peripheral blood mononuclear cells. *Cell Biochem. Biophys.* 2006; 44(1): 157-69. doi: 10.1385/CBB:44:1:157.
- 59 Liu Y., Wu B., Paessler S., et al. The pathogenesis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in alpha/beta interferon knockout mice: insights into the pathologic mechanisms of a new viral hemorrhagic fever. *J. Virol.* 2014; 88(3): 1781-6. doi: 10.1128/JVI.02277-13.
- 60 Health and Safety Authority. 2020 *Biological Agents Code of Practice Code of Practice for the Safety, Health and Welfare at Work (Biological Agents) Regulations, 2013 and 2020* (S.I. No. 572 of 2013 as amended by S.I. No. 539 of 2020). Health and Safety Authority, Dublin: 2020. 60 p. URL: [https://www.hsa.ie/eng/publications\\_and\\_forms/publications/biological\\_agents/cop\\_biological\\_agents\\_2020.pdf](https://www.hsa.ie/eng/publications_and_forms/publications/biological_agents/cop_biological_agents_2020.pdf).
- 61 Goldsmith C.S., Ksiazek T.G., Rollin P.E., et al. Cell culture and electron microscopy for identifying viruses in diseases of unknown cause. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(6): 886-91. doi: 10.3201/eid1906.130173.
- 62 Li Z., Qi X., Zhou M., et al. A two-tube multiplex real-time RT-PCR assay for the detection of four hemorrhagic fever viruses: severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, Hantaan virus, Seoul virus, and dengue virus. *Arch. Virol.* 2013; 158(9): 1857-63. doi: 10.1007/s00705-013-1677-8.
- 63 Huang X.Y., Hu X.N., Ma H., et al. Detection of new bunyavirus RNA by reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification. *J. Clin. Microbiol.* 2014; 52(2): 531-35. doi: 10.1128/JCM.01813-13.
- 64 Quan Tai X., Feng Zhe C., Xiu Guang S., Dong Ge C. A study of cytological changes in the bone marrow of patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome. *PLoS ONE*. 2013; 8(12): e83020. doi: 10.1371/journal.pone.0083020.
- 65 Debing Y., Jochmans D., Neyts J. Intervention strategies for emerging viruses: use of antivirals. *Curr. Opin. Virol.* 2013; 3(2): 217-24. doi: 10.1016/j.coviro.2013.03.001.



66 Liu W., Lu Q.B., Cui N., et al. Case-fatality ratio and effectiveness of ribavirin therapy among hospitalized patients in china who had severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 57(9): 1292-99. doi: 10.1093/cid/cit530.

67 Tani H., Fukuma A., Fukushi S., et al. Efficacy of T-705 (Favipiravir) in the treatment of infections with lethal severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *mSphere*. 2016; 1(1): e00061-15. doi: 10.1128/mSphere.00061-15.

68 Takayama-Ito M., Saijo M. Antiviral drugs against severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection. *Front. Microbiol.* 2020; 11: 150. doi: 10.3389/fmicb.2020.00150.

69 Guo X., Zhang L., Zhang W., et al. Human antibody neutralizes severe Fever with thrombocytopenia syndrome virus, an emerging hemorrhagic Fever virus. *Clin. Vaccine Immunol.* 2013; 20(9): 1426-32. doi: 10.1128/CVI.00222-13.

70 Oh W.S., Heo S.T., Kim S.H., et al. Plasma exchange and ribavirin for rapidly progressive severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Int. J. Infect. Dis.* 2014; 18: 84-6. doi: 10.1016/j.ijid.2013.08.011.

71 Huang B.Q. Nursing Experience of severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Chin. Prac. Med.* 2011; 6: 191–92 (in Chinese).

72 Cisak E., Wojcik-Fatla A., Zając V., Dutkiewicz J. Repellents and acaricides as personal protection measures in the prevention of tick-borne diseases. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2012; 28(10): 437-46. doi: 10.1016/j.pt.2012.07.003.

73 Dantas-Torres F., Chomel B.B., Otranto D. Ticks and tick-borne diseases: a One Health perspective. *Trends Parasitol.* 2012; 28(10): 437-46. doi: 10.1016/j.pt.2012.07.003.

74 World Health Organization (WHO). *2018 Annual review of diseases prioritized under the Research and Development Blueprint*. Geneva: WHO Research and Development Blueprint; 2018. 18 p. URL: [https://www.who.int/docs/default-source/blue-print/2018-annual-review-of-diseases-prioritized-under-the-research-and-development-blueprint.pdf?sfvrsn=4c22e36\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/blue-print/2018-annual-review-of-diseases-prioritized-under-the-research-and-development-blueprint.pdf?sfvrsn=4c22e36_2).

75 Huang X.X., Li J.D., Li A.Q., et al. Epidemiological characteristics of severe fever with thrombocytopenia syndrome from 2010 to 2019 in Mainland China. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021; 18(6): 3092. doi: 10.3390/ijerph18063092.

76 Tsuru M., Suzuki T., Murakami T., et al. Pathological Characteristics of a Patient with Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome (SFTS) Infected with SFTS Virus through a Sick Cat's Bite. *Viruses.* 2021; 13(2): 204. doi: 10.3390/v13020204.

