

© С. А. Пелешок, В. Н. Болехан, И. С. Усанкин, 2016
УДК 616.928.8

С. А. Пелешок
ДОКТ. МЕД. НАУК

В. Н. Болехан
ДОКТ. МЕД. НАУК

И. С. Усанкин

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

Опасна ли лихорадка Зика?

Наблюдается распространение инфекции, вызванной вирусом Зика (лихорадка Зика), первоначально зарегистрированной в Африке. Для России существует опасность завоза и полностью не исключено распространение инфекции в южных регионах страны. На основе анализа зарубежных публикаций представлены клинико-эпидемиологические особенности данной патологии. Возбудитель — вирус Зика — РНК-содержащий флавивирус, родственник с арбовирусами, неустойчив в окружающей среде, передается человеку комарами рода *Aedes* (*Ae. aegypti*). Заболевание обычно протекает легко и завершается в течение 1 нед, однако при заражении беременной опасно для плода поражением головного мозга. Лечение патогенетическое. Вакцины нет. Профилактические и противоэпидемические меры — как при арбовирусных инфекциях.

Ключевые слова: лихорадка Зика, эпидемиология, патогенез, клиническая картина, диагностика, лечение, профилактика, беременные

Лихорадку Зика чаще всего регистрируют в виде вспышек и отдельных случаев в 29 странах Южной и Северной Америки и Азиатско-Тихоокеанского региона (в том числе Бразилии, Доминиканской республике, Тайланде и др.). Вирус впервые выделен от приматов в 1947 г. в Уганде. В 2007–2013 гг. были зарегистрированы крупные вспышки заболеваемости на Тихоокеанских островах (Микронезии, Французской Полинезии, острове Яп). С 2015 г. отмечено массовое распространение инфекции в государствах Южной Америки. В Бразилии, по неофициальным данным, инфицированы уже около 1 млн жителей [1, 2].

Нами продолжен обзор современных публикаций для оценки патогенетических, клинических, эпидемиологических особенностей инфекции, способов ее профилактики и лечения, прогноза распространения в России.

Возбудитель. РНК-содержащий флавивирус, родственник с вирусами желтой лихорадки, лихорадки Денге, Западного Нила и японского энцефалита, относится ко II группе патогенности [3]. Геном вируса содержит более 10 000 нуклеотидов, кодирующих 3 419 аминокислотных последовательностей, в том числе полипротеинпротеазу, белок капсида, предшественника мембранного белка (про-белок М), мембран-

ный протеин Е и семь неструктурных белков (NS1–NS7). Поверхность вириона образована Е и М белками. Белок Е (-53 кДа) способен гликозилироваться, являясь основной вирусной антигенной детерминантой, с функциями крепления к мембранам и слияния при попадании в клетку. Проводимые исследования по генно-инженерным вмешательствам в структуру поверхностных белков вируса в перспективе приведут к получению профилактической вакцины. У вируса Зика (ВЗ) выявлено существование двух филогенетических разновидностей — африканской и азиатской. Во внешней среде вирус неустойчив, инактивируется при нагревании свыше 60 °С, а также при ультрафиолетовом облучении. Обеззараживается 70° спиртом, эфиром, раствором перманганата калия [4, 5].

В эксперименте вирус был выделен на культуре клеток почек африканской зеленой мартишки (линия ATCC–CCL81), отмечена связь между цитопатическим эффектом на эти клетки и вирусной нагрузкой в испытуемых образцах, полученных от больных (слюна и моча) [6].

Эпидемиология. Основным источником инфекции — больной человек или носитель вируса. ВЗ обнаруживают в крови человека с 1-х по 11-е сутки заболевания. Предполагаемый основной резервуар инфекции — приматы и грызуны (до конца не исключена возможность быть резервуаром инфекции у зебр и слонов). Заражение макак-резусов в эксперименте сопровождается временной пирексией. ВЗ выделяется из сывотки зараженной обезьяны через 9 сут [7].

Степан Андреевич Пелешок
e-mail: peleshokvma@mail.ru

Основной путь передачи ВЗ — трансмиссивный, переносчики — комары рода *Aedes*. ВЗ был обнаружен у комаров *Ae. aegypti*, *Ae. africanus*, *Ae. luteocephalus*, *Ae. vittatus*, *Ae. apicoargenteus*, *Ae. furcifer* и *Ae. albopictus*. В последние годы комары рода *Aedes* обнаружены в новых областях, таких как Северная и Южная Америка (*Ae. egypti* и *Ae. albopictus*), и в Европе (*Ae. albopictus*), будучи причастными к передаче арбовирусов. Вирус размещается в слюнных железах комаров, где способен размножаться, не влияя на насекомое, оставаясь в нем на протяжении всей своей жизни [7]. Имеются публикации о выделении ВЗ из спермы у пациента из Французской Полинезии, о случаях нетрансмиссивной, вероятно сексуальной, передачи у людей в США. В представленной группой ученых математической модели распространения инфекции [8], построенной на основе эпидемиологических данных из Бразилии, Колумбии и Сальвадора, доля половой передачи может составлять около 3 % случаев заболевания. Этот путь может быть ответственным за широкое географическое распространение инфекции и длительность течения вспышек.

Сообщается о случаях передачи инфекции при переливании донорской крови [9].

Патогенез. Передаваемые комарами флавивirusы первоначально реплицируются в дендритных клетках вблизи места инвазии, затем распространяются в лимфатические узлы и кровотоки. Флавивирусная репликация происходит в цитоплазме клеток и вызывает образование мембранных везикул внутри просвета эндоплазматического ретикулума (ЭПР). Мембранные перестройки, обусловленные вирусными белками, вызывают изменения в белковом составе мембраны ЭПР и содержания в ней липидов. Вновь синтезированные вирусные геномы заключаются в вирионы, которые собираются в ЭПР, а затем переносятся через комплекс Гольджи путем секреции и накапливаются до высвобождения из инфицированной клетки. У зараженных ВЗ развивается полифункциональная активация иммунитета во время острой фазы инфекции, сопровождаемая повышением профилей цитокинов, связанных с *Th1-(IL-2)*, *Th2-(IL-4, IL-13)*, *Th17-(IL-17)*, а также *Th9-(IL-9)* ответом. У молодых интерферон-дефицитных мышей, в эксперименте инфицированных ВЗ, при гистологическом исследовании выявляют дегенерацию нейронов, клеточную инфильтрацию и размягчение в головном мозгу и скелетных мышцах. Доказана тропность ви-

руса к фибробластам кожи. В эксперименте ВЗ эффективно заражает клетки-предшественники нервной ткани (*hNPC*) человека, вызывая в них активацию провоспалительных путей внутриклеточной сигнализации [10].

Клиническая картина. Инкубационный период, вероятно, составляет несколько суток. У 80 % людей, инфицированных ВЗ, течение заболевания бессимптомное. Болезнь протекает обычно легко и характеризуется острым началом, лихорадкой, пятнисто-папулезной сыпью, артралгией без необратимых изменений суставов или конъюнктивитом с длительностью от нескольких дней до 1 нед. Реже у больных наблюдали недомогание, озноб, головную боль в периорбитальной области, боли в мышцах, а также лейкопению с моноцитозом и тромбоцитопенией, отеки и увеличение подмышечных и паховых лимфатических узлов [2].

Опасность инфекции связана с выявлением в Бразилии и Полинезии в 2015 г. связи между обнаружением в околоплодных водах ВЗ и возникновением микроцефалии и внутричерепных кальцификатов у новорожденных. Микроцефалия определяется как уменьшение окципито-фронтальной окружности меньше, чем в 3-м процентиле, основанном на стандартных диаграммах роста для пола, возраста и срока гестации при рождении [11].

Министерство здравоохранения Бразилии сообщает об увеличении числа случаев микроцефалии в северо-восточной части страны, где продолжают регистрировать случаи заболевания лихорадкой Зика. С 30 октября 2015 г. по 6 февраля 2016 г. сообщено о 5 079 подозреваемых случаях микроцефалии новорожденных из 21 федеральной земли (по сравнению с предшествующим среднегодовым числом случаев микроцефалии — 163). Определено, что критическими для поражения плода являются I и II триместры беременности, а появление случаев микроцефалии нарастает к 4–5-му месяцу после начала вспышки в конкретной местности [12].

Кроме того, в странах, сообщивших о вспышке заболеваемости лихорадкой Зика, учащаются случаи появления синдрома Гийена–Барре. Сообщается о различной частоте заболеваемости этим синдромом — от трехкратной в Сальвадоре до двадцатикратной во время вспышки во Французской Полинезии в 2014 г. В качестве фактора риска развития этого синдрома на фоне лихорадки Зика изучается присутствие серологических маркеров предшествующей инфекции

другими флавивирусами (Чикугунья и лихорадка Денге) [13].

Диагностические исследования. Для диагностики лихорадки Зика используют ОТ-ПЦР на вирусную РНК, а также ИФА на IgM и реакцию нейтрализации на антитела к ВЗ. IgM к ВЗ обнаруживают в течение первых 3–5 сут после начала болезни. Нейтрализующие антитела обычно развиваются уже на 5-е сутки после начала болезни. ПЦР-тестами вирусную РНК обнаруживают в крови больного менее чем через 10 сут после начала болезни. Диагностическое тестирование на флавивирусные инфекции должно включать исследование сыворотки, собранной в период острой фазы, как можно раньше после начала заболевания, и во втором образце, собранном через 2–3 нед после первого [5, 14, 15]. Для диагностики остро инфицированных пациентов сочетание крови, мочи и слюны увеличивает чувствительность и «окно» обнаружения вируса, однако полностью не исключает перекрестного реагирования с сывороточными антителами против других родственных флавивирусов (Денге, Чикугунья и др.). При невозможности диагностики инфекции на местном уровне следует направлять материал для лабораторного исследования на лихорадку Зика в Роспотребнадзор (ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» или ЦНИИ эпидемиологии) [1].

Лечение. В настоящий момент никаких конкретных средств противовирусной терапии лихорадки Зика не существует. В случае необходимости применяют симптоматическую терапию, уход и общеукрепляющие средства. Так как не сообщается никаких доказательств геморрагических осложнений при лихорадке Зика, использование нестероидных противовоспалительных препаратов в случае выраженной артралгии не является строго противопоказанным. Однако, учитывая возможность сопутствующей вирусной инфекции Денге, следует избегать их применения или использовать препараты, оказывающие наименьшее влияние на агрегацию тромбоцитов (ацетаминофен и др.). В случае тяжелого течения может потребоваться госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии, по показаниям — инфузионная терапия, искусственная вентиляция легких. При развитии осложнений в виде синдрома Гийена–Барре может быть эффективным внутривенное введение иммуноглобулина [16].

Угроза распространения лихорадки Зика в России. Развитие индустрии туризма и реги-

страция пяти случаев завоза в 2016 г. в России при возвращении туристов из Доминиканской республики, а также наличие возможного ареала обитания комаров рода *Aedes* на юге России, свидетельствуют о возможном повторном завозе и полностью не исключают появление случаев передачи инфекции в РФ [17–19]. На конец весны 2016 г. уже в 13 странах у пораженных отмечают увеличение числа случаев патологии нервной системы у новорожденных, в том числе синдрома Гийена–Барре, связанное со случаями заболевания лихорадкой Зика [20]. По данным оценки пассажиропотока авиакомпаний мира, Россия имеет средний риск завоза инфекции (вероятность 20–40 %) при возвращении туристов из неблагополучных регионов. Риск внутренией передачи инфекции, несмотря на наличие возможного ареала обитания переносчиков лихорадки Зика (комаров рода *Aedes*) на юге России, невелик и составляет 0–15 % [8].

На черноморском побережье Кавказа после 50-летнего перерыва вновь были обнаружены комары *Ae. aegypti* и *Ae. Albopictus* в 2001 и 2011 гг., соответственно. ВЗ может существовать у комаров при среднесуточной температуре воздуха не менее 22 °С. Лимитирующими факторами пространственного распространения этих видов комаров являются среднемесячная температура января (для *Ae. aegypti* — 0 °С), для *Ae. albopictus* — 1–3 °С) и годовая сумма осадков более 450 мм. С учетом этих условий возможно распространение комаров *Aedes* в следующих регионах России: Крым, Кавказ (кроме высокогорья), Краснодарский и Ставропольский края, Калининградская область и близлежащие страны — западная часть Литвы, южная часть Украины и Молдавии, прикаспийская часть Центральной Азии, некоторые районы Киргизии [21].

Таким образом, возникновение природных очагов в России невозможно, локальные вспышки от случаев завоза (распространение от больных, заразившихся вне территории России) в теплое время года возможны.

Профилактические и противоэпидемические меры — такие же, как и при других арбовирусных инфекциях.

Меры, направленные на источник инфекции, включают своевременное выявление и изоляцию больных, карантинный контроль в аэропортах лиц, пребывающих из стран, неблагополучных по лихорадке Зика.

По рекомендации Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), беременная

должна проходить обследование на лихорадку Зика, если она сообщила симптомы соответствующего заболевания во время или в течение 2 нед после времени, проведенного в районе с постоянной передачей вируса. Если мать имела положительные или неубедительные результаты тестирований на эту инфекцию, то ребенок должен пройти тестирование на наличие ВЗ. CDC также рекомендует мониторинг развития плода у беременных с признаками лихорадки Зика с помощью УЗ-исследования плода каждые 3–4 нед [15].

Меры, направленные на пресечение путей передачи инфекции, включают: избегание территорий, где продолжается передача вируса; строгое соблюдение мер по предупреждению укусов комаров (использование репеллентов, противомоскитных сеток); дезинсекционную обработку ареалов обитания комаров рода *Aedes*, а также транспортных средств, посещавших страны, неблагополучные по этой инфекции; ограничение допуска к донорству компонентов крови у лиц, вернувшихся из стран с продолжающейся передачей инфекции, на срок не менее 28 дней; исключение незащищенных половых контактов [1, 4, 11].

Вакцина в настоящее время не разработана [22]. Для усиления контроля заболеваемости в

странах Южной Америки и США создана электронная база данных случаев арбовирусных инфекций ArboNet [23].

Заключение. Лихорадка Зика широко распространена в Америке и Юго-Восточной Азии. Сохраняется опасность завоза инфекции в Россию при возвращении туристов из неблагополучных по лихорадке Зика стран, а расширение ареала обитания комаров *Aedes* не исключает ее передачу в летний период в пределах юга России. В настоящее время определены основные меры по профилактике (в основном, неспецифической) и диагностике лихорадки Зика. Заболевание, характеризующееся, преимущественно, легким течением, опасно развитием неврологических осложнений, механизм которых в настоящее время продолжает изучаться. Сообщается о высоком риске формирования аномалий развития центральной нервной системы (микроцефалии и внутричерепных кальцификатов) у плода при заражении беременной в I–II триместрах, а также возможности развития аутоиммунных поражений нервной системы в виде синдрома Гийена–Барре. Дальнейшее изучение лихорадки Зика (длительность инкубационного периода и другое) поможет разработать эффективные методы ее профилактики на территории России.

Литература

1. *О мерах по недопущению распространения на территории Российской Федерации лихорадки Зика: Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 10 февраля 2016 г. № 14 (зарегистрировано в Минюсте России 12.02.2016 № 41071).*
2. *Enserink M. An obscure mosquito-borne disease goes global // Science. 2015. Vol. 350. № 6264. P. 1012–1013 (doi:10.1126/science.350.6264.1012).*
3. *Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности). СП 1.3.3118-13: Пост. ГГСВ РФ от 28 ноября 2013 г. № 64. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70563038/> (дата обращения: 22.03.2016).*
4. *Aubry M., Richard V., Jennifer Green J. et al. Inactivation of Zika virus in plasma with amotosalen and ultraviolet A illumination // Transfusion. 2016. Vol. 56. № 1. P. 33–40 (doi: 10.1111/trf.13271).*
5. *Fauci A. S., Morens D. M. Zika Virus in the Americas — Yet Another Arbovirus Threat // New Engl. J. Med. 2016. Vol. 374. P. 1–3 (doi: 10.1056/NEJMp1600297).*
6. *Myrna C. et al. Isolation of Infective Zika Virus from Urine and Saliva of Patients in Brazil // PLoS. Negl. Trop. Dis. 2016. Vol. 10. № 6 (e0004816). (doi: 10.1371/journal.pntd.0004816).*
7. *Nunes M. L. et al. Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil // J. Pediatr. (Rio J.). 2016. Vol. 92. № 2. P. 103–105 (doi: 10.1016/j.jped.2016.02.009).*
8. *Gao D. et al. Prevention and Control of Zika as a Mosquito-Borne and Sexually Transmitted Disease: A Mathematical Modeling Analysis // Sci. Rep. 2016. № 6 (28070). (doi: 10.1038/srep28070).*
9. *Guilherme A. et al. First detection of autochthonous Zika virus transmission in a HIV-infected patient in Rio de Janeiro, Brazil // J. clin. Virol. 2016. № 74. P. 1–3 (doi: 10.1016).*
10. *Rolfe A. J. et al. Bioinformatic analysis reveals the expression of unique transcriptomic signatures in Zika virus infected human neural stem cells // Cell Biosci. 2016. Vol. 6. № 42 (doi: 10.1186/s13578-016-0110-x. eCollection 2016).*
11. *UNICEF works to help keep communities. URL: <http://www.safe.unicef.org>. (дата обращения 6.02.2016).*
12. *Reefhuis J. et al. Projecting Month of Birth for At-Risk Infants after Zika Virus Disease Outbreaks // Emerg. Infect. Dis. 2016. Vol. 22. № 5. P. 828–832 (doi: 10.3201/eid2205.160290).*

13. Garcia E. et al. Zika virus infection: global update on epidemiology and potentially associated clinical manifestations // *Wkly Epidem. Rec.* 2016. Vol. 91. № 7. P. 73–81.
14. Marcondes C.B. et al. Zika virus in Brazil and the danger of infestation by *Aedes (Stegomyia) mosquitoes* // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2015. № 22 (doi.org/10.1590/0037-8682-0220-2015).
15. Staples J. E. et al. Interim Guidelines for the Evaluation and Testing of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection — United States, 2016 // *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2016. Vol. 65. № 3. P. 63–67 (doi: 10.15585).
16. Goeyjenbier M. et al. Zika virus and the current outbreak: an overview // *Neth. J. Med.* 2016. Vol. 74. № 3. P. 104–109.
17. Пелешок С. А., Болехан В. Н., Усанкин И. С. Клинико-эпидемиологические особенности проявлений инфекции, вызванной вирусом Зика // *Клин. патофизиол.* 2016. Т. 22. № 1. С. 20–23.
18. Пелешок С. А., Болехан В. Н., Усанкин И. С. Особенности инфекции, вызванной вирусом Зика // В сб.: *Всерос. науч.-практич. конф. с междунар. участием «Фундаментальные и прикладные аспекты современной инфектологии».* Уфа, 2016. С. 73–77.
19. Пелешок С. А., Болехан В. Н., Усанкин И. С. Эпидемиологические особенности лихорадки Зика, риски завоза и распространения // В сб.: *Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики заболеваний в Санкт-Петербурге: Материалы Регион. науч.-практич. конф. эпидемиологов.* СПб., 2016. С. 88–92.
20. Роспотребнадзор оценил ситуацию с вирусом Зика в Бразилии. URL: <http://rg.ru/2016/05/28/v-ri-ne-uideli-sereznyh-riskov-zarazheniia-virusom-zika-v-brazilii.html> (дата обращения 28.05.2016).
21. Лихорадка Зика — климатозависимое заболевание. URL: <http://www.meteorf.ru/press/releases/11068/> (дата обращения 29.06.2016).
22. Болезнь, вызванная вирусом Зика: информация ВОЗ // *Эпидемиол. и вакцинопроф.* 2016. Т. 15. № 1 (86). С. 16.
23. Armstrong P. Travel-Associated Zika Virus Disease Cases Among U.S. Residents — United States, January 2015–February 2016 // *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2016. Vol. 65. № 11. P. 286–289.

S. A. Peleshok, V. N. Bolekhan, I. S. Usankin

Research Center of Military-Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg

Do Zika fever dangerous?

There is a spread of the infection caused by a Zika virus, initially registered in Africa. For Russia, there is a risk of importation and it is possible the spread of infection in the southern regions of the country. Based on the analysis of foreign publications are presented the clinical and epidemiological features of infection caused by a Zika virus. Pathogen — Zika virus — RNA-containing flavivirus related to arbovirus, is unstable in the environment, is transmitted to humans by mosquitoes genus *Aedes (Ae. aegypti)*. The disease usually is mild and is completed within 1 week, but when infected pregnant women is dangerous for the fetus brain damage during pregnancy. There are no vaccines and pathogenetic treatment. Preventive and control measures — as in arbovirus infections

Key words: *Zika fever, epidemiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment, prevention, pregnant*