

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

www.recipe.by

2016, том 5, № 1

Журнал зарегистрирован
Государственной регистрационной службой Украины
(регистрационное свидетельство
КВ № 18717-7517Р)
Учредители:
Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца (Украина)
УП «Профессиональные издания» (Беларусь)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации Республики Беларусь.
Свидетельство № 1619 от 19.04.2013 г.
Учредитель:
УП «Профессиональные издания»

Редакция в Беларуси
Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Дроздов Ю.В.
Руководитель службы рекламы и маркетинга Коваль М.А.
Технический редактор Каулькин С.В.
220012, Минск, ул. Чернышевского, 10а/805, 814
Тел.: (017) 280-01-12, 280-88-09, 385-65-08, 385-65-09
www.recipe.by
E-mail: infecto@recipe.by

Редакция в Украине
ООО «Издательский дом «Профессиональные издания»»
Директор Ильина В.А.
Тел.: (+38 067) 363-65-05
E-mail: profidom@ukr.net

© «Клиническая инфектология и паразитология»
При перепечатке материалов
ссылка на журнал обязательна.
Периодичность выхода – один раз в три месяца.

Тираж 800 экз. (Беларусь)
Тираж 1500 экз. (Украина)
Заказ... ..
Цена свободная.
Подписано в печать: 31.03.2016 г.

Отпечатано в типографии
ФЛП Нестерова Л.О. тел. +3 8068 22 62 444

Подписка в Украине:
через офис ООО «Издательский дом
«Профессиональные издания».

Подписка в Беларуси:
ведомственная – 000842
индивидуальная – 00084

Электронная версия журнала доступна
в Научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU,
в базе данных East View,
в электронной библиотечной системе IPBooks

Ответственность за точность приведенных фактов,
цитат, собственных имен и прочих сведений,
а также за разглашение закрытой информации несут авторы.
Редакция может публиковать статьи
в порядке обсуждения,
не разделяя точки зрения автора.

Главный редактор Голубовская О.А., д.м.н., проф., Киев
Заместитель главного редактора
Шкурба А.В., д.м.н., проф., Киев
Ответственный секретарь Подолок О.А., к.м.н., Киев
E-mail: opodolyuk@ukr.net

Редационный совет:
Андрейчин М.А., член-корр. НАМН Украины,
проф., д.м.н., Тернополь;
Бабак О.Я., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Харьков;
Бодня Е.И., проф., д.м.н., Харьков;
Глумчер Ф.С., проф., д.м.н., Киев;
Герасун Б.А., проф., д.м.н., Львов;
Дикий Б.Н., проф., д.м.н., Ивано-Франковск;
Дубинская Г.М., проф., д.м.н., Полтава;
Дуда А.К., проф., д.м.н., Киев;
Жаворонок С.В., проф., д.м.н., Минск;
Зинчук А.Н., проф., д.м.н., Львов;
Ключарева А.А., проф., д.м.н., Минск;
Козько В.Н., проф., д.м.н., Харьков;
Майданик В.Г., академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Мороз Л.В., проф., д.м.н., Винница;
Петренко В.И., проф., д.м.н., Киев;
Пришляк А.Я., проф., д.м.н., Ивано-Франковск;
Рябокоть Е.В., проф., д.м.н., Запорожье;
Семенов В.М., проф., д.м.н., Витебск;
Ширококов В.П., академик НАН Украины,
академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Шостакович-Корецкая Л.Р., проф., д.м.н., Днепропетровск.

Редакционная коллегия:
Антоненко М.Ю., проф., д.м.н., Киев;
Данилов Д.Е., доцент, к.м.н., Минск;
Дорошенко В.А., проф., д.м.н., Киев;
Карпов И.А., проф., д.м.н., Минск;
Крамарев С.А., проф., д.м.н., Киев;
Красавцев Е.Л., доцент, к.м.н., Гомель;
Колесникова И.П., проф., д.м.н., Киев;
Корчинский Н.Ч., доцент, к.м.н., Киев;
Митус Н.В., доцент, к.м.н., Киев;
Нетьяненко В.З., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Свиницкий А.С., проф., д.м.н., Киев;
Утепбергенова Г.А., доц., д.м.н., Шимкент;
Федорченко С.В., д.м.н., Киев;
Хобзей Н.К., проф., д.м.н., Киев;
Цыркунов В.М., проф., д.м.н., Гродно;
Шестакова И.В., доцент, к.м.н., Киев;
Яворовский А.П., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев.

Рецензируемое издание
Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для
опубликования результатов диссертационных исследований
(решение коллегии ВАК от 27.06.2013, протокол № 15/3).

Научные статьи, опубликованные в журнале, для
украинских соискателей ученых степеней на основании
приказа МОНмолодьспорта Украины от 17.10.2012 № 1112
приравниваются к зарубежным публикациям.

Голубовская О.А., Шкурба А.В., Заплотная А.А.
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Golubovska O., Shkurba A., Zaplotna G.
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Болезнь, вызываемая вирусом Зика, – новая экспансия тропических заболеваний

Disease caused by Zika virus – the new expansion of tropical diseases

Резюме

Изменение климата и различные природные аномалии привели к расширению ареала обитания комаров, особенно *Aedes*, и, как результат, к распространению трансмиссивных арбовирусных заболеваний за пределы типичных для них территорий. Последние десятилетия характеризовались появлением в Европе и США вспышек лихорадок денге, чикунгунья, Западного Нила. В настоящее время наблюдается взрывная пандемия, обусловленная вирусом Зика, активная передача которого и автохтонные случаи заболевания, вызванного им, зарегистрированы на данный момент в 53 странах и регионах, главным образом Азии, Океании, Южной и Центральной Америки, включая Бразилию, Колумбию, Венесуэлу, Мексику, Гаити и другие страны Карибского бассейна. Описаны четко документированные случаи передачи вируса половым путем в США и Франции, обсуждается связь этой болезни с синдромом Гийена – Барре и микроцефалией у новорожденных, рожденных от матерей, инфицированных вирусом Зика. Растущая глобализация торговли, путешествий и миграции населения способствуют широкому распространению вируса Зика, что делает эту проблему актуальной для всего мира, включая Украину.

Ключевые слова: вирус Зика, арбовирусы, пандемия, передача, микроцефалия, превентивные меры.

Abstract

Climate change and various natural anomalies led to the expansion of the habitat of mosquitoes, especially the *Aedes*, and as a result, the spread of vector-borne arboviral diseases beyond typical for their areas. Recent decades were characterized by the emergence in Europe and the United States of outbreaks of dengue fever, chikungunya, West Nile. There is an explosive pandemic caused by a virus Zika. Active transmission of Zika virus and autochthonous cases of disease caused by them are registered at the moment in 53 countries and regions, mainly Asia, Oceania, Central and South America, including Brazil, Colombia, Venezuela, Mexico, Haiti and other Caribbean countries. There are clearly documented cases of sexual transmission of the virus in the United States and France. It discusses the relationship of the disease with Guillain-Barré syndrome and microcephaly in infants born to mothers infected with the virus Zika. The growing globalization of trade, travel and migration contribute to the wide dissemination of the virus Zika, which makes the problem urgent for the whole world, including Ukraine.

Keywords: Zika virus, arboviruses, pandemia, transmission, microcephaly, preventive measures.

Взрывная пандемия, обусловленная вирусом Зика, происходящая в регионах Азии, Океании, Южной и Центральной Америке, Карибском регионе и потенциально угрожающая многим другим странам и территориям, является самой последней из четырех неожиданно появившихся важных вирусных заболеваний, переносимых членистоногими в Западном полушарии за последние 20 лет. Она идет вслед за лихорадкой денге, которая вошла в это полушарие украдкой несколько десятилетий назад, а затем более агрессивно в 1990-х; лихорадкой Западного Нила, которая появилась в 1999 г.; а также чикунгунья, появившейся там в 2013-м [1–4].

Эксперты ВОЗ считают, что вирус Зика может стать такой же медико-социальной проблемой 2016 г., как вирус Эбола в Западной Африке в 2014–2015 гг., а учитывая тот факт, что комар-переносчик рода *Aedes* распространен во всем мире, имеется высокий риск глобальной трансмиссии этого заболевания. Широта распространенности различных арбовирусных заболеваний напрямую связана с ареалом обитания переносчиков, в данном случае комаров рода *Aedes*, а зона обитания последних постоянно расширяется вследствие экологических аномалий [5–7].

Широко известным является факт, что за последние 130 лет средняя температура в мире возросла примерно на 0,85 °С, причем особенно ускорились темпы глобального потепления за последние 25 лет, превысив 0,18 °С за каждое десятилетие. Основной причиной этого явления считают сжигание различных видов топлива, в результате чего в нижних слоях атмосферы скапливаются продукты сгорания, прежде всего углекислый газ, приводящие к удержанию излишнего тепла, созданию парниковых эффектов и воздействию на глобальный климат. В этом году ситуация осложняется возникновением температурной аномалии, известной как Эль-Ниньо. Она представляет собой колебание температуры поверхностного слоя воды в экваториальной части Тихого океана, оказывающее заметное влияние на климат, что может стать не только причиной засух и наводнений в разных частях планеты, но и способствовать распространению возбудителей и переносчиков инфекционных болезней (комаров, москитов, клещей, мух, блох, вшей и т.д.) далеко за пределы их обычного обитания вследствие потепления [2, 8].

Растущая глобализация торговли, путешествий и миграции населения способствуют распространению в Европе и США инвазивных комаров рода *Aedes*. Особое беспокойство в настоящее время вызывает возвращение в Европу комара рода *A. albopictus* и появление комара *A. albopictus*, так как они оба участвуют в местной передаче лихорадки денге. Изменение климата, наводнения, урбанизация и другие факторы также могут способствовать укоренению других видов комаров – переносчиков инфекционных болезней (комаров *Culex*, *Anopheles*), а также других насекомых, таких как *Phlebotomus* (москиты), что является угрозой возвращения в Европу местной передачи малярии и распространения различных видов лейшманиоза [2, 9].

Одним из основных источников завоза инвазивных комаров *Aedes* является международная торговля подержанными шинами, в углублениях и бороздах которых скапливается вода, используемая комарами и их личинками как благоприятное место для своего обитания. В отличие

от, например, малярийных комаров, личинкам комаров *Aedes* требуется незначительное количество воды для их развития. Другим резервуаром для ввоза комаров *Aedes* является широко распространенное комнатное растение, называемое «бамбуком счастья».

По данным ВОЗ, комар *A. albopictus* уже прижился в средиземноморском бассейне от Испании до Греции, и в настоящее время наблюдается его дальнейшее распространение. Зафиксировано появление этих комаров и на черноморском побережье (в Болгарии, Турции, Грузии, на юге России и в Крыму). Также эти комары были обнаружены и на севере Европы, однако их укоренение там не подтверждается [2, 6, 10]. Следует отметить, что укоренившихся комаров уничтожить весьма сложно.

Другой вид комаров рода *Aedes*, *A. aegypti*, был широко распространен в Южной Европе до начала 50-х годов XX века. Позже они исчезли с европейской территории, но в настоящее время происходит их повторное появление – уже сейчас они прижились на острове Мадейра и на черноморском побережье. Пороговой среднегодовой температурой для комаров вида *A. aegypti* является 15 °С, а для вида *Ae. albopictus* – 11 °С.

Такое распространение комаров-переносчиков привело к росту не только завозных случаев лихорадки денге, но и к ее местной передаче. Так, в 2010 г. были зарегистрированы случаи передачи заболевания в Хорватии и на юге Франции, а позже, в 2012–2013 гг., – в Португалии (о. Мадейра). Вспышка, возникшая на о. Мадейра, в дальнейшем привела к распространению лихорадки денге на территорию 14 других европейских стран [2, 6, 10].

Вспышка лихорадки чикунгунья в Италии (2007 г.) и ее спорадические случаи во Франции в течение 2010 г. также продемонстрировали уязвимость Европы перед распространением этого и других тропических арбовирусных заболеваний и подтвердили факт укоренения местной передачи таких болезней. Появление в Европе импортных случаев желтой лихорадки, которая также передается комарами *Aedes*, в настоящее время создает угрозу ее распространения, тем более что в последние десятилетия отмечается растущая активность этого заболевания в эндемичных районах (Южная Америка, страны Африки, расположенные южнее Сахары). Так, в результате вспышки желтой лихорадки в Судане (регион Дарфур, 2012 г.) пострадали более 700 человек, 165 из которых погибли (летальность составила 23,6%). В этой связи важно вспомнить вспышки желтой лихорадки, которые потрясли Южную Европу в XIX веке, например, вспышку в Барселоне в 1821 г. [2, 4, 6, 10].

Распространение основных переносчиков вируса Зика, комаров рода *Aedes aegypti* и *Aedes albopictus* в Европейском регионе ВОЗ, показано на рис. 1 и 2. Реже заболевание переносится другими видами *Aedes* – *Aedes africanus*, *Aedes apicoargenteus*, *Aedes furcifer*, *Aedes hensilli*, *Aedes luteocephalus*, *Aedes vitattus*. Обращает на себя внимание тот факт, что многие страны не могут предоставить данные о распространении переносчиков на своей территории, что свидетельствует о слабых системах надзора.

Опасения, связанные с распространением инвазивных комаров-переносчиков и ростом их значимости в возникновении вспышек лихора-

Комары рода *Aedes* нападают как на человека, так и на животных и, в отличие от других комаров, проявляют максимум своей активности в дневное время, из-за чего получили название «азиатский тигровый комар».

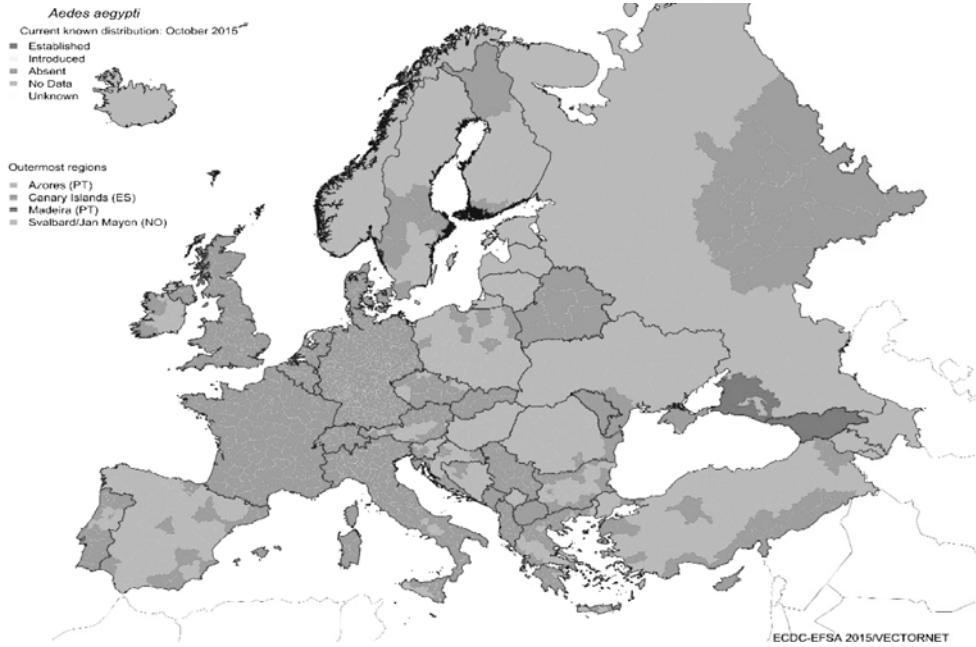


Рис. 1. Распространение комаров *Aedes aegypti* на территории Европы, по данным ВОЗ

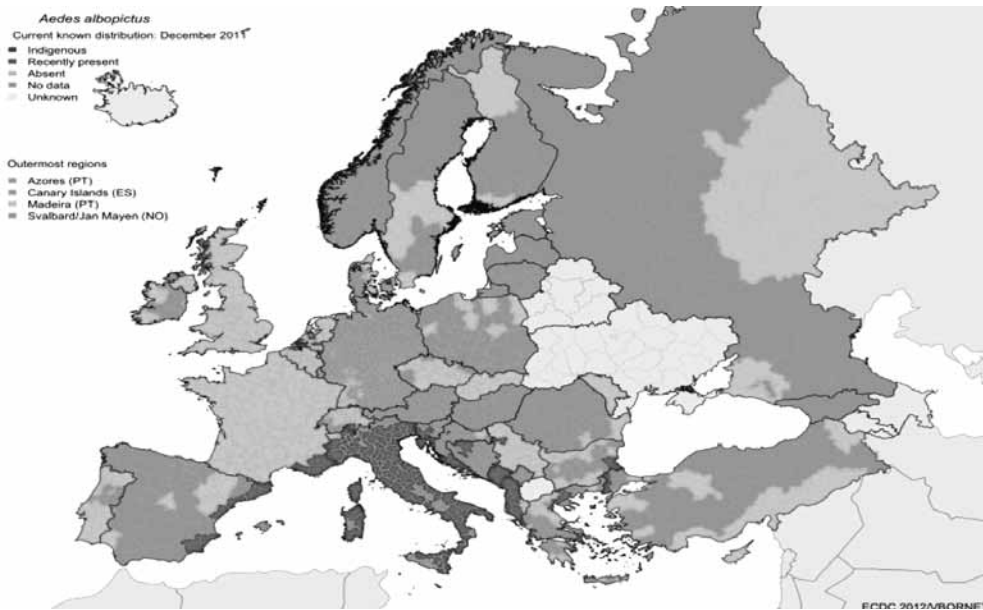


Рис. 2. Распространение комаров *Aedes albopictus* на территории Европы, по данным ВОЗ

док денге и чикунгуни, обусловленных местной передачей в Европе, стимулировали сотрудничество в этой области между ВОЗ, Европейским центром по профилактике и контролю болезней (ECDC), Европейской ассоциацией по борьбе с комарами (EMCA) и Европейской комиссией, которые работают в направлении повышения осведомленности и предоставления рекомендаций странам относительно мероприятий по эпидемиологическому надзору и контролю за переносчиками и болезнями. Эти организации также являются партнерами организации VBORNET (представляет собой сеть медицинских энтомологов и экспертов общественного здравоохранения), которая была учреждена и финансируется ECDC. Однако ВОЗ отмечает, что, к сожалению, в настоящее время энтомологический надзор во многих частях Европы весьма несовершенен, в связи с чем невозможно, во-первых, представить полную картину распространения популяций насекомых-переносчиков и, во-вторых, провести оценку рисков, связанных с распространением инвазивных видов комаров [6, 7, 9, 11].

Если добавить к вышесказанному тот факт, что диагностика «завезенных» инфекционных заболеваний практически невозможна во многих странах Восточной Европы, в том числе и в Украине, становится понятным, почему появление тех или иных трансмиссивных болезней остается весьма неожиданным и непредсказуемым. Так, несколько последних лет внимание ВОЗ было акцентировано на проблеме лихорадок денге и чикунгуни в Европейском регионе и в США, а быстрое и самое непредвиденное распространение получил вирус Зика. Скорость и масштабы распространения вируса заставили ВОЗ, не дожидаясь повторения ошибок, сделанных в Западной Африке при вспышке Эбола, быстро поднять тревогу. Генеральный секретарь ВОЗ Маргарет Чен представила декларацию ВОЗ об «Озабоченности международной общественности угрозой общественному здоровью». Она сообщила, что с того момента, когда в мае 2015 г. Бразилия сообщила о случаях заболевания Зика, сохраняется высокий риск распространения заболевания с туристами по всей Америке, Европе и Азии. На 8 марта 2016 г. активная передача вируса Зика описана в 53 странах и регионах, главным образом Америки, включая Бразилию, Колумбию, Венесуэлу, Мексику, Гаити и страны Карибского региона. Переносчик может быть обнаружен в регионе от южных штатов США до северной Аргентины, этот регион насчитывает порядка 500 миллионов человек. По оценке ВОЗ, 3–4 млн случаев инфекции Зика (включая бессимптомные случаи) следует ожидать в Америке в течение следующих 12 месяцев. Расчеты основаны на математическом моделировании динамики болезни денге и инфекции Зика в Бразилии. По оценкам, 2 миллиона случаев денге произошло в Америке в 2015 г. Но в отличие от вируса денге, который циркулирует в данном регионе с 1980 г., вирус Зика является новым патогеном для Америки, и для него характерна циркуляция очень высокой интенсивности [7, 11].

Вирус Зика (англ. Zika virus, ZIKV) был обнаружен случайно в Уганде в 1947 г. в ходе наблюдения за комарами и приматами в лесу Зика, откуда и получил одноименное название. Первое описание вируса в научной литературе датировано 1952 г. Тогда же в Уганде и Нигерии были выявлены подтвержденные случаи заболевания у местных жителей. Впер-

Быстрое распространение вируса в Америке, по мнению исследователей, произошло по двум причинам: во-первых, население является иммунологически наивным к вирусу Зика, во-вторых, это повсеместное наличие переносчика – комара рода *Aedes*.

вые вирус был выделен из образца крови обезьян макак-резус. Вплоть до недавнего момента существование вируса оставалось «туманным», его распространение ограничивалось узким экваториальным поясом, идущим вдоль Африки и Юго-Восточной Азии, в научной литературе было описано менее 15 случаев заболевания [12]. Вирус циркулировал преимущественно среди диких приматов и обитающих среди деревьев комаров, таких как *Aedes africanus*, и редко вызывал клинически распознаваемые инфекции у человека, даже в высоко энзоотических регионах. Поэтому его теперешнее взрывное пандемическое появление поразительно [8].

Несколько десятилетий назад африканские исследователи отметили, что передаваемые комарами *Aedes* эпизоотии вируса Зика имеют необъяснимую тенденцию следовать за передаваемыми этими же комарами эпизоотиями и эпидемиями лихорадки чикунгунья. Аналогичный вариант был в 2013 г., когда чикунгунья распространилась пандемически с запада на восток, и позже вирус Зика последовал за ней. Сейчас вирус Зика кружит по земному шару, появляясь не только в Америке, но и в сентябре 2015 г. в Кабо Верде (Зеленый Мыс) в Западной Африке, недалеко от его предполагаемого исходного места зарождения [11–16]. В 2007 г. вирус Зика вызвал большую вспышку на островах Яп, группе островов в западной части Тихого океана, которые являются частью Федеративных Штатов Микронезии. Повторные вспышки в том же регионе были зарегистрированы в 2014–2015 гг. Тогда во Французской Полинезии произошла эпидемическая вспышка болезни, вызываемой вирусом Зика, когда были поражены 32 тысячи людей, что составило 11,5% от всей популяции региона. С тех пор вирус Зика распространился на другие острова Тихого океана, достиг Бразилии, откуда и начал быстрое наступление на другие части Южной и Центральной Америки, Мексики и Карибского бассейна.

Несмотря на то, что расстояние перелета комаров рода *Aedes* не превышает несколько сотен метров в течение всей жизни, распространение вируса Зика из города в город, из страны в страну происходит также благодаря путешествиям, когда инфицированные люди перемещаются на автомобилях, автобусах, поездах и самолетах. В настоящее время уже наблюдались «завозные случаи» заболевания в США и Европе, все эти случаи были связаны с людьми, которые приехали из эндемичных по вирусу Зика регионов. Ключевой вопрос в том, могут ли возникнуть локальные вспышки, связанные с местной передачей вируса через укусы комаров? К сожалению, такая вероятность есть: *A. albopictus* обитает в ряде стран Южной Европы (и может распространяться на север), в то время как в южных и восточных штатах США водятся как *A. аеурти*, так и *A. albopictus*. Справедливости ради следует отметить, что, основываясь на прошлом опыте работы с другими трансмиссивными заболеваниями, ученые в таких случаях ожидают гораздо меньшие, чем в других регионах, вспышки заболевания. Например, во время недавней вспышки лихорадки денге во Флориде, Техасе и на Гавайях было зарегистрировано несколько сотен заболевших, во время вспышки лихорадки чикунгунья в северной Италии в 2007 г. – 197 случаев заболевания. Одной из причин того, что вспышки в этих странах, как правило, насчитывают меньшее число болеющих, может быть тот факт, что люди проводят меньше вре-

Считают, что в Латинскую Америку, в частности Бразилию, вирус Зика был завезен в 2014 г. из Французской Полинезии во время чемпионата мира по футболу.

мени на улице и живут в домах, которые являются труднодоступными для проникновения комаров, кроме этого, имеют значение размеры популяции комаров.

По мнению экспертов ВОЗ, ареал распространения болезни, вызываемой вирусом Зика, полностью совпадает с ареалом передачи лихорадки денге (рис. 3). Это обстоятельство объясняют идентичностью зоны обитания переносчиков данных заболеваний [2, 9, 14].

Подобно вирусам денге, желтой лихорадки, японского энцефалита и лихорадки Западного Нила, вирус Зика относят к роду *Flaviviridae*, и он имеет с вышеперечисленными возбудителями перекрестные реакции при проведении специфических исследований. За исключением вируса лихорадки Западного Нила, который преимущественно распространяют комары рода *Culex*, арбовирусы, которые в последнее время достигли Западного полушария, передаются комарами рода *Aedes*, особенно переносчиком желтой лихорадки комаром *A. aegypti*. Эти вирусы появились тысячелетия назад, когда сельские жители в Северной Африке начали хранить воду в своих жилищах. Затем обитающие на деревьях *A. aegypti* адаптировались к откладыванию своих яиц в домашние емкости с водой и питались, кусая человека, что привело к адаптации арбовирусов и к заражению людей. Вирусы желтой лихорадки, лихорадки денге и чикунгуньи эволюционировали в совершенно новые циклы существования с передачей от человека к *A. aegypti* и обратно к человеку [8]. Теперь, 5000 лет спустя, худшие последствия этого эволюционного каскада встречаются в повторном появлении арбовирусов в новых экосистемах с участием человека. Более того, арбовирусы, передаваемыми различными комарами, параллельно адаптировались к домашним животным, таким как лошади в случае венесуэльского конского энцефалита и свиньи в случае японского энцефалита, или другим позвоночным хозяевам.

Доказана возможность половой передачи вируса от заболевших, что дает возможность появления источников инфекции в свободных до этого от вируса Зика регионах.

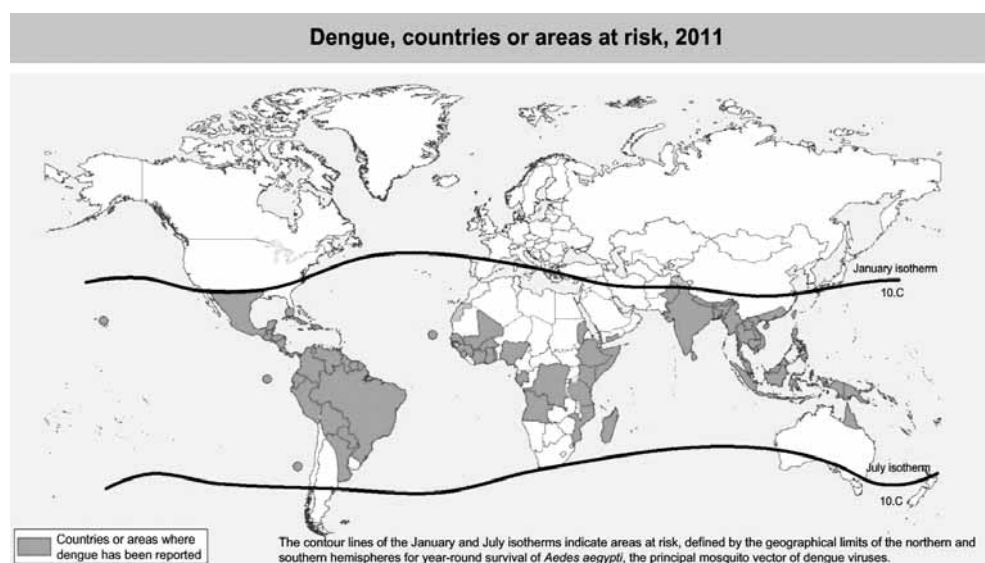


Рис. 3. Риск передачи вируса Денге = риску передачи вируса Зика [31]

Вероятность того, что вирус Зика может адаптироваться еще и к передаче через комаров *A. albopictus*, гораздо более широко распространенных по меньшей мере в 32 штатах США, является основанием для беспокойства.

Клинические особенности. С начала эпидемиологического наблюдения и изучения проблемы у человека, болезнь, вызываемая вирусом Зика, в большинстве случаев характеризовалась бессимптомным (до 80%), самолимитирующимся или мягким денге-подобным течением заболевания с лихорадкой, мышечными болями, артралгиями, болью в глазах, упадком сил и макуло-папулезной сыпью. За более чем 60 лет наблюдения вирус Зика не был замечен в способности вызывать геморрагическую лихорадку или смерть. *In vitro* существует доказательство того, что вирус Зика вызывает антитело-зависимое обострение инфекции, феномен, наблюдаемый при геморрагической лихорадке денге; однако клиническая значимость этой находки является неясной. Продолжающаяся пандемия подтверждает, что болезнь Зика является преимущественно легким или бессимптомным денге-подобным заболеванием. Средняя продолжительность клинических проявлений не превышает 7 дней. Тяжелые смертельные формы болезни редки, но могут быть различные поражения нервной системы, например, синдром Гийена – Барре, и врожденные пороки развития, такие как микроцефалия [8, 9, 19, 20]. Данные, представленные Французской Полинезией, задокументировали во время эпидемии 73 случая синдрома Гийена – Барре и других неврологических состояний в популяции примерно из 270 000 человек, которые могут представлять собой осложнения, обусловленные вирусом Зика. Комплексные исследования, проведенные у 42 пациентов с синдромом Гийена – Барре, находившихся на стационарном лечении, показали, что роль других возможных причин этого синдрома (*Campylobacter jejuni*, цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, *Haemophilus influenzae*, вирус ветряной оспы/опоясывающего лишая, *Mycoplasma pneumoniae*) была исключена. Продолжающиеся исследования должны подтвердить роль вируса Зика в развитии этого неврологического синдрома. Еще большее беспокойство обусловлено взрывоопасной эпидемией микроцефалии в Бразилии, проявившейся 20-кратным увеличением заболеваемости с 2011 по 2015 г., которое, по мнению некоторых чиновников здравоохранения, обусловлено Зика-вирусной инфекцией у беременных женщин. Панамериканская организация здравоохранения ВОЗ в ноябре и декабре прошлого года сообщила о большом количестве случаев врожденных дефектов, особенно микроцефалии [6, 29, 30]. Самые высокие показатели микроцефалии были зарегистрированы именно в северо-восточной части Бразилии, в общем же, Бразилия сообщила почти о 4000 случаев микроцефалии в 2015 г., предположительно связанной с вирусом Зика. В дальнейшем было сообщено о значительном увеличении случаев микроцефалии в Колумбии. 15 января 2016 г. Гавайи сообщили о первом случае микроцефалии новорожденного, мать которого жила в Бразилии. Несколько дней спустя Флорида, Иллинойс и Техас также сообщили о нескольких инфицированных лицах, среди которых были и беременные, возвратившиеся после международных поездок в эндемичные регионы [21, 22, 24, 26, 28].

Несмотря на то, что вирус Зика был обнаружен в плаценте, амниотической жидкости и в мозговой ткани новорожденных, четкая причинно-следственная связь между вирусом и микроцефалиями пока не установлена, однако существуют сильные косвенные доказательства того, что в регионах Бразилии с широким распространением вируса

регистрируется резкое увеличение количества детей, рожденных с микроцефалией [25]. Врачи в Бразилии впервые обратили внимание на увеличение частоты микроцефалии при ультразвуковом исследовании беременных женщин в июне – июле 2015 г., спустя несколько месяцев после внезапной вспышки болезни, вызванной вирусом Зика. Ученые Университета штата Баия (Бразилия) утверждают, что выявленные повреждения мозга неотличимы от микроцефалии, вызванной другими инфекционными агентами, например, цитомегаловирусом (ЦМВ) или вирусом краснухи; в настоящее время там проводится соответствующее клиническое исследование, результаты которого будут доступны к концу лета. Подобные исследования проводятся и в других городах Бразилии и Колумбии [21, 23, 27].

Диагностика. На сегодняшний день возможности специфической лабораторной диагностики ограничены. Самой точной методикой остается выявление вирусной РНК в крови пациента методом ПЦР, но РНК определяется только в течение первой недели от появления первых симптомов заболевания. С конца первой недели болезни можно проводить определение антител в крови пациента. Но, к сожалению, существующие тесты для выявления антител к вирусу Зика дают частные перекрестные реакции с антителами к другим арбовирусным заболеваниям, в частности к лихорадке денге, которая широко распространена в Бразилии и других странах Латинской Америки [17, 18]. Вследствие этого большинство взрослого населения данного региона имеют антитела к вирусу денге, и в сочетании с кросс-реакциями достаточно сложно сказать, была ли мать ребенка с микроцефалией инфицирована до или во время беременности и был ли это именно вирус Зика?

ВОЗ опубликовала для сегодняшней ситуации следующие критерии диагностики болезни, вызываемой вирусом Зика.

Подозрительный случай: когда у пациента есть лихорадка и/или высыпания и, как минимум, один из ниженазванных симптомов, таких как артралгия, артрит или конъюнктивит (негнойный/с гиперемией слизистой).

Возможный случай: если у пациента с наличием признаков подозрительного случая обнаружены антитела IgM к вирусу Зика, и есть эпидемиологические критерии (контакт с лицом, у которого подтверждено наличие болезни, вызываемой вирусом Зика; или проживание в регионе, где подтверждена локальная передача вируса Зика; или пребывание там в во время путешествия за две недели до появления признаков болезни).

Подтвержденный случай: если у пациента при лабораторном обследовании было выявлено наличие РНК вируса Зика или его антигена в сыворотке крови или других образцах (в частности слюне, биоптатах органов, моче, крови) или наличие IgM-антител против вируса Зика и PRNT90¹ для вируса Зика с титром ≥ 20 и PRNT90 ≥ 4 в сравнении с ти-

¹ PRINT 90 от англ. Plaque Reduction Neutralization Test, что означает серологическую методику, которую используют для определения количества вируснейтрализующих антител. Цифра 90 означает ту концентрацию сыворотки крови пациента, которая способна уменьшить количество вирусов на 90%.

тром к другим флавивирусам; для исключения возможности болезней, которые вызывают другие флавивирусы [6, 29, 30].

Ученым также предстоит выяснить, как часто вирус Зика передается половым путем. Описано несколько задокументированных случаев: первый произошел в 2008 г., когда американский ученый, инфицированный этим вирусом в Африке, передал его своей супруге после возвращения домой. Но на сегодняшний день не установлено, какова вероятность передачи вируса половым путем.

Лечебная тактика. До прошлого года заболевание встречалось так редко и протекало так легко, что не было необходимости разрабатывать препараты для этиотропного лечения. Даже сейчас, когда наблюдается подъем заболеваемости, до конца неизвестно, есть ли необходимость в разработке эффективных противовирусных препаратов, поскольку у подавляющего большинства инфицированных очень мало симптомов или симптомы отсутствуют вообще. Так как специфическая терапия заболевания не разработана, основные методы лечения направлены на смягчение симптомов заболевания. Активного лечения в условиях отделения интенсивной терапии, вплоть до искусственной вентиляции легких, может потребовать синдром Гийена – Барре.

Неизвестно, сможет ли противовирусная терапия предотвратить врожденные дефекты плода, если женщина инфицируется вирусом Зика во время беременности, так как к моменту появления симптомов заболевания у беременной может быть слишком поздно, чтобы предотвратить такое поражение. В профилактике микроцефалии плода большие надежды возлагаются прежде всего на вакцину против вируса Зика [6, 29, 30].

Специфическая профилактика. Несколько исследовательских групп начали разработку вакцин-кандидатов против вируса Зика, что займет не менее нескольких месяцев. Большинство из предполагаемых подходов – это комбинация с другими вакцинами. После того как вакцина-кандидат будет разработана, она должна пройти испытания на животных, прежде чем испытываться на людях. Испытания на людях начнутся с небольшого исследования безопасности вакцины, а затем будут проведены большие исследования, подтверждающие ее эффективность. Весь процесс занимает от 10 до 15 месяцев. Учитывая актуальность проблемы, процесс может быть осуществлен быстрее, однако даже по самым оптимистичным прогнозам, по мнению Энтони Фаучи, директора Национального института аллергии и инфекционных болезней США, потребуется от 5 до 7 лет, прежде чем вакцина станет доступной для продажи.

Неспецифическая профилактика включает защиту от укусов комаров. Сокращению популяции комаров способствует уничтожение небольших резервуаров воды, таких как цветочные горшки, пустые бутылки, выброшенные шины, в которых комары *Aedes* прекрасно размножаются. Обезопасить себя от укусов комаров (что особенно важно для беременных женщин и для женщин, которые планируют беременность) можно, поставив защитные экраны на окна, надевая закрытую одежду и используя репелленты. Тем не менее истории эпидемий трансмиссивных заболеваний подтверждают достаточно низкую эффективность подобных неспецифических методов профилактики.

Рекомендации CDC для беременных женщин. 19 января 2016 г. CDC выпустило новые рекомендации по ведению беременных женщин с подозреваемой или доказанной инфекцией, вызванной вирусом Зика, в том числе и алгоритм их специфического обследования. Всем докторам рекомендовано советовать беременным женщинам отложить путешествия в страны, где наблюдается подъем заболеваемости лихорадкой Зика, а именно: Барбадос, Боливия, Бразилия, Кабо-Верде, Колумбия, Эквадор, Эль Сальвадор, Французская Гвиана, Гваделупа, Гватемала, Гайана, Гаити, Гондурас, Мартиника, Мексика, Панама, Парагвай, Пуэрто-Рико, Сен-Мартен, Самоа, Суринам, Венесуэла. Перечень стран, вероятно, будет расширяться в связи с дальнейшим распространением вспышки.

При путешествии в вышеперечисленные регионы необходимо избегать укусов комаров, используя закрытую светлую одежду с длинными рукавами и штанинами, репелленты, зарегистрированные EPA (Environmental Protection Agency), обработку одежды перметрином, и находиться днем и ночью в помещениях с москитными сетками и кондиционером.

В случае наличия симптомов заболевания у беременной женщины, которые развились в течение 2 недель после ее возвращения из эндемической страны, ей необходимо провести специфическую диагностику с использованием ПЦР в течение первой недели заболевания и ИФА для выявления специфических иммуноглобулинов М (начиная с 4-го дня болезни). При положительном результате необходимо провести УЗИ плода на наличие микроцефалии и внутричерепных кальцификатов, а также предложить проведение амниоцентеза и исследование амниотической жидкости методом ПЦР. При получении негативного результата специфической диагностики у беременной женщины также рекомендуется УЗИ плода.

Если у беременной женщины, вернувшейся из эндемичной территории, на протяжении 2 недель после возвращения нет симптомов болезни и в случае, если нет УЗИ-признаков микроцефалии или внутричерепных кальцификатов плода, то проведение специфической диагностики не показано. Ей рекомендуется дальнейший УЗИ-мониторинг состояния плода с периодичностью каждые 3–4 недели. Если на УЗИ присутствуют признаки микроцефалии или внутричерепных кальцификатов плода, то женщине проводят специфическую диагностику заболевания, а также предлагают проведение амниоцентеза и ПЦР амниотической жидкости.

Все беременные женщины, вернувшиеся из эндемичных регионов, должны быть обследованы согласно приведенному выше алгоритму не только на лихорадку Зика, но и на лихорадку денге и чикунгунья ввиду похожих клинических симптомов этих заболеваний.

Итак, быстрое пандемическое распространение вируса Зика и множество вопросов, окружающих его появление, например, возросшая частота врожденных неврологических заболеваний, пока еще представляет собой загадку, которую в ближайшее время предстоит разгадать мировой общественности.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Marcondes C.B., Ximenes M.F. (2015) Zika virus in Brazil and the danger of infestation by *Aedes* (*Stegomyia*) mosquitoes. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* December 22 (Epub ahead of print).
2. Kilpatrick A.M., Randolph S.E. (2012) Drivers, dynamics, and control of emerging vector-borne zoonotic diseases. *Lancet*, vol. 380, pp. 1946–1955.
3. Savage H.M., Fritz C.L., Rutstein D. (1998) Epidemic of dengue-4 virus in Yap State, Federated States of Micronesia, and implication of *Aedes hensilli* as an epidemic vector. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 58, pp. 519–524.
4. Morens D.M., Fauci A.S. (2014) Chikungunya at the door – déjà vu all over again? *NEJM*, vol. 371, pp. 885–887.
5. Lucey D.R., Gostin L.O. The Emerging Zika Pandemic. Enhancing Preparedness: http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleID=2485361&utm_source=Silverchair%20Information%20Systems&utm_medium=email&utm_campaign=JAMA%3AOnlineFirst01%2F27%2F2016.
6. Zika strategic response framework & joint operations plan. January-June 2016, <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/en/>.
7. Concern over Zika virus grips the world (2016). *Lancet*, vol. 387, pp. 521–524. For The Lancet's Zika virus Resource Centre see www.thelancet.com/campaigns/zika.
8. Fauci A.S., Morens D.M. (2016) Yet Another Arbovirus Threat. *NEJM*, vol. 374, no 7, pp. 601–604.
9. Zika virus situation update and regional response activities. PAHO/WHO EB, 28 January 2016.
10. Pierson T.C., Diamond M.S. (2014) Flaviviruses. *Fields virology* (eds. Knipe D.M., Howley P.M., Cohen I.C.), 6th ed., vol. 1. Philadelphia: Wolters Kluwer, pp. 746–794.
11. WHO. Emergencies preparedness, response. Zika virus infection – United States of America – Puerto Rico. Disease Outbreak News. 8 January 2016.
12. Dick G.W., Kitchen S.F., Haddow A.J. (1952) Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, vol. 46, pp. 509–520.
13. Duffy M.R. (2009) Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *NEJM*, vol. 360, no 24, pp. 2536–2543.
14. Lanciotti R.S., Kosoy O.L., Laven J.J. (2008) Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 14, pp. 1232–1239.
15. Busch M.P., Kleinman S.H., Tobler L.H. (2008) Virus and antibody dynamics in acute West Nile virus infection. *J. Infect. Dis.*, vol. 198, pp. 984–993.
16. Mostashari F., Bunning M.L., Kitsutani P.T. (2001) Epidemic West Nile encephalitis, New York, 1999: results of a household-based seroepidemiological survey. *Lancet*, vol. 358, pp. 261–264.
17. Nogueira R.M., Miagostovich M.P., Cavalcanti S.M. (1999) Levels of IgM antibodies against dengue virus in Rio de Janeiro, Brazil. *Res. Virol.*, vol. 992, no 143, pp. 423–427.
18. Martin D.A., Muth D.A., Brown T. (2000) Standardization of immunoglobulin M capture enzyme-linked immunosorbent assays for routine diagnosis of arboviral infections. *J. Clin. Microbiol.*, vol. 38, pp. 1823–1826.
19. WHO to convene an International Health Regulations Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations. WHO statement. 28 January 2016. Media centre.
20. Schuler-Faccini L., Ribeiro E.M., Feitosa I.M. (2015) Possible association between Zika virus infection and microcephaly – Brazil. *MMWR*, vol. 65, pp. 59–62.
21. European Centre for Disease Prevention and Control. Microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic: ECDC assesses the risk. Solna, Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control, November 25, 2015. Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/press/news/layouts/forms/>.

22. Oliveira Melo A.S., Malinge G., Ximenes R. (2016) Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 47, pp. 6–7.
23. Schuler-Faccini L., Ribeiro E.M., Feitosa I.M. (2015) Possible Association between Zika Virus Infection and Microcephaly – Brazil. *MMWR*, vol. 65, no 3, pp. 1–4.
24. Mlakar J., Korva M., Tul N. (2016) Zika Virus Associated with Microcephaly. *NEJM*, vol. 374, pp. 951–958.
25. Calvet G., Aguiar R.S., Melo A.S.O. (2016) Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. Available at: www.thelancet.com/infection Published online February 17. doi:10.1016/S1473-3099(16)00095-5.
26. Rubin E.J., Greene M.F., Baden L.R. (2016) Zika Virus and Microcephaly *NEJM* February 10. doi: 10.1056/NEJMe1601862.
27. Microcephaly in Brazil: how to interpret reported numbers (2016), vol. 387, February 13, pp. 620–624. www.thelancet.com.
28. Zika virus infection (Zika) and pregnancy. <http://www.cdc.gov/zika/pregnancy/question-answers.html>.
29. Media centre. Zika virus. Fact sheet. Updated February 2016.
30. Pan American Health Organization. Zika Virus Infection. Media centre.
31. Murray N.E., Quam M.B., Wilder Smith A. (2013) Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. *Clinical epidemiology*, vol. 5, p. 299.

Поступила / Received: 11.03.2016
Контакты / Contacts: suinf@mail.ru

Гук Н.А.
Городская клиническая больница № 9, Киев, Украина

Guk N.
City Clinical Hospital № 9, Kyiv, Ukraine

Клинико-лабораторная характеристика энтеровирусных менингитов у взрослых

Clinical and laboratory characteristics of enterovirus meningitis
in adults

Резюме

В статье представлены особенности клинического течения, осложнений, диагностики и лечения энтеровирусного менингита у взрослых. В ходе исследования обработано 149 историй болезни пациентов с серозными менингитами, из которых 25 имели энтеровирусную этиологию. Возраст пациентов от 16 до 80 лет (16 женщин, 9 мужчин). Описаны клинические особенности, показатели ликвора и гематологические изменения, характерные для энтеровирусного поражения центральной нервной системы.

Ключевые слова: менингит, энтеровирусы, энтеровирусный менингит, цереброспинальная жидкость, центральная нервная система, интенсивная терапия.

Abstract

The article introduces peculiarities of a clinical course, sequela, diagnostics and treatment of enterovirus meningitis in adults. In the course of study, where in 149 medical records disclose septic meningitis, 25 of which are of enterovirus aetiology. The patients (16 female and 9 male) were aged between 16 and 80. The article describes clinical peculiarities changes of cerebrospinal fluid and hematological changes indices typical of enterovirus diseases of central nervous system.

Keywords: meningitis, enteroviruses, enterovirus meningitis, cerebrospinal fluid, central nervous system, intensive care.

■ ВВЕДЕНИЕ

Энтеровирусы –
одни из наиболее
распространенных
возбудителей
энтеровирусной
инфекции у человека
в настоящее время.

Каждый год по всему миру регистрируются сотни тысяч очаговых вспышек энтеровирусной инфекции разной степени тяжести: от легких лихорадочных форм до тяжелых заболеваний, таких как поражения центральной нервной системы [1, 2, 4]. Энтеровирусные инфекции характеризуются полиморфизмом клинических проявлений с вовлечением в эпидемиологический процесс всех групп населения. Каждый год в Украине увеличивается частота выявления энтеровирусов в открытых водоемах и сточных водах [3]. Неполиомиелитные энтеровирусы обуславливают как эпидемические вспышки, так и спорадические случаи