



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016
УДК [616.98:578.833.2]-07

Болезнь, вызванная вирусом Зика: клинико-диагностические аспекты и организация профилактических мероприятий

ФИСУН А.Я., заслуженный врач РФ, профессор, генерал-майор медицинской службы¹
ЖДАНОВ К.В., профессор, полковник медицинской службы²
ЗАХАРЕНКО С.М., доцент, полковник медицинской службы²
КОВАЛЕНКО А.Н., доктор медицинских наук, доцент, полковник медицинской службы запаса²
КОЗЛОВ С.С., профессор, полковник медицинской службы запаса²
СЕМЕНОВ А.В., кандидат биологических наук³

¹Главное военно-медицинское управление МО РФ, Москва; ²Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург; ³НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера Роспотребнадзора, Санкт-Петербург

В статье изложены современные данные об эпидемии болезни, вызванной вирусом Зика, биологических особенностях возбудителя и комаров-переносчиков возбудителя, закономерностях эпидемического процесса, патогенезе и диагностике. Эта инфекция имеет высокий потенциал эпидемического распространения, поскольку комары-переносчики возбудителя широко представлены в фауне многих климато-географических зон. Представлены сведения об основных клинических проявлениях заболевания. Особое внимание уделено проблеме врожденных пороков нервной системы (микроцефалия и другие), выявленных у младенцев, рожденных женщинами, инфицированными вирусом Зика. Основу терапии при этой болезни составляют патогенетические средства. Комплекс мер по профилактике болезни, вызываемой вирусом Зика, включает своевременное выявление и лечение больных, а также меры по уничтожению переносчиков вируса.

К л ю ч е в ы е с л о в а: вирус Зика, болезнь, вызываемая вирусом Зика, эпидемиология, патогенез, клинические проявления, микроцефалия новорожденных, профилактические мероприятия.

Fisun A.Ya., Zhdanov K.V., Zakharenko S.M., Kovalenko A.N., Kozlov S.S., Semenov A.V. – Zika virus infection: clinical and diagnostic aspects and organization of preventive measures. The article presents modern data about Zika virus outbreak, the biological characteristics of the pathogen, vectors, the nature of the epidemic process, pathogenesis and diagnosis of infection. This infection has a high potential for epidemic spread because vectors are widely represented in the fauna of many climatic and geographic zones. It presents information on the main clinical manifestations of the disease. Particular attention is paid to the problem of congenital malformations of the nervous system (microcephaly and others) detected in infants born to women infected with Zika virus. The basis of therapy in this disease constitute a pathogenic agent. The package of measures for the prevention of disease caused by Zika virus, including early identification and treatment of patients, as well as measures for the destruction of the virus vectors.

К е у в о р д с: Zika virus, Zika virus infection, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, microcephaly newborns preventive measures.

Инфекционные болезни, склонные к эпидемическому и даже пандемическому распространению, по-прежнему представляют угрозу для мирового сообщества в целом. Успех в борьбе с такими инфекционными угрозами, как тяжелый острый респираторный синдром, эпидемические вспышки птичьего гриппа H5N1 и ближневосточного респираторного синдрома (возбудитель – корона-

вирус MERS-CoV) не должен внушать чрезмерный оптимизм. Совсем недавно закончилась эпидемия чрезвычайно опасного заболевания – геморрагической лихорадки Эбола в Западной Африке, причинившей (по состоянию на 14.02.2016 г.) 28 639 подтвержденных случаев заболевания и 11 316 летальных исходов [22].



Пандемия гриппа в 2009–2010 гг., вызванная новым штаммом вируса А(Н1N1/09), охватила практически весь мир. По оценкам экспертов, этой инфекцией переболело не менее половины населения Земли. Только к 2012 г. появились исследования, указывающие, что от 284 500 до 579 000 человек могли погибнуть в результате данной пандемии. Большинство из этих летальных исходов произошло в Африке и Юго-Восточной Азии [6, 10, 11]. По заявлению министра здравоохранения и социального развития РФ Т.А.Голиковой, за 10 мес 2009 г. от гриппа и ОРВИ умерли 545 россиян [1]. Эпидемия гриппа, вызванного таким же штаммом вируса – А(Н1N1/09), охватила Россию и зимой 2015–2016 гг. Однако приобретенный опыт организационных и лечебно-профилактических мероприятий не позволил заболеваемости и летальности вырасти до масштабов прошлых лет.

Осенью 2015 – зимой 2016 г. число инфекционных угроз пополнилось *болезнью, вызываемой вирусом Зика* (БВВЗ). В октябре 2015 г. Министерство здравоохранения Бразилии сообщило о необъяснимом увеличении числа случаев врожденного порока – микроцефалии (4783 случая против 150 в предыдущем году). Эта информация послужила причиной повсеместного страха среди женщин в Южной и Центральной Америке. В некоторых странах (например, в Эквадоре), было рекомендовано их гражданкам отложить беременность до 2018 г., чтобы дать время для поиска причин увеличения числа случаев микроцефалии новорожденных. Растущая озабоченность международного сообщества привела к тому, что 1 февраля 2016 г. ВОЗ квалифицировала случаи микроцефалии и других неврологических расстройств у новорожденных, выявленные в Бразилии и других странах этого региона, как проблему, имеющую международное значение [24].

Микроцефалия может быть следствием заболевания женщин различными инфекциями, диабетом, употреблением наркотиков и злоупотреблением алкоголем, но в данном случае вирус Зика был назван главным в числе причини-

телей этой патологии. В Бразилии данный вирус впервые был выделен от больного в мае 2015 г., а затем он быстро проник в страны всей Центральной и Южной Америки, чему способствовали широкое распространение переносчика – комара *Aedes aegypti* и отсутствие иммунитета среди местного населения. Чтобы ограничить распространение вируса, государственные структуры Бразилии развернули масштабные мероприятия по уничтожению комаров, которые являются основным переносчиком не только возбудителя лихорадки Зика, но и вирусов денге, чикунгуньи и желтой лихорадки. ВОЗ поддерживает гипотезу, согласно которой вирус Зика может быть причиной микроцефалии новорожденных, и считает, что необходимы специальные исследования путей передачи возбудителя, диагностики и лечения данной инфекции [24].

Исторические сведения. Вирус Зика (англ. – *Zika virus*, ZIKV) был выделен в 1947 г. от приматов (*Macacca mulatto*), отловленных в лесу Зика, в окрестностях озера Виктория (Уганда). Годом позже вирус был обнаружен у комаров *Aedes africanus* в этом же районе [13, 14].

У человека антитела к вирусу Зика были впервые выявлены в 1952 г., а собственно вирус был изолирован из крови 10-летней девочки в Нигерии, у которой имелись умеренная лихорадка и головная боль, самостоятельно прекратившись через три дня. Кровь этой пациентки была введена в мозг лабораторным мышам, и после 15 пассажей выделенная культура вируса была протестирована в реакции нейтрализации с иммунной сывороткой макак-резус. Затем инфекция была доказана нарастанием специфических антител после заражения лабораторных приматов [7]. В том же году проведенные в Индии исследования позволили выявить значительное число местных жителей, в крови которых определялись антитела к ZIKV. Это позволило предположить, что вирус Зика широко и относительно давно распространен в человеческой популяции этой страны [15].

В период с 1951 по 1981 г. в результате серологических исследований были получены косвенные доказательства ин-



фицирования человека вирусом Зика в ряде стран Африки (Египет, Габон, Сьерра-Леоне, Танзания и др.), а также в некоторых регионах Южной и Юго-Восточной Азии (Индия, Таиланд, Вьетнам, Малайзия, Индонезия и Филиппины) [21]. Вместе с тем до недавнего времени лихорадка Зика как инфекционное заболевание была диагностирована всего в 14 случаях. Первой хорошо изученной считается эпидемическая вспышка БВВЗ в 2007 г. на острове Яп в Микронезии [9].

Возбудитель. Вирус Зика относится к роду флавивирусов (*Flavivirus*) семейства *Flaviviridae*. Он близок к вирусу Спандвени (*Spondweni*), с которым образует серокомплекс (клайд) Спандвени. Таксономически к вирусу Зика также очень близки широко известные вирусы желтой лихорадки, денге, лихорадки Западного Нила, японского (комариного) энцефалита, которые переносятся комарами. Также близки к ЗИКВ вирус клещевого энцефалита и вирус омской геморрагической лихорадки, переносчиком которых являются клещи. К настоящему времени известно около 70 флавивирусов, по крайней мере 30 из них способны вызывать заболевание у человека [12, 21].

Как и другие флавивирусы, вирус Зика имеет икосаэдрическую геометрию и покрыт оболочкой, размер вирусных частиц – около 50 нм. Геном вируса представлен одноцепочечной РНК положительной полярности, кодирующей капсидный (С), пренуклеокапсидный мембранный (prM), оболочечный (Е) и семь неструктурных (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) белков. Оболочечный гликопротеин Е – один из главных белков вируса, вовлеченных в различные этапы жизненного цикла, включая слияние с мембраной инфицируемой клетки и проникновение в цитоплазму. Один из самых больших белков вируса – NS5 – выполняет функции РНК-зависимой-РНК-полимеразы, участвующей в процессе репликации вируса и синтеза вирусных белков [12, 21].

Эпидемиология. Наиболее вероятный природный резервуар вируса Зика – приматы, обитающие в Восточной Африке. Основным переносчиком вируса Зика служат комары рода *Aedes*: *Ae. aegypti* и

Ae. albopictus, которые также переносят вирус денге и вирус чикунгунья. С большой долей вероятности можно предполагать, что и другие комары того же рода (*Ae. africanus*, *Ae. luteocephalus*, *Ae. hensilli*, *Ae. polynesiensis*, *Ae. unilineatus* и *Ae. vittatus*) способны обеспечивать циркуляцию вируса Зика в природных очагах. Комары вида *Ae. aegypti* теплолюбивы и обитают только в тропической и субтропической климатических зонах, что долгое время ограничивало распространение вируса Зика. Однако участие *Ae. albopictus* в циркуляции возбудителя поменяло географию этого процесса, поскольку данный вид комаров широко представлен в странах субтропического и умеренного климатических поясов. Это обстоятельство обуславливает стремительное расширение ареала лихорадки Зика в мире [16].

В настоящее время область распространения *Ae. aegypti* продолжает расширяться, комары этого вида обнаруживаются на всех континентах, включая Северную Америку и Европу (например, Нидерланды и северо-восточный берег Черного моря) [3]. Вероятно, подобная адаптация этих комаров к северным условиям обусловлена растущими миграционными потоками и процессами, связанными с глобальным потеплением.

Считается, что вирус Зика из Восточной Африки через Индийский океан попал на полуостров Индостан и в Юго-Восточную Азию и далее проник на острова Тихого океана. Начиная с 2015 г. он получил широкое распространение в Латинской Америке и Карибском бассейне [25]. Филогенетический анализ его РНК позволил предположить, что вирус прибыл в Бразилию летом 2014 г. вместе со спортивной командой, которая следовала с островов Кука, из Французской Полинезии, Новой Каледонии и острова Пасхи [18]. В мае 2015 г. впервые была подтверждена роль вируса Зика как причины вспышки лихорадочного заболевания на севере и востоке Бразилии. К концу 2015 г. вирус был идентифицирован у больных в Колумбии и других странах Латинской Америки, включая острова Карибского бассейна. [23]. Имеются подтвержденные



случаи завозной лихорадки Зика в Европу (включая Россию), Северную Америку, Китай и Австралию.

Изучается возможность полового пути передачи вирусов лихорадки Зика. Предполагается, что инфицирование может происходить как в инкубационный период, так и в течение не менее 10 нед после клинического выздоровления.

С эпидемиологической точки зрения вирус Зика имеет высокий потенциал для распространения, поскольку комары-переносчики широко представлены в фауне многих климатогеографических зон.

Патогенез. Информация о патогенезе и патоморфологии БВВЗ ограничена в связи с недавним возникновением эпидемии этой инфекции и единичными случаями летальных исходов у людей.

Вирус Зика попадает в организм человека при кровососании самкой комара. Проникая в кровоток, вирус реплицируется в цитоплазме зараженных клеток. Основные этапы репликации и сборки вируса сходны с таковыми у других флавивирусов [12, 21]. Предполагается, что первичными мишенями вируса Зика являются дендритные клетки. Затем вирус распространяется и взаимодействует с другими восприимчивыми клетками, в т. ч. нервной ткани. Эта нейротропность, присущая и другим флавивирусам (например, возбудителям клещевого энцефалита или японского энцефалита), объясняет повреждение ткани головного мозга у человека при предполагаемой вертикальной передаче вируса Зика от матери плоду [17].

Клинические проявления. Инкубационный период для лихорадки Зика неизвестен, но считается, что от укуса комара до появления симптомов заболевания проходит от нескольких дней до недели. При исследованиях на добровольцах заболевание развивалось через три дня после заражения, первые симптомы включали лихорадку и головную боль [4].

Начало заболевания острое. Типичными его клиническими признаками являются лихорадка (чаще фебрильная), головная боль, денге-подобная экзантема (иногда описывается как «зудящая»), мышечные боли и артралгии, конъюнктивит [21].

В целом клиническая картина и длительность БВВЗ в наибольшей степени сходны с нетяжелой «классической» лихорадкой денге. Современные представления о клинических проявлениях БВВЗ базируются на описании крупной вспышки лихорадки Зика в 2007 г. на островах Яп (Микронезия). Во время этой вспышки было зарегистрировано 185 случаев БВВЗ, из них 108 были подтверждены *полимеразной цепной реакцией* (ПЦР) или серологическими исследованиями и 72 случая расценены как вероятные. Средний возраст больных составил 36 лет (от 1 до 76 лет), большинство пациентов были женщины (61%). В острый период инфекции наблюдали экзантему (в 90%), лихорадку (65%), артралгии (65%), негнойный конъюнктивит (55%) и головную боль (45%) [9].

Обычные лабораторные исследования выявляют умеренную лейкопению и минимальные изменения в показателях функции печени и количества тромбоцитов.

Лихорадка Зика длится не более недели и протекает чаще в легкой форме, в связи с чем большинство заболевших за медицинской помощью не обращаются. Летальные исходы до 2016 г. не регистрировались.

Высказаны предположения о связи вирусной инфекции Зика с синдромом Гийена–Барре. В ряде стран, пострадавших от вспышек лихорадки Зика, появились сообщения об увеличении частоты синдрома Гийена–Барре, например, о трех случаях смерти в Колумбии вследствие БВВЗ, связанных с развитием данного синдрома [5].

Вирус Зика и беременность. В настоящее время полагают, что вирус Зика может передаваться от матери к ребенку в утробе матери и в результате привести к микроцефалии. Этот постулат все еще не является доказанным, т. к. недостаточно выполнено хорошо обоснованных исследований. Так, на северо-востоке Бразилии обследование двух беременных методом амниоцентеза выявило наличие вируса Зика в амниотической жидкости. УЗИ показало, что оба младенца имели микроцефалию вследствие разрушения различных частей головного мозга. Один из плодов имел кальцификаты в глазах и микр-



офтальмию. В другом исследовании при аутопсии плода с микроцефалией была обнаружена РНК вируса Зика, при этом имелись патологические изменения только головного мозга, что свидетельствует о нейротропности вируса [17, 20].

Дифференциальный диагноз. Симптомы лихорадки Зика аналогичны симптомам при лихорадке денге, лихорадке чикунгуны и некоторых других тропических лихорадках, что делает невозможным точную клиническую диагностику. Анамнез заболевания, особенно недавняя поездка в Южную или Центральную Америку, на острова Тихого океана, известные или возможные укусы комаров, а также контакты с местным населением являются важными факторами для предположения диагноза БВВЗ. Диагноз подтверждается только лабораторными методами.

Лабораторная диагностика ZIKV основана на использовании двух основных подходов: определение РНК вируса методом ПЦР с обратной транскрипцией и выявление антител класса IgM, подтверждающих диагноз острой инфекции, и IgG для определения постинфекционного иммунитета.

Первоначально в качестве скринингового метода выявления заболевания вирусом Зика предполагалось определение IgM в сыворотке крови. Однако достоверно определение IgM ZIKV возможно не ранее чем через 7–10 дней после клинической манифестации заболевания. Кроме того, существует очень высокая вероятность перекрестной реакции с антителами к вирусам денге, желтой лихорадки, лихорадки чикунгуны и даже острого вирусного гепатита С, что может приводить к ложноотрицательным (ложноположительным) результатам лабораторного тестирования. Например, эпидемия лихорадки Зика 2007 г. на островах Яп в Микронезии изначально рассматривалась как эпидемия лихорадки денге именно по результатам серологических тестов [9].

В 2012 г. были разработаны тест-системы методом ПЦР для обнаружения РНК ZIKV начиная с первого дня появления симптомов лихорадки Зика. Недавно в эндемичных регионах стала доступна лабораторная диагностика, основанная на методе иммуноферментного ана-

лиза (например, Zika Mac-ELISA). Данная тест-система позволяет определять IgM антитела в крови инфицированных лиц начиная с 4–5-го дня с момента появления первых симптомов и по крайней мере до 12-й недели [19].

Лечение. В настоящее время специфических противовирусных средств против вируса Зика не имеется. Основу терапии составляют патогенетические средства.

Вакцинация. Вакцин против вируса Зика нет. Ожидается, что к концу 2016 г. по крайней мере одна из проходящих клинические испытания вакцин будет доступна для применения [8].

Профилактика и противоэпидемические мероприятия. Комплекс мер по профилактике БВВЗ включает своевременное выявление и лечение больных, а также меры по уничтожению переносчиков возбудителя. С целью ликвидации мест выплода комаров проводят санитарное благоустройство городов и поселков. Оборудуются системы водоснабжения и канализации, совершенствуется надзор за правильностью их эксплуатации. Уничтожаются или обрабатываются инсектицидами места выплода комаров, истребляются окрыленные комары в помещениях и в природных убежищах. Для защиты человека от нападения комаров применяют репелленты, специальные виды одежды, засетчивание окон и дверей, надкроватные пологи [2].

Таким образом, болезнь, вызываемая вирусом Зика, является классическим представителем инфекционных заболеваний человека, вызываемых флавивирусами. Начиная с 2015 г. она получила возможность неконтролируемого распространения на обширном пространстве (в первую очередь, Южной и Центральной Америки) вследствие несвоевременных и неэффективных режимно-ограничительных мероприятий. Особую тревогу вызвали имеющиеся данные о связи с этим заболеванием врожденных неврологических пороков (микроцефалии). К настоящему времени еще не получены сведения, достаточные для четкого понимания патогенеза заболевания, отсутствуют прошедшие клинические испытания средства специфической терапии. Вместе с тем расшифрован ряд ключевых механизмов взаимодействия вируса



Зика с клетками-мишенями, изучаются особенности неспецифических и специфических механизмов защиты от вируса, что позволяет надеяться не только на появление эффективных этиотропных препаратов, но и на совершенствование патогенетической терапии.

В заключение следует подчеркнуть необходимость строгого выполнения всего комплекса противоэпидемических мероприятий в отношении болезни, вызываемой вирусом Зика: предотвращение

укусов человека инфицированными вирусом Зика комарами, тщательное отслеживание контактов и последующие изоляционные мероприятия, проведение эффективной санитарной пропаганды, направленной в т. ч. на изменение общественного поведения. Все это будет иметь решающее значение для предотвращения заноса вируса Зика на территорию Российской Федерации и предупреждения распространения вызываемого им заболевания среди населения.

Литература

1. В России от гриппа умерли около шестисот россиян. — Правда.Ру (17 ноября 2009).
2. Малярия. Диагностика, лечение и профилактика в Вооруженных Силах Российской Федерации: Метод. рекомендации. — СПб.: Изд. ВМедА, 2007. — 124 с.
3. *Aedes aegypti*. ecdc.europa.eu. — European Centre for Disease Protection and Control. — Retrieved 25 January 2016.
4. *Bearcroft W.G.* Zika virus infection experimentally induced in a human volunteer. — *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* — 1956. — Vol. 50. — P. 442–448.
5. Colombia: 3 dead from Zika-linked Guillain-Barre syndrome. — USA today. — Retrieved 08 February 2016.
6. *Dawood F.S., Iuliano A.D., Reed C.* et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. — *The Lancet Infectious Diseases.* — 2012. — Vol. 12, N 9. — P. 687–695.
7. *Dick G.W.A., Kitchen S.F., Haddow A.J.* Zika virus. I. Isolations and serological specificity. — *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* — 1952. — Vol. 46, № 5. — P. 509–520.
8. *Dyer O.* Zika vaccine could be in production by year's end, says maker. — *BMJ.* — 2016. — Vol. 352. — P. 630.
9. *Duffy M.R., Chen T.H., Hancock W.T.* et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. — *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360. — P. 2536–2543.
10. First Global Estimates of 2009 H1N1 Pandemic Mortality Released by CDC-Led Collaboration. — Centers for Disease Control and Prevention (CDC). — 25 June 2012, Retrieved 3 July 2012.
11. *Goodenough T.* Swine flu killed 250 000 — 15 times the number of people reported, claims international study. (26 June 2012). Mail Online. Retrieved 3 July 2012.
12. *Gould E.A., Solomon T.* Pathogenic flaviviruses. 2008 — *Lancet*, — Vol. 371, N 9611. — P. 500–509.
13. *Haddow A.D., Schuh A.J., Yasuda C.Y.* et al. Genetic Characterization of Zika Virus Strains: Geographic Expansion of the Asian Lineage. —

PLoS Neglected Tropical Diseases. — 2012. — Vol. 6, N 2. — P. 1477.

14. *Hayes E. B.* Zika Virus Outside Africa. — *Emerging Infectious Diseases.* — 2009. — Vol. 15, N 9. — P. 1347–1350.

15. *Justin Rowlatt.* Why Asia should worry about Zika too. — *BBC News.* — Retrieved 2 February 2016.

16. *Li M.I., Wong P.S.J., Ng L.C., Tan C.H.* Oral Susceptibility of Singapore Aedes (Stegomyia) aegypti (Linnaeus) to Zika Virus. *Turell M.J.*, ed. — *PLoS Neglected Tropical Diseases.* — 2012. — Vol. 6, N 8. — P. 1792.

17. *Malakar J., Korva M., Tul N.* et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. — *N. Engl. J. Med.* — 2016, Feb 10. [Epub ahead of print].

18. *Musso D.* Zika Virus Transmission from French Polynesia to Brazil. *Emerging Infectious Diseases (Centers for Disease Control and Prevention).* — 2015. — Vol. 21, N 10. — P. 1887.

19. New CDC Laboratory Test for Zika Virus Authorized for Emergency Use by FDA. — Centers for Disease Control and Prevention, CDC Newsroom. — 26 February 2016. — Retrieved 1 March 2016.

20. *Oliveira Melo A.S., Malinger G., Ximenes R.* et al. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? — *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* — 2016. — Vol. 47, N 1. — P. 6–7.

21. *Thomas S.J., Endy T.P., Rothman A.L., Barrett A.D.* Flaviviruses (Dengue, Zika). Chapter Updated: June 12, 2015. In: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* Eighth Edition. — Philadelphia: Elsevier, 2015. — P. 1881–1903.

22. WHO: Ebola Response Roadmap Situation Report. Published online February 14, 2016. URL: <http://apps.who.int/ebolaweb/sitreps/20161402/20161402.pdf> (дата обращения: 28.02.2016).

23. Zika virus infection: geographic distribution. — Pan American Health Organization. — 23 January 2016.

24. Zika virus in the dock. Editorial. *The Lancet Infectious Diseases.* — Vol. 16, N 3. — P. 265, March 2016. [Epub ahead of print].

25. Zika virus spreads rapidly through Latin America, Caribbean. — *News.trust.org.* — Thomson Reuters Foundation. — Retrieved 26 January 2016.