

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра молекулярной биологии и генетики

# Молекулярные технологии в эпидемиологическом анализе. Современная эпидемиология лихорадки Зика.

ВОЛГОГРАД 2020

В 2015 году в средствах массовой информации появились сообщения о распространении инфекционного заболевания, вызванного вирусом Зика в странах Центральной и Южной Америки.

В январе 2016 года первое заболевание, вызванное этим вирусом было зарегистрировано в Европе, в частности у жителей Финляндии, Португалии и Германии, которые накануне посещали страны Латинской Америки.

Вирус охватил 40 стран, была найдена связь между заболеванием и пороками развития нервной системы плода при заражении матерей во время беременности.



- Вирус Зика — это распространяющийся вирус, переносимый комарами, который был впервые обнаружен у макак-резус в Уганде в 1947 году в рамках работы сети мониторинга за лесной формой желтой лихорадки.

- В 1952 году вирус был выявлен у людей в Уганде и в Объединенной Республике Танзания. Вспышки болезни, вызванной вирусом Зика, зарегистрированы в Африке, Северной и Южной Америке, Азии и Тихоокеанском регионе.

- Первые сообщения о вспышках болезни, вызванной вирусом Зика, поступили из Тихоокеанского региона в 2007 и 2013 годах (острова Яп и Французская Полинезия соответственно), а также в 2015 году из Америки (Бразилия и Колумбия) и Африки (Кабо-Верде).

- Кроме того, более чем в 13 странах Северной и Южной Америки были зарегистрированы отдельные случаи инфицирования вирусом Зика, что свидетельствует о его быстром распространении.

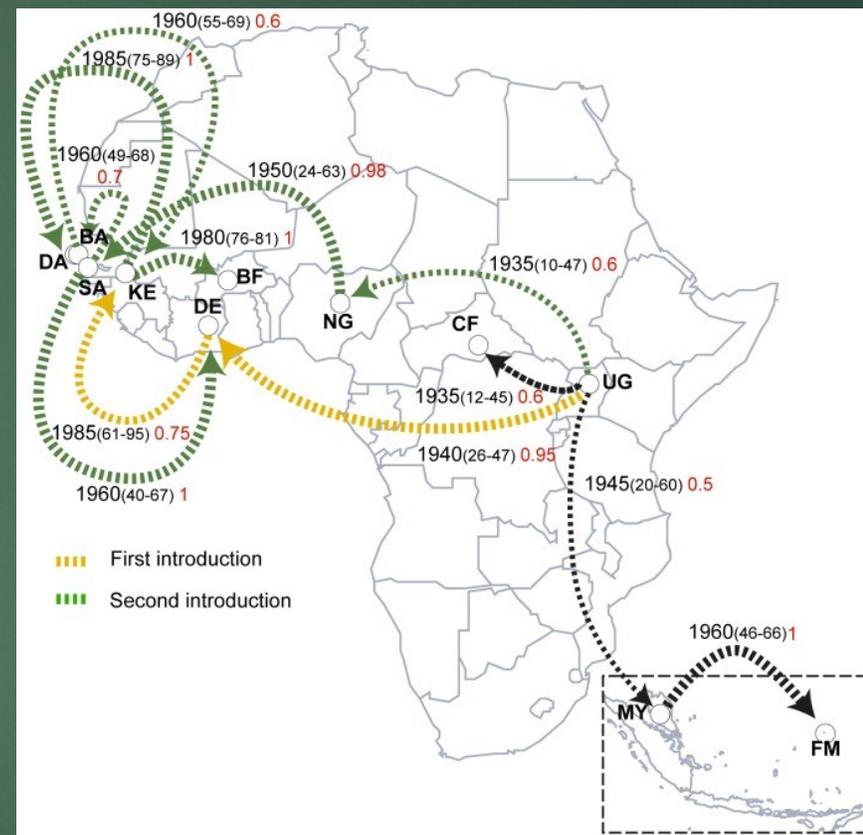
**Zika  
Virus  
Infection**



Случаи лихорадки были зарегистрированы в нескольких странах Европы:

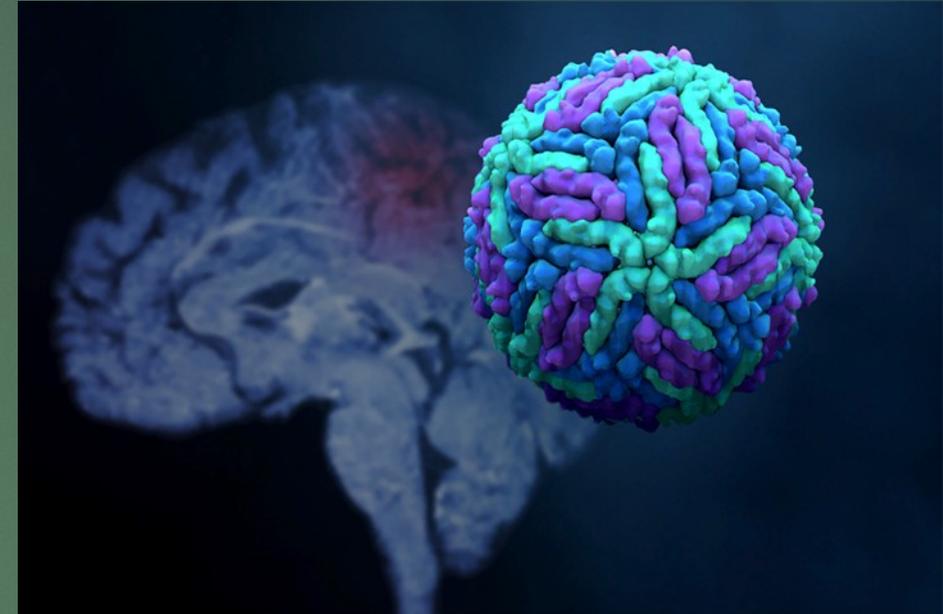
- Дании
- Швеции
- Германии
- Португалии
- Финляндии
- Швейцарии
- Англии
- США и др.

Наиболее неблагоприятная ситуация по лихорадке Зика наблюдается в следующих странах: Бразилия, Колумбия, Эквадор, Гондурас, Сальвадор, Французская Гвиана, Гватемала, Гайану, Гаити, Мартиника, Панама, Парагвай, Пуэрто-Рико, Суринам, Венесуэла.





- Только на территории Бразилии зарегистрировано около 5000 больных вирусом Зика.
- Правительство ряда стран Латинской Америки (Ямайки, Сальвадора, Колумбии) попросили женщин отложить беременность в связи со вспышкой лихорадки Зика в регионе.
- Бразильский министр здравоохранения Марселу Каштру признал, что страна не справляется с борьбой против комара *Aedes aegypti*, главного переносчика вируса Зика, количество заражённых которым переходит в эпидемию.
- В Бразилии за 2014 год было зарегистрировано около 150 новорожденных с микроцефалией, в следующем 2015 году подозрений на микроцефалию было порядка 4000.



• В феврале 2016 г. в России был зафиксирован один завозной случай лихорадки Зика. Вирусом заразилась россиянка, находившаяся на отдыхе в Доминиканской Республике.

• Сразу после возвращения в Москву клинических проявлений болезни у женщины замечено не было, однако через несколько дней она почувствовала себя плохо, у нее поднялась температура и появилась сыпь. Больная находится в боксе инфекционного стационара, ее состояние было удовлетворительное.

• Было установлено медицинское наблюдение за контактными членами семьи. Клинических проявлений данного заболевания у них не было выявлено, исследования на вирус Зика дали отрицательные результаты. Кроме того, «Комплекс необходимых противоэпидемических мероприятий» был проведен на борту самолета, на котором россиянка летела в Россию.

• В связи с климатическими условиями в России риска распространения лихорадки Зика нет. В то же время при планировании отдыха в странах тропического и субтропического климата ведомство рекомендует туристам выбирать страны, благополучные в эпидемиологическом отношении.

# ЭТИОЛОГИЯ

- острое инфекционное относительно доброкачественное заболевание, относится к трансмиссивным арбовирусным инфекциям;
- возбудитель – вирус Зика – является представителем вирусов рода *Flavivirus*, семейства *Flaviviridae*;
- вирус РНК-содержащий имеет сферической формы нуклеокапсид диаметром около 50 нм. Относится ко II группе патогенности;
- переносчик: комары рода *Aedes* (обычно кусают утром, ближе к вечеру и вечером);
- резервуар: неизвестен.

# Структура вируса



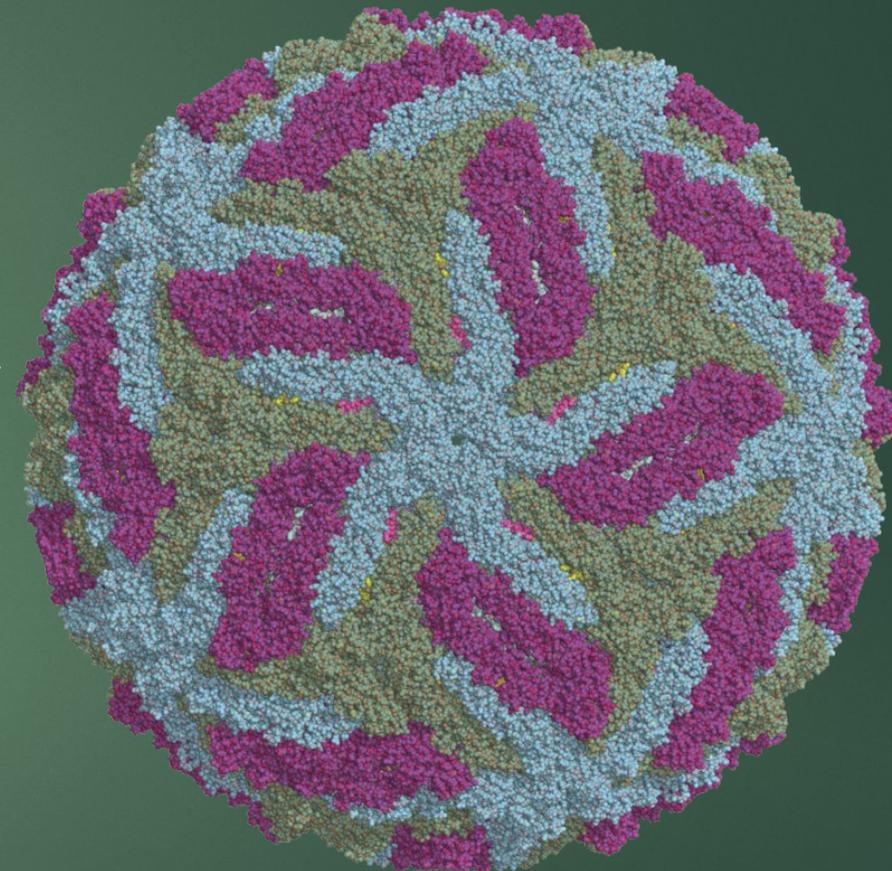
Структура вируса Зика изучалась методом криоэлектронной микроскопии.

-оболочка, состоящей из 180 копий белка E и 180 копий белка M, заякоренных в мембране вириона;

-вирион отличаются высокой термостабильностью, сохраняя регулярную структуру даже при 40 °C благодаря наличию характерной сети водородных связей и других взаимодействий между эктодоменами белка E;

-внешняя белковая оболочка имеет икосаэдрическую симметрию и сформирована эктодоменами белка E, гликозилированными по остатку Asn154;

-петля, в которой находится этот сайт гликозилирования («150-петля»), длиннее, чем у других флавивирусов, обладает повышенной подвижностью и окружена уникальной относительно других изученных флавивирусов положительно заряженной областью.



Нейтрализующие антитела к эпитопу белка E вируса денге, расположенному в области контакта между димерами, эффективно взаимодействуют и с белком E вируса Зика.

Нуклеокапсид с несегментированным, одноцепочечным, положительно-направленным РНК-геномом.

Неструктурный белок NS1 вируса Зика сходен по структуре С-концевого фрагмента с аналогичными белками других флавивирусов, однако имеет иное распределение электростатического потенциала на поверхности, а также довольно сильно отличается по аминокислотной последовательности, образуя отдельную ветвь филогенетического дерева. Предполагается, что эти отличия являются одной из причин нестандартного для флавивирусов патогенеза вируса Зика.

Структура геликазы вируса Зика была определена методом рентгеноструктурного анализа. Фермент состоит из трёх доменов I—III, между доменами I и II расположен предполагаемый центр связывания нуклеотидов, а молекула РНК связывается между доменом III и доменами I и II.

# Пути передачи

- Жизненный цикл данного флавивируса проходит в организме кровососущих комаров, зараженных ими людей и млекопитающих позвоночных.
- Механизм передачи - **трансмиссивный** в результате укуса зараженных комаров рода *Aedes Albopictus*, *Aedes Aegypti*, *Aedes Polynesiensis*, *Aedes Unilineatus*, *Aedes Vittatus* и *Aedes Hensilli*.

Эти комары предпочитают жить в помещениях и на открытом воздухе рядом с людьми, свои яйца откладывают в стоячую воду в ведрах, мисках животных, цветочных горшках и вазах с цветами, в дупла деревьев, в кучах мусора.

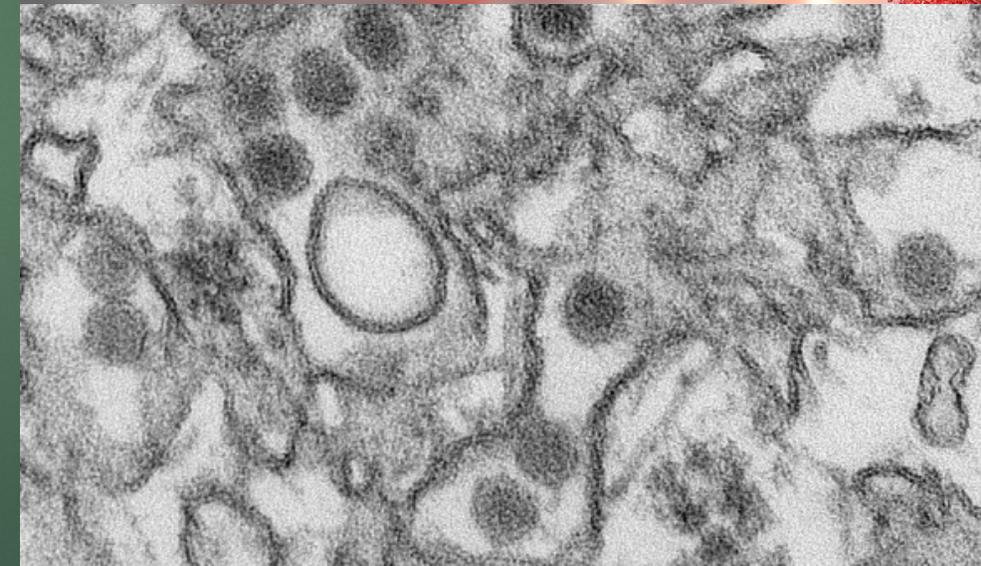
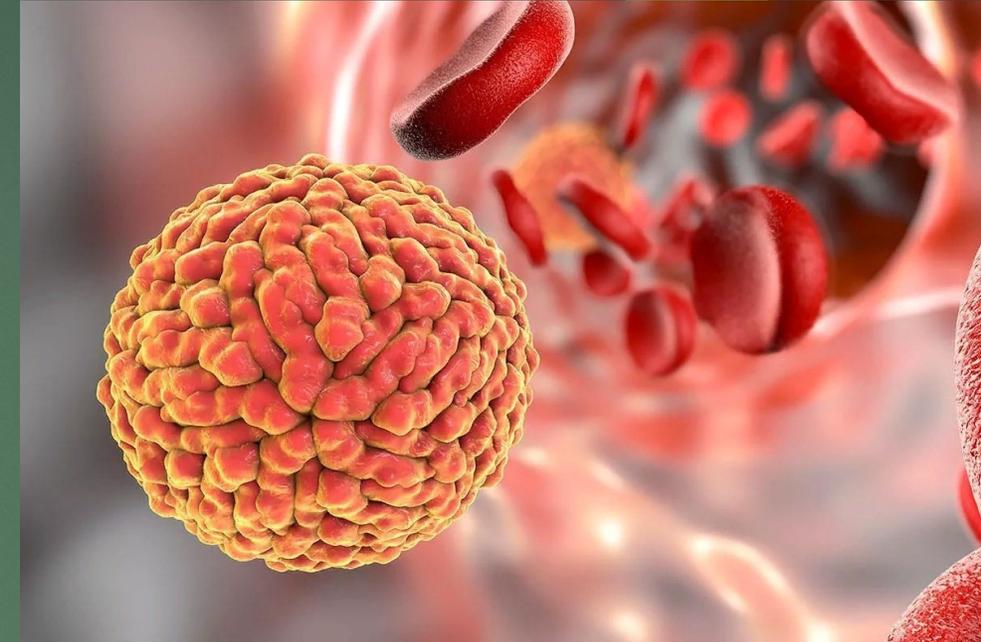
Насекомые очень агрессивны в дневное время.

Возможны также **половой** (доказан один случай), **парентеральный** и **трансплацентарный** пути передачи.



# Схема развития заболевания

- После проникновения через кожу при укусе комара, вирус попадает в кровеносное русло, но первоначально инфицирует дендритные клетки, близ места внедрения.
- Далее наступает стадия размножения, которая осуществляется в эндотелии и ретикулоэндотелиальных клетках лимфоузлов, при вирусе Зика антигены локализуются в ядрах поражённых клеток, а не в цитоплазме. На основании тропности размножения в крови при диагностике появляется вначале картина лейкопении, а после – лейкоцитоза.
- В результате тропности к клеткам ретикулоэндотелиальной системы, имеющую тотальную распространённость, есть риск локального размножения вируса: в печени, мозге, почках. Исходя из этого, будут разворачиваться и симптомы: лихорадка, головная боль, миалгия, артралгия, мелкопапуллёзная сыпь, конъюнктивит, иктеричность кожных покровов и видимы слизистых.



# Клиника

- Инкубационный период: неизвестен (предположительно от нескольких дней до 2 лет)
- Симптомы: - повышенная температура,
  - кожная сыпь,
  - конъюнктивит,
  - боль в мышцах и суставах,
  - недомогание и головная боль;
  - боли в суставах;
  - макуло-папулезную сыпь.

Симптомы обычно слабо выражены и сохраняются в течение 2 –7 дней.

Симптомы заболевания проявляются лишь у каждого пятого заболевшего (т.е. 20%), остальные могут и не подозревать, что были инфицированы.

До настоящего времени лихорадка Зика считалась достаточно легким заболеванием, однако истинный потенциал вируса до сих пор не известен.

До настоящего времени, в значительном числе случаев клинические проявления ограничивались периодами диссеминации вирусов, за которым следовало выздоровление без последствий. На данный момент течение приобрело другие очертания – с более яркой клинической картиной, и более грозными осложнениями: лихорадка может осложняться геморрагическими симптомами, в результате сосудистых нарушений, это проявляется в виде кровоточивости слизистых без травмирующего фактора; лихорадка может протекать с двухволновым течением, где на высоте второй волны, возникают новые клинико-лабораторные изменения (альбуминурия, менингеальные знаки, энцефалит, миелит) говорящие в пользу вторичных органических поражений.



- Во время крупных вспышек во Французской Полинезии в 2013 г. и в Бразилии в 2015 г. национальные органы здравоохранения сообщали о возможных неврологических и аутоиммунных осложнениях болезни, вызванной вирусом Зика.

- В последнее время в Бразилии местные органы здравоохранения наблюдают увеличение случаев синдрома Гийена–Барре, которое совпало с заражением населения вирусом Зика, а также рост численности новорожденных с микроцефалией на северо-востоке Бразилии.

- Учреждения, проводящие расследования вспышек Зики, выявляют все новые данные о связи между вирусом Зика и микроцефалией. Однако для углубления понимания связи между микроцефалией новорожденных и вирусом Зика необходимы дополнительные исследования. Изучаются также другие потенциальные причины.



# Диагностика

- Вирусная инфекция Зика может быть заподозрена на основе тщательно собранного эпидемиологического анамнеза (указание о прибытии больного из неблагополучной по лихорадке Зика стране) и наличии типичной клинической симптоматики.
- Диагностика лихорадки Зика основывается, прежде всего, на выявлении вирусной РНК из клинических образцов крови больных.
- Основные диагностические методы: обнаружение нуклеиновых кислот в сыворотке крови (в первые три дня появления симптомов), а также в слюне или моче (в течение первых 3-10 дней с момента проявления симптоматики) – используя ПЦР.
- Серологические тесты, включая иммунофлюоресцентное и иммуноферментное исследование крови, могут указать на наличие антител IgM и IgG.

Дифференциальная диагностика должна учитывать значительное сходство лихорадки Зика с другими инфекционными заболеваниями, развивающимися вследствие укусов комаров в эндемичных регионах.

# Лечение

Заболевание как правило протекает легко.

- Специфического лечения для заболевания вызванного вирусом Зика пока не существует, применяются лишь средства симптоматического и патогенетического действия.
- Возможно применение таких противовирусных и иммуномодулирующих препаратов как Циклоферон, Виферон, Полиоксидоний, Ликопид и другие, но клинических рекомендаций на данный период времени в Российской Федерации нет, они находятся в стадии разработки.
- При признаках поражения центральной нервной системы применяют такие группы препаратов как диуретики (при внутричерепномозговой гипертензии), дегидротационную терапию, при необходимости – спинномозговую пункцию.
- В комплекс симптоматической терапии входит также назначение антигистаминных препаратов таких как кларитин, зиртек, диазолин, супрастин и др .

# Прогноз

- Само заболевание вместе с инкубационным периодом проходит до 14 суток, из которых от 3 до 7 суток разгар со всеми симптомами (если они имеют место, до 30% заболеваний может быть бессимптомно или же перепутано с другими заболеваниями), продолжительность заболевания не зависит от лечения, оно лишь облегчает клиническую картину.

- Чаще всего (кроме беременных женщин) никаких осложнений не вызывает и проходит практически бесследно с полным выздоровлением.

- Что касается беременных женщин, то доказательной базы по их лечению нет, и лечебные мероприятия чаще не предотвращают осложнений, связанных с микроцефалией у плода.

# Профилактика и контроль заболеваемости основаны на:

Профилактика и контроль заболеваемости основаны на:

- сокращении численности комаров путем устранения их источника (уничтожение и преобразование мест размножения);
- снижении вероятности контакта людей с комарами;
- для этого можно использовать репелленты, носить одежду (желательно светлых тонов), закрывающую как можно большую часть тела;
- применять физические барьеры, такие как сетки, закрытые двери и окна, а также, если необходимо, дополнительные меры индивидуальной защиты, например, использование противомоскитной сетки во время дневного сна;

# Профилактика и контроль

- помимо этого важно очищать, опорожнять или накрывать емкости, в которых может скапливаться вода, такие как ведра, цилиндры, горшки, и т.д.;
- другие места размножения комаров должны быть очищены или совсем убраны, например, цветочные горшки, использованные автошины или сточные канавы. Жители должны помогать местному правительству снизить численность комаров в их месте проживания;
- во время вспышек болезни органы здравоохранения могут давать указания по распылению инсектицидов. Для обработки относительно больших водоемов можно также применять ларвициды — инсектициды, рекомендованные схемой ВОЗ по оценке пестицидов.

## ВОЗ оказывает помощь странам в осуществлении контроля над болезнью, вызванной вирусом Зика:

- определить и приоритизировать научные исследования в области болезни, вызванной вирусом Зика, путем созыва экспертов и партнеров;
- усилить эпиднадзор за вирусом Зика и потенциальными осложнениями;
- усилить потенциал для передачи информации о риске в целях содействия странам в выполнении их обязательств по Международным медико-санитарным правилам;
- обеспечить специальную подготовку в области клинического ведения, диагностики и борьбы с переносчиками, в том числе с помощью ряда сотрудничающих центров ВОЗ;
- усилить потенциал лабораторий для выявления вируса;
- поддерживать органы здравоохранения в осуществлении стратегий борьбы с переносчиками;
- подготовить рекомендации в отношении клинической помощи и последующего наблюдения за людьми, инфицированными вирусом Зика, в сотрудничестве с экспертами и другими организациями здравоохранения.