

Т. С. Гузовская, А. М. Дронина, Г. Н. Чистенко

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ЗИКА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В обзоре приведены новые данные о возбудителе лихорадки Зика, показано наличие двух генотипов вируса Зика, указано на связь современной пандемии с азиатскими штаммами. Обсуждается роль обезьян и других теплокровных животных в качестве природных резервуаров вируса Зика. Дана характеристика трансмиссивного и других механизмов передачи возбудителя. Подчеркнута особая клиническая значимость вертикального механизма передачи вируса Зика. Приведены сведения о местной передаче комарами вируса Зика в 75-ти странах мира. Обсуждаются причины активизации эпидемического процесса лихорадки Зика в современных условиях (глобализация, урбанизация, изменение экологических условий и вирулентности возбудителя).

Ключевые слова: *Зика вирусная инфекция, эпидемиология, механизм передачи.*

T. S. Guzovskaya, A. M. Dronina, G. N. Chistenko

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES ZIKA VIRUS INFECTION

This review describes the new dates about causative agent of Zika fever, availability of two genotype Zika virus strains, specified communication of a modern pandemic with Asian genotype strains. The role of nonhuman primates and other warm-blooded animals as natural reservoirs of a Zika virus is discussed. Mosquito-borne transmission and perinatal, sexual and blood transfusion modes have been characteristic. The special clinical importance of the vertical perinatal transmission is emphasized. Data of autochthonous transmission by mosquito-borne virus are provided in 75 countries of the world. The reasons of activation of epidemic process of Zika fever in modern conditions (globalization, urbanization, changes of ecological conditions and of virulence of the causative agent) are discussed.

Keywords: *Zika virus infection, epidemiology, transmission.*

Начиная с 2015 года, началось пандемическое распространение нового патогена – вируса Зика. Это первое инфекционное заболевание, связанное с врожденными пороками развития человека, представлявшее до ноября 2016 года чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения, имеющую международное значение.

Учитывая огромное количество новой информации, мы провели обзор литературы для изучения эпидемиологических особенностей инфекции, вызванной вирусом Зика. Используя ключевые слова «Зика», «вирус Зика», «ZIKA», «ZIKAV» искали в PubMed, Scopus и EMBASE статьи, изданные до декабря 2016 года.

Возбудитель относится к роду Flavivirus, семейства Flaviviridae. Вирус Зика размером 40 нм в диаметре, имеет сферическую форму, окружен оболочкой. Нуклеокапсид представлен одноцепочечной РНК. Имеет антигенное родство с вирусами японского энцефалита и лихорадки денге. Вирионы отличаются высокой термостабильностью, сохраняют жизнеспособность при 40 °С. Проведенный филогенетический анализ выявил две разновидности вируса с азиатской и африканской родословной. Современная пандемия на Американском континенте связана со штаммами азиатского происхождения [22]. Раз-

личия в нейровирулентности и нейротропизме африканского и азиатского штаммов требуют изучения.

Первоначально вирус Зика был выделен от обезьян в Африке, затем в Южной Азии и Западной части Тихого океана, а последний год – у обезьян капуцинов в Южной Америке [8, 10, 17]. Роль других теплокровных животных в качестве резервуара требует дальнейшего изучения.

Для инфекции характерным является трансмиссивный механизм передачи [30]. Специфическими переносчиками выступают комары рода *Aedes* (*A. aegypti*, *A. albopictus*, *A. hensilli* и *A. polynesiensis*), которые также распространяют лихорадку денге и чикунгунья. Комары рода *Aedes* имеют широкий географический ареал распространения в тропических и субтропических регионах и тесную связь с человеком, нападая не только в сумерках и на рассвете, но также в дневное время в жилых помещениях или при облачной погоде. Ранее комары *A. albopictus* обитали только в Азии, но международная торговля способствовала завозу и адаптации на Американском континенте. Комары данного вида более устойчивы к низким температурам, но менее приспособлены к обитанию внутри жилища человека по сравнению с *A. aegypti*.

Существует два типа циклов передачи инфекции. Первый тип встречается в дикой природе, где основным источником возбудителя выступают нечеловекообразные обезьяны. Специфическими переносчиками выступают «дикие» комары *A. subgenus stegomija* и *A. subgenus diceromija*, не связанные с жилищем человека и размножающиеся в дуплах деревьев, скорлупе кокосовых орехов и др. Циркуляция вируса происходит по цепочке обезьяна – комар – обезьяна. Человек инфицируется при укусе комаров при посещении джунглей, освоении новых территорий и др.

Второй тип цикла передачи инфекции реализуется в пригородных и городских районах с высокой плотностью населения, живущего в условиях неудовлетворительного водоснабжения и коммунального благоустройства, что способствует созданию дополнительных искусственных мест размножения комаров и передаче инфекции по цепочке человек – комар – человек.

Вирус Зика обнаруживается в слюне человека, крови, сперме, моче, грудном молоке и влагалищном секрете [1–3, 7, 15, 21, 26, 27, 37]. Кроме трансмиссивного, может передаваться вертикальным механизмом передачи. Инфицирование плода происходит трансплацентарно или интранатально. Несмотря на то, что при ПЦР-диагностике РНК вируса Зика была обнаружена в грудном молоке, случаев передачи при грудном вскармливании не регистрировалось.

С момента первых сообщений из Бразилии о росте числа заболеваний микроцефалией во время эпидемического распространения Зика-вирусной инфекции были проведены многочисленные исследования. Выделение вируса Зика из эмбриональной ткани головного мозга, плаценты и амниотической жидкости, а также эпидемиологические данные указывают на наличие причинно-следственной связи между инфицированием во время беременности и микроцефалией и другими тяжелыми аномалиями головного мозга [13, 19, 34].

Проникая через плаценту, вирус Зика оказывает тератогенное действие на плод. Микроцефалия является одним из возможных неблагоприятных исходов внутриутробного инфицирования. Синдром врожденной Зика-вирусной инфекции является недавно признанным и включает: микроцефалию, развитие внутричерепных кальцификатов или других изменений головного мозга, аномалий зрения и слуха, множественные врожденные контрактуры суставов и косолапость [13, 34, 40]. Эксперименты на мышах и сообщения, впервые опубликованные бразильскими исследователями, показали, что развитие врожденных дефектов возможно не только при инфицировании женщины в первом, но и в третьем триместре беременности [8, 9].

В дополнение к аномалиям развития плода у детей инфекция, связанная с вирусом Зика, у взрослых приводит к повреждению периферической нервной системы и развитию синдрома Гийена–Барре (СГБ). Исследование случай-контроль, проведенное во время вспышки во Французской Полинезии, было первым, предоставившим доказательства о связи Зика-вирус-

ной инфекции и СГБ [11, 31, 38]. В сентябре 2016 года ВОЗ опубликовала данные о том, что Зика-вирусная инфекция выступает триггером развития СГБ [31].

Передача вируса Зика половым путем является дополнительным и более распространенным способом, как предполагалось ранее, способствующим более широкому распространению инфекции. Первый случай инфицирования после сексуального контакта был зарегистрирован в 2008 году [24]. О случаях передачи инфекции половым путем сообщалось во время эпидемии 2015–2016 гг. (США, Франция, Италия, Аргентина, Чили, Перу, Португалии, Новой Зеландии, Канады и Германии) [6, 14, 16, 18, 28, 30, 32]. Передача возбудителя возможна при вагинальном, анальном и оральном сексуальном контакте с партнером при отсутствии, до появления или при наличии клинических симптомов заболевания [5, 15, 16, 28, 32]. Если ранее считалось, что основным источником инфекции при сексуальном контакте выступает мужчина, то исследования американских специалистов указывают на возможность передачи вируса от женщины мужчине [29, 37].

Для разработки эффективных мер профилактики необходимы дополнительные исследования по определению факторов риска, инфицированности сперматозоидов, также продолжительности выделения вируса с биологическими секретами. Имеются пока единичные сообщения о сохранении РНК вируса в сперме пациента в течение 62 дней [26], 69 и 141 дней [21, 25] и 188 дней [37], возможности размножения и сохранения вируса в слизи оболочке влагалища мышей (до 4–5 дней) [33].

Не исключается артифициальный механизм заражения вследствие переливания крови, трансплантации органов или тканей, что характерно для flavivirus. Во время вспышки во Французской Полинезии при ПЦР-диагностике донорской крови 3 % образцов дали положительный результат на вирус Зика [23]. В марте 2016 года подтверждены первые два случая передачи вируса Зика при переливании крови от одного человека в Бразилии [5], а в июне этого же года в Пуэрто-Рико тестирование выявило наличие вируса Зика в 1,1 % образцов крови [27].

Описаны случаи лабораторного заражения и заражения добровольца в результате подкожной инъекции контаминированной суспензии из мозга инфицированной мыши [4, 5].

Единичные случаи вторичной местной передачи Зика инфекции при отсутствии известных путей требуют дальнейших исследований [7]. Имеющиеся сообщения обнаружения РНК вируса в слезной жидкости и роговице глаз мышей не исключают возможность инфицирования вирусом Зика [39].

С момента открытия вируса Зика в 1947 году на протяжении многих лет выявлялись только спорадические случаи заболевания людей в Африке и Южной Азии. Первые сообщения о вспышках болезни поступили из Тихоокеанского региона в 2007 и 2013 годах. С момента появления в Бразилии в мае 2015 года, география распространения вируса Зика

неуклонно возрастает, захватив страны Северной и Южной Америки, Карибского бассейна, острова Тихого океана, Сингапур, Таиланд и Вьетнам. В ноябре 2016 года 75 стран и территорий сообщили в ВОЗ о местной передаче комарами вируса Зика, 28 стран и территорий – об увеличении частоты аномалий развития плода. В 19-ти странах выявлены случаи СГБ, связанные с вирусом Зика, в 12-ти странах установлена передача инфекции от человека человеку [34]. В европейских странах отмечены только завозные случаи заболевания [4]. Однако присутствие комаров рода *Aedes* в странах Средиземноморья с приходом весны и лета увеличивает риск местной передачи инфекции.

Истинную заболеваемость Зика-вирусной инфекции трудно оценить, поскольку у 80 % зараженных лиц заболевание протекает бессимптомно, а имеющиеся симптомы являются неспецифическими. Серологическая диагностика затруднена, поскольку данный вирус способен к перекрестной реакции с другими флавивирусами, а методы ПЦР-диагностики и выделения вируса из образцов крови не являются доступными для эндемичных территорий.

Основополагающие причины появления вируса Зика в последнее десятилетие неизвестны. Отмечающийся рост числа заболеваний лихорадкой денге, чикунгуньей, а затем и Зика, связанных с одними и теми же специфическими переносчиками, позволяет предположить наличие общих механизмов активизации эпидемического процесса. В качестве активизирующих факторов могут выступать такие процессы как глобализация, урбанизация, изменение экологических условий [42]. Другое возможное объяснение включает вирусные мутации, влияющие на вирулентность возбудителя. Необходимы дальнейшие исследования, позволяющие определить ассоциацию врожденной инфекции и СГБ с увеличением числа случаев инфекции или же с изменениями вирулентности вируса, а также причины предыдущего отсутствия зарегистрированных случаев неблагоприятных исходов беременности или СГБ.

Анализ базы данных случаев с лабораторно подтвержденным диагнозом лихорадки Зика в мире показал, что в отличие от других арбовирусных инфекций (денге в 2010 году и чикунгунья в 2014 году), где заболевания равномерно распределены среди мужчин и женщин, 61 % случаев заболеваний пришлось на женщин в возрасте 20 лет и старше. Несмотря на то, что причины более высокой заболеваемости женщин неизвестны, авторы предполагают высокую значимость полового пути передачи [20].

Таким образом, географическое распространение Зика-вирусной инфекции не ограничивается только экологическими параметрами, регулирующими трансмиссивную передачу. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выявить факторы риска вертикальной, сексуальной и парентеральной передачи вируса, последствия ко-инфекции с другими арбовирусами. Актуальна оценка бремени врожденной инфекции и СГБ, представляющих дополнительную проблему для здравоохранения.

Литература

1. *Detection of Zika virus in saliva* / D. Musso [et al.] // Clin. Virol. – 2015. – Vol. 68. – P. 53–55.
2. *Detection of Zika Virus in semen* / B. Atkinson [et al.]. – Mode of access: <https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/5/pdfs/16-0107.pdf>. – Date of access: 12.09.2016.
3. *Detection of Zika virus in urine* / A. C. Gourinat [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 21. – P. 84–86.
4. *European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: outbreaks of Zika and complications potentially linked to the Zika virus infection, February 5, 2016.* – Mode of access: http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1353. – Date of access: 15.04.2016.
5. *Evidence for transmission of Zika virus by platelet transfusion* / I. J. Motta [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2016. – Vol. 375. – P. 1101–1103.
6. *Evidence of sexual transmission of Zika virus* / E. D'Ortenzio [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2016. – Vol. 374. – P. 2195–2198.
7. *Fatal Zika Virus Infection with Secondary Nonsexual Transmission* / S. Swaminathan [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2016. – Vol. 375. – P. 1907–1909.
8. *Fetal brain lesions after subcutaneous inoculation of Zika virus in a pregnant nonhuman primate* / Kristina M. Adams Waldorf [et al.] // Nature Medicine – 2016. – Vol. 22. – P. 1256–1259.
9. *Fetal infection by Zika virus in the third trimester-report of 2 cases* / Soares de Souza A. [et al.]. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27601223>. – Date of access: 15.10.2016.
10. *First detection of Zika virus in neotropical primates in Brazil: a possible new reservoir.* – Mode of access: <http://biorxiv.org/content/biorxiv/early/2016/04/20/049395.full.pdf>. – Date of access: 20.11.2016.
11. *Guillain-Barré syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study* / V. M. Cao-Lormeau [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 387. – P. 1531–1539.
12. *Identification of the first case of imported Zika fever to the UK: a novel sample type for diagnostic purposes and support for a potential non-vectorborne route of transmission* / P. Hearn [et al.] // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2016. – Vol. 91 – P. 62–63.
13. *Initial description of the presumed congenital Zika syndrome* / Dde B. Miranda-Filho [et al.] // Am. J. Public Health. – 2016. – Vol. 106 – P. 598–600.
14. *Interim guidelines for prevention of sexual transmission of Zika virus-United States, 2016* / A. M. Oster [et al.] // MMWR. – 2016. – № 65. – P. 120–121.
15. *Late sexual transmission of Zika virus related to persistence in the semen* / J. M. Turme [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 387. – P. 2501.
16. *Male-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus – Texas, January 2016 Weekly* / D. Trew Decker [et al.] // MMWR. – 2016. – № 65. – P. 372–374.
17. *Monkeys in relation to yellow fever in Bwamba County, Uganda* / A. J. Haddow [et al.] // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 1947. – Vol. 40. – P. 677–700.
18. *Musso, D. Potential sexual transmission of Zika virus* / D. Musso [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 21. – P. 359–361.
19. *Notes from the field: Evidence of Zika virus infection in brain and placental tissues from two congenitally infected newborns and two fetal losses – Brazil, 2015* / R. B. Martines [et al.] // MMWR. – 2016. – № 65. – P. 159–160.

20. Parry, Nicola M. Zika Infections More Common in Women, CDC Says. – Mode of access: <http://www.medscape.com/viewarticle/871767>. – Date of access: 12.11.2016.

21. Persistent detection of Zika virus RNA in semen for six months after symptom onset in a traveller returning from Haiti to Italy, February 2016 / E. Nicastrì [et al.] // Euro Surveill. – 2014. – Vol. 21.

22. Phylogenetic analysis revealed the central roles of two African countries in the evolution and worldwide spread of Zika virus / S. Shen [et al.] // Virol. Sin. – 2016. – Vol. 31. – P. 118–130.

23. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014 / D. Musso [et al.] // Euro Surveill. – 2014. – Vol. 19.

24. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA / B.D. Foy [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 17. – P. 880–882.

25. Probable sexual transmission of Zika virus from a vasectomized man / M. Arsuaga [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 16. – P. 1107.

26. Prolonged detection of Zika virus RNA in urine samples during the ongoing Zika virus epidemic in Brazil / R. de M. Campos [et al.] // Clin. Virol. – 2016. – Vol. 77. – P. 69–70.

27. Screening of blood donations for Zika virus infection – Puerto Rico, April 3–June 11, 2016 / M. J. Kuehnert [et al.] // MMWR. – 2016. – № 65. – P. 627–628.

28. Sexual transmission of Zika virus in an entirely asymptomatic couple returning from a Zika epidemic area, France, April 2016 / T. Fréour [et al.] // Euro Surveill. – 2016. – Vol. 21.

29. Suspected female-to-male sexual transmission of Zika virus–New York City, 2016 / A. Davidson [et al.] // MMWR. – 2016. – № 65. – P. 716–717.

30. The expanding spectrum of modes of transmission of Zika virus: a global concern / J. Alfonso [et al.] // Ann Clin. Microbiol Antimicrob. – 2016. – Vol. 15. – P. 13–18.

31. Time lags between exanthematous illness attributed to Zika virus, Guillain-Barré syndrome, and microcephaly,

Salvador, Brazil / I. A. Paploski [et al.] // Emerg Infect Dis. – 2016. – Vol. 22 – P. 1438–1444.

32. Transmission of Zika virus through sexual contact with travelers to areas of ongoing transmission–continental United States, 2016 / S. L. Hills [et al.] // MMWR. – 2016. – № 65. – P. 215–216.

33. Vaginal exposure to Zika virus during pregnancy leads to fetal brain infection / L. J. Yockey [et al.] // Cell. – 2016. – Vol. 166. – P. 1247–1256.

34. World Health Organization. Zika situation report. November 17, 2016. – Mode of access: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/251462/1/zikasitrep17Nov16-eng.pdf?ua=1>. – Date of access: 19.11.2016.

35. Zika virus and birth defects–reviewing the evidence for causality / S. A. Rasmussen [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2016. – Vol. 374 – P. 1981–1987.

36. Zika virus and the never-ending story of emerging pathogens and transfusion medicine / G. Marano [et al.] // Blood Transfus. – 2016. – Vol. 14. – P. 95–100.

37. Zika virus in the female genital tract / N. Prisant [et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2016. – Vol. 16. – P. 1000–1001.

38. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome–case report, French Polynesia, December 2013 / E. Oehler [et al.] // Euro Surveill. – 2014. – Vol. 19.

39. Zika virus infection in mice causes pan uveitis with shedding of virus in tears / J. J. Miner [et al.] // Cell. Rep. – 2016. – Vol. 16. – P. 3208–3218.

40. Zika virus infects human placental macrophages / B. Atkinson [et al.] // Cell Host Microbe. – 2016. – Vol. 20 – P. 83–90.

41. Zika Virus spreads to new areas–region of the Americas, May 2015–January 2016 / M. Hennessey [et al.] // MMWR. – 2016. – № 65. – P. 55–58.

42. Zika virus: following the path of dengue and chikungunya? / D. Musso [et al.] // Lancet – 2015. – Vol. 386. – P. 243–244.