



БЪЛГАРСКА АГЕНЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТ НА ХРАНИТЕ

ЦЕНТЪР ЗА ОЦЕНКА НА РИСКА

✉ Гр. София, 1606, бул. "Пенчо Славейков" № 15А

СИГУРНОСТ
ВСЕКИ ДЕН

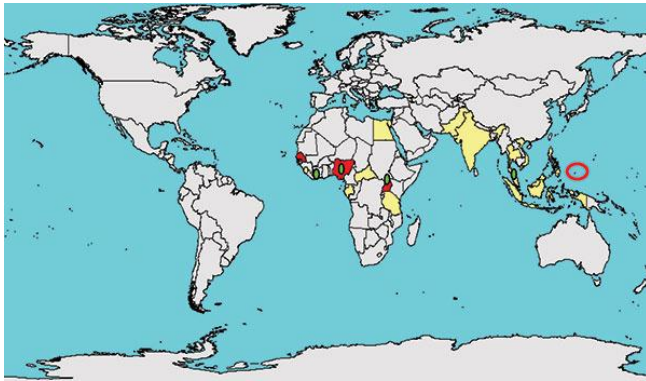
☎ +359 (0) 2 915 98 20, ☎ +359 (0) 2 954 95 93, www.babh.government.bg

Разпространение на *Zika Virus (ZIKV)* извън Африка и Азия

Проф. д-р Георги Георгиев, Център за оценка на риска към БАБХ

Zika virus (ZIKV) е представител на сем. *Flaviviridae*, род. *Flavivirus* и в антигенно отношение е много близък до вирусите на Жълтата треска, Денга треската, Японският енцефалит и Западно-нилската треска. До скоро се считаше, че географски инфекцията с този вирус е ограничена в границите на екваториално и суб-екваториалните територии на Африка и Азия и тя се определя от наличието или отсъствието на съответните компетентни комарни видове, отговорни за нейното предаване. През 2007 г. Зика вирусът предизвика епидемичен взрив сред хора на о-в Япа, един от островите на архипелага Микронезия в Тихия Океан. Заболяването се характеризира със слаба симптоматика на клиничните изяви на треска, обриви по тялото, артрит, миалгия и конюнктивит. В научната литература този случай се счита за първи документиран случай на проява на болестта извън Африка и Азия (Фиг. 1). При проучване на случая е установено, че клинично са заболели 49 пациенти, но в серумите на 73% от населението на острова на възраст над 3 години са били установени специфични антитела с данни за неотдавнашно прекарана инфекция с този вирус (16). Този случай е емблематичен за грешно поставена диагноза и забавено разкриване на инфекцията поради факта, че в началото то е било диагностицирано като инфекция с вируса на Денга треската (16,17). При изследването на серумни проби от пациенти чрез RT-PCR, взети в акутната фаза на болестта, доказването на специфични последователности на РНК на вируса са показали, че той не е Денга вирус, а *ZIKV* за първи път проявил се извън обичайните си географски ареали на разпространени(1,2).

Инфекцията със *ZIKV* е установена за първи път преди още преди шестдесет години (18 април 1947г.) когато е наблюдавана треска при сентинелни (индикаторни) маймуни Резус- 766, отглеждани в гората Зика в Уганда и тези маймуни са били използвани в проучвания на Жълтата треска в джунглата по поръчка на Рокфелеровата фондация (3). Със серум от фебрилни макаци Резус са били инокулирани интрацеребрално новородени мишлета, които са развили клиника на енцефалит след 10 дни, а филтрируемия агент от мозъчна тъкан от тях е бил наречен вирус Зика (*ZIKV*). През 1948г. *ZIKV* е изолиран от комари *Aedes africanus*, уловени в същата гора (4). Серологичните проучвания са показали, че хората, обитаващи този регион също имат специфични антитела (5) спрямо този вирус. Вирусът е предаден изкуствено и чрез заразени с него комари от вида *Ae. Aegypti*, както и на мишки и маймуни (6). Известни са няколко вида преносители на вируса от род *Aedes* освен *Aedes africanus*, като *Aedes apicoargenteus*, *Aedes luteocephalus*, *Aedes aegypti*, *Aedes vitattus* и *Aedes furcifer*. На остров Япа преносител на вируса е комара *Aedes hensilli*.



Фиг.1. Разпространение на ZIKV на архипелага Микронезия в Тихия Океан 2007 г.

Хронологично ZIKV е изолиран от хора в Нигерия през 1968г. като 40% от изследваните клинично здрави хора в периода 1971-1975 г.в тази страна са имали неутрализиращи антитела спрямо този вирус (7-9). В периода 1951-1981г, доказателства за разпространението на инфекцията сред хората със ZIKV е докладвано за Уганда, Танзания, Египет, Централно Африканската Република, Сира Леоне (10), Габон и части от Азия, като Индия, Филипините, Тайланд, Виетнам и Индонезия (10-14).

Патогенезата на заболяването, предизвиквано от ZIKV е подобна на останалите предавани от комари флавирусни инфекции. След размножаване в дендритните клетки в близост с мястото на инокулация следва разпространение към лимфните възли и кръвния ток по време на виремичната фаза на инфекцията (24). Следва проява на треска и различни по сила и тежест клинични симптоми.

Първата добре документирана клинична симптоматика на заболяването е направена от през 1964г. от Simpson (27), който описва собствената си клинична картина на болестта. Тя започва с главоболие. На следващия ден следва макулопапуларен изрив по кожата на гърба, лицето, шията и рамената, който след това се разпространява по ходилата и дланите. Транзиторна треска и болки в гърба се прочвяват на следващия ден. След третия ден следва подобрение, а обривите се концентрират и изчезват постепенно в следващите 2-3 дни. През 1973г, Filipe et al. (26) са описали заболяване при лабораторен работник със същите симптоми, което е продължило около една седмица. Вирусът се изолира най-добре от серума, взет във фебрилния стадий на болестта. Този материал е и най-подходящ за изследване чрез RT-PCR за откриване на вирусна РНК. Останалите серологични тестове днес са базирани на ELISA и са разработени в Arboviral Diagnostic and Reference Laboratory of the Centers for Disease Control and Prevention (Ft. Collins, CO, USA). Те са предназначени за откриване на ранни серумни антитела от клас IgM, спрямо ZIKV (1). В широката диагностична практика, обаче често се срещат кръстосани реакции, особено при изследване на серуми от ковалесцирали от други флавирусни инфекции пациенти, особено при тези, прекарвали инфекция с вируса на треската Денга, която е широко разпространена в същите географски ареали на проява на инфекцията със ZIKV (1,2). Последното подсказва, че за точната и сигурна диагностика следва да се използват добре подбрани и валидирани ELISA тестове и правилно взети проби от пациентите. Така, IgM ELISA е най-добре да се използва на 3-я ден след отминаване на заболяването (7-10 ден от неговото начало). При един пациент от о-в Япа, методът за откриване на вирусна РНК чрез RT-PCR на 11-я ден от началото на болестта е бил все още положителен, въпреки че за този тест най-подходящ се счита периода 1-10 ден от

началото на болестта. Кръстосана реактивност в теста за вируснеутрализация се среща по-често с вируса на Денга треската, отколкото с вирусите на Жълтата треска, Японския енцефалит, Западно-нилската треска или енцефалита от долината Mungay (1). Неутрализиращи антитела се образуват най-рано 5 дни след отзвучаване на клиничните симптоми, а плаково редукиращият неутрализиращ тест основно се използва за намаляване на възможностите за кръстосани реакции между вирусите в групата по подобие на използвания тест за разграничаване на вируса на Западно-нилската треска от USUTO и Toscana вирусите, циркулиращи в Централното Средиземноморие.

Значение за общественото здраве

Появата и разпространението на ZIKV извън териториите, описани и определени по-рано за географски ареал на разпространение на болестта налага да се заостри вниманието на здравните власти за потенциалната възможност за нейното разпространение и в други региони на Света.

Нарастването на икономическите и търговските връзки в световен мащаб, индустриализацията, урбанизацията и не на последно място промените в климата на Земята влияят пряко или опосредствано на епидемиологията и проявата на т.н. екзотични, възвръщащи се или нововъзникващи инфекции. Тези или други неизвестни до сега фактори на науката са въздействали и на ZIKV за да промени и разшири арела на климатогеографското си разпространение и да излезе извън Африка и Азия. Нарастването на туризма в последното десетилетие позволява на много хора, нормално обитаващи едни природо-географски райони да посещават редица екзотични дестинации, където могат да се срещнат с тези „нови“ за тях биологични опасности. Така 45 годишна жена, завърнала се от екскурзия на О-в Пукет, Тайланд през месец юли 2013 г. (31) е имала множество ухапвания от комари. Тя е заболяла след около две седмици и половина след завръщането си в Канада. Този случай не е първият път, когато туристи посещаващи различни екзотични дестинации могат да бъдат заразени от рядко срещани патогени и да не могат да бъдат диагностицирани навреме с рутинно използваните лабораторни тестове. Диагнозата и е била поставена едва, когато пробите са били изпратени в Центъра за проучване на арбовирусните инфекции към CDC във Ft. Collins, Денвър, Колорадо, САЩ.

Поради факта, че ZIKV отдавна е разширил географския си ареал на разпространение извън Африка и Азия инфекцията с този вирус се оценява като нововъзникващ биологичен риск. Разбира се заболяването за сега се характеризира със слаба до умерена симптоматика и самооздравяване на пациентите. Това обаче не бива да успокоява никого. Ако се вземе предвид факта, че вирусът, предизвикващ Западно-нилската треска (WNV) преди да започне да причинява масови инфекции сред хората и еднокопитните също се считаше да безобиден и сравнително незначителен патоген за хуманната и ветеринарната медицина. Едва, когато инфекциите с него започнаха да се проявяват с тежки нервно инвазивни заболявания в Европа и Северна Америка (28) научната общност обърна сериозно внимание и започнаха широко мащабни проучвания и внимателно следене, както на ареала на нейното разпространение, така и векторите и тяхната компетентност, както от CDC (САЩ), така и от ECDC (Европейски Съюз).

Установяването на ZIKV при популации от населението на Микронезия в Тихия Океан, което е сравнително изолирано и териториално географски отдалечено на голямо разстояние от обичайните климатогеографски региони на проявление на инфекцията от ZIKV преди това, както и на случаите с пациентката от Канада и на германския турист, завърнал се през м. ноември 2013г. от Тайланд (30) е ярко свидетелство за потенциална възможност за още по-широко разпространение на ZIKV чрез усилените търговски и икономически връзки и развитието на туризма по различни екзотични дестинации по света, като такива пациенти могат да станат източници за местна циркулация на ZIKV на територията на Европа(32).

Литературни източници:

1. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1232–9. [DOI](#) [PubMed](#)
2. Duffy MR, Chen T, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009;360:2536–43. [DOI](#) [PubMed](#)
3. Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46:509–20. [DOI](#) [PubMed](#)
4. Macnamara FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1954;48:139–45. [DOI](#) [PubMed](#)
5. Dick GW. Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46:521–34. [DOI](#) [PubMed](#)
6. Boorman JP, Porterfield JS. A simple technique for infection of mosquitoes with viruses; transmission of Zika virus. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1956;50:238–42. [DOI](#) [PubMed](#)
7. Moore DL, Causey OR, Carey DE, Reddy S, Cooke AR, Akinkugbe FM, Arthropod-borne viral infections of man in Nigeria, 1964–1970. *Ann Trop Med Parasitol.* 1975;69:49–64. [PubMed](#)
8. Fagbami A. Epidemiological investigations on arbovirus infections at Igbo-Ora, Nigeria. *Trop Geogr Med.* 1977;29:187–91. [PubMed](#)
9. Fagbami AH. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. *J Hyg (Lond).* 1979;83:213–9. [DOI](#) [PubMed](#)
10. Robin Y, Mouchet J. Serological and entomological study on yellow fever in Sierra Leone. *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* 1975;68:249–58. [PubMed](#)
11. Olson JG, Ksiazek TG. Suhandiman, Triwibowo. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1981;75:389–93. [DOI](#) [PubMed](#)
12. Jan C, Languillat G, Renaudet J, Robin Y. A serological survey of arboviruses in Gabon [in French]. *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* 1978;71:140–6. [PubMed](#)
13. Saluzzo JF, Gonzalez JP, Hervé JP, Georges AJ. Serological survey for the prevalence of certain arboviruses in the human population of the south-east area of Central African Republic [in French]. *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* 1981;74:490–9. [PubMed](#)
14. Saluzzo JF, Ivanoff B, Languillat G, Georges AJ. Serological survey for arbovirus antibodies in the human and simian populations of the South-East of Gabon [in French]. *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* 1982;75:262–6. [PubMed](#)

15. Marchette NJ, Garcia R, Rudnick A. Isolation of Zika virus from *Aedes aegypti* mosquitoes in Malaysia. *Am J Trop Med Hyg.* 1969;18:411–5. [PubMed](#)
16. Monlun E, Zeller H, Le Guenno B, Traoré-Lamizana M, Hervy JP, Adam F, Surveillance of the circulation of arbovirus of medical interest in the region of eastern Senegal [in French]. *Bull Soc Pathol Exot.* 1993;86:21–8. [PubMed](#)
17. Akoua-Koffi C, Diarrassouba S, Bénéié VB, Ngbichi JM, Bozoua T, Bosson A, Investigation surrounding a fatal case of yellow fever in Côte d'Ivoire in 1999 [in French]. *Bull Soc Pathol Exot.* 2001;94:227–30. [PubMed](#)
18. Olson JG, Ksiazek TG, Gubler DJ, Lubis SI, Simanjuntak G, Lee VH, A survey for arboviral antibodies in sera of humans and animals in Lombok, Republic of Indonesia. *Ann Trop Med Parasitol.* 1983;77:131–7. [PubMed](#)
19. McCrae AW, Kirya BG. Yellow fever and Zika virus epizootics and enzootics in Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1982;76:552–62. [DOI](#) [PubMed](#)
20. Darwish MA, Hoogstraal H, Roberts TJ, Ahmed IP, Omar F. A sero-epidemiological survey for certain arboviruses (Togaviridae) in Pakistan. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1983;77:442–5. [DOI](#) [PubMed](#)
21. Kuno G, Chang GJ, Tsuchiya KR, Karabatsos N, Cropp CB. Phylogeny of the genus *Flavivirus*. *J Virol.* 1998;72:73–83. [PubMed](#)
22. Cook S, Holmes EC. A multigene analysis of the phylogenetic relationships among the flaviviruses (family: Flaviviridae) and the evolution of vector transmission. *Arch Virol.* 2006;151:309–25. [DOI](#) [PubMed](#)
23. Haddow AJ, Williams MC, Woodall JP, Simpson DI, Goma LK. Twelve isolations of Zika virus from *Aedes (Stegomyia) africanus* (Theobald) taken in and above a Uganda forest. *Bull World Health Organ.* 1964;31:57–69. [PubMed](#)
24. Diamond MS, Shrestha B, Mehlhop E, Sitati E, Engle M. Innate and adaptive immune responses determine protection against disseminated infection by West Nile encephalitis virus. *Viral Immunol.* 2003;16:259–78. [DOI](#) [PubMed](#)
25. Buckley A, Gould EA. Detection of virus-specific antigen in the nuclei or nucleoli of cells infected with Zika or Langkat virus. *J Gen Virol.* 1988;69:1913–20. [DOI](#) [PubMed](#)
26. Filipe AR, Martins CM, Rocha H. Laboratory infection with Zika virus after vaccination against yellow fever. *Arch Gesamte Virusforsch.* 1973;43:315–9. [DOI](#) [PubMed](#)
27. Simpson DI. Zika virus infection in man. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1964;58:335–8. [DOI](#) [PubMed](#)
28. Petersen LR, Hayes EB. Westward ho?—the spread of West Nile virus. *N Engl J Med.* 2004;351:2257–9. [DOI](#) [PubMed](#)
29. Edward B. Hayes Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis.* 2009 September; 15(9): 1347–1350.
30. Ликов Б. Нов епидемичен риск за Европа- първи случай на лабораторно потвърждаване на вируса ЗИКА (Zica virus) Available at: www.babh.government.bg
31. Puket News 01.07.2013 Canadian tourist contracts rare virus after Phuket, Bangkok trip
32. Tappe D. et al., First Case of laboratory confirmed zica virus infection imported into Europe, November 2012, *Eurosurveillance*, 2014; 19(4): pii- 20684