

Flawiwirusy oraz flawiwirozy zwierząt i człowieka

Zdzisław Gliński, Krzysztof Kostro

z Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

W badaniach nad flawiwirusami można wyróżnić kilka okresów, które są ściśle związane z w pojawianiem się określonych chorób. Reprezentantem pierwszego okresu jest żółta gorączka (żółta febra), drugiego – denga, trzeciego – gorączka Zachodniego Nilu, a ostatni okres charakteryzują badania genomu flawiwirusów, ich pokrewieństw pomiędzy gatunkami oraz diagnostyki molekularnej wywołanych przez nie chorób. Równocześnie są podejmowane, bardzo często uwięzione powodzeniem, próby wyjaśnienia etiologii nowo pojawiających się chorób (omska gorączka krwotoczna), a także chorób układu nerwowego, w etiologii których

podejrzewano udział flawiwirusów. Należą do nich m.in. flawiwirusy z kompleksu antygenowego japońskiego zapalenia mózgu (Japanese encephalitis antigenic complex – FJEAC), który liczy ponad 70 przedstawicieli, przy czym dla 50 tych wirusów wektorem są stawonogi, a wśród nich jest wirus japońskiego zapalenie mózgu, zapalenie mózgu św. Ludwika, zapalenia doliny Murray, zapalenia mózgu Kunijn, zapalenia mózgu Rocio (1). Zwrócono też uwagę, że dwa wirusy komarów, wirus Bagaża (BAGV) i wirus Usutu (USUV), które zagrażają Europie, mogą być przyczyną chorób ośrodkowego układu nerwowego człowieka (2, 3). Cztery z flawiwiroz,

a mianowicie żółta gorączka, denga, gorączka Zachodniego Nilu i odkleszczowe zapalenia mózgu pomimo postępu wiedzy i rygorystycznych zaleceń profilaktycznych nadal sięgają grozę. Leczenie ma wyłącznie charakter objawowy, a w dendze i gorączce Zachodniego Nilu nadal brak skutecznej szczepionki.

Struktura i klasyfikacja flawiwirusów

Według klasyfikacji Baltimore (4) przyjmującej za podstawę typ genomu wirionu wirusa do grupy IV należą wirusy posiadające jednoniciowy linearny RNA (9,6–13,2 Kb) o dodatniej polaryzacji (+)ssRNA, o kształcie wirionu zbliżonym do dwudziestościanu lub sferycznym i pseudosymetrii T=3. Genom koduje białka niestrukturalne i strukturalne, z których od 3 do 4 tworzy kapsyd wirusa. W otoczce znajduje się od 15 do 20% lipidów pochodzących z błon komórki gospodarza. E-glikoproteinowa otoczka wirionu o właściwościach hemaglutyniny warunkuje przyłączenie wirusa do swoistego receptora komórki jego działania docelowego

Flaviviruses and flaviviruses affecting animals and humans

Gliński Z., Kostro K., Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

The increasing trend of global travel and trade are causing changes in the distribution of mosquito-borne viruses and tick-borne viruses worldwide. They could be introduced by travellers, migratory birds or vectors carried through international trade. Flaviviridae viruses are the most important group of arboviruses due to their public health implications. The Baltimore classification clusters viruses into families depending on their type of genome. Flaviviridae (Baltimore group IV) have monopartite, linear, single-stranded RNA genomes of positive polarity, 9.6 to 12.3 Kb. Virus particles are enveloped, with icosahedral or spherical geometries, about 40–60 nm in diameter. The biological properties of the most important flaviviruses infecting animals and humans, and the epidemiological and clinical characteristics of yellow fever, dengue, tick-borne encephalitis, West Nile and Omsk hemorrhagic fever disease are discussed. Yellow fever, dengue and West Nile virus (WNV) are most commonly transmitted to humans by mosquitoes. Recently, new data are presented that Usutu and Bagaza viruses may infect birds and humans.

Keywords: Flaviviridae, yellow fever, dengue, tick-borne encephalitis, West Nile virus, Usutu and Bagaza viruses.

i indukuje w zakażonym organizmie syntezę większości przeciwciał neutralizujących wirus i działanie ochronne. Ponadto występuje białko nukleokapsydu (C) i matrix (M). Flawiwirusy wykazują tropizm do nabłonków i skóry, replikują się w cytoplazmie zakażonych komórek gospodarza (5). Grupę IV tworzy oprócz rodziny *Flaviviridae* jeszcze 6 rodzin: *Astroviridae*, *Calciviridae*, *Coronaviridae*, *Picornaviridae*, *Arteriviridae*

i *Togaviridae*. W rodzinie *Flaviviridae* wyróżniono 4 rodzaje (*Hepacivirus*, *Flavivirus*, *Pegivirus* i *Pestivirus*) i w rodzaju *Flavivirus* 60 gatunków. Najważniejsze wirusy z rodzaju *Flavivirus* zawiera **tabela 1**. Do rodzaju *Flavivirus* należą wirusy, których wektorami są kleszcze (34 wirusy) lub komary (17 wirusów), oraz wirusy niemające stawonogów jako wektorów (wirus Modoc lub wirus Entebbe nietoperzy, wirus Yocose), a także wirusy bezkręgowców, np. wirus 5 powodujący cysty u nicieni pasożytujących na ziarnach soi (flawivirus *Aedes* lub flavivirus *Culex theileri*; 6). Ważniejsze wirusy z rodziny Flaviviridae zawiera **tabela 1**.

Żółta gorączka

Żółta gorączka (żółta febra), która jest ostrą chorobą zakaźną człowieka i małp, należy do najwcześniej poznanych chorób wirusowych przenoszonych przez owady. Pierwsze epidemie, najprawdopodobniej żółtej febrzy, wystąpiły na Barbadosie w 1647 r. i na Gwadelupie w 1648 r. (6). Ojczyzną żółtej gorączki, jak wskazują wyniki badań filogenetycznych wirusa, jest Afryka Wschodnia lub Afryka Równikowa, gdzie nastąpiło przejście wirusa z małp na człowieka, a następnie jego rozprzestrzenienie się w Afryce Zachodniej (7). Stamtąd wraz z niewolnikami choroba została przeniesiona do Ameryki gdzie w XVIII i XIX w. była najgroźniejszą i wysoce śmiertelną chorobą powodującą okresowe epidemie. W 1700 r. wirus żółtej gorączki spowodował epidemie we Włoszech, w Hiszpanii, we Francji i w Anglii. W 1881 r. lekarz Finlay Carlos pracujący na Kubie wskazał na komara *Aedes aegypti* jako na przenosiela choroby i jednocześnie zainicjował jej zwalczanie przez likwidację komarów. W 1937 r. Max Theiler opracował pierwszą szczepionkę przeciwko żółtej gorączce. Współcześnie, w wyniku dewastacji komarów

oraz szczepień ochronnych, żółta gorączka w miastach została praktycznie opanowana, ciągle jednak występuje na obszarach wiejskich i leśnych rejonów równikowych (8).

Corocznie na świecie zapada na żółtą gorączkę około 200 tys. osób, a umiera 30 tys., przy czym 90% przypadków choroby dotyczy Afryki. Ogniska endemiczne choroby występują również w Ameryce Południowej, przy czym w ostatnich latach wzrasta liczba zachorowań, co jest następstwem spadku odporności populacyjnej, wycinania lasów, urbanizacji, zmian klimatycznych, ruchu ludności i niekontrolowanego przemieszczania się komarów. W profilaktyce najważniejsze są szczepienia. Silna odporność rozwija się po 30 dniach u 99% osób szczepionych jedną dawką szczepionki. Powszechnie jest stosowana żywa atenuowana szczepionka YFV-17D (9, 10). Wirus żółtej gorączki występuje w 3 genotypach. Genotypy wirusa z Afryki Zachodniej i Środkowej oraz południowoamerykańskie, pomimo że różnią się liczbą kopii powtarzalnej sekwencji nukleotydu-3' (3'-RYF), to we wszystkich genotypach w 3' NCR występuje identyczna sekwencja 15 nukleotydów tworzących 2 pętle (11).

Wektorem wirusa są komary z rodzaju *Aedes*, najczęściej *A. aegypti* i *A. albopictus* oraz z rodzajów *Haemagogus* i *Sabethes*. Od ich występowania w osiedlach (domestic mosquitoes), w lesie (sylvatic mosquitoes), albo równocześnie w osiedlach i lasach (intermediate mosquitoes) zależą źródła zakażenia oraz sposoby transmisji wirusa. W żółtej gorączce „miejskiej” źródłem zakażenia i rezerwuarem zarazka jest człowiek i komar *A. aegypti* będący jednocześnie wektorem. W niektórych rejonach Afryki także źródłem zakażenia są małpy migrujące w pobliże siedzib ludzkich (postać pośrednia miejsko-leśna; **ryc. 1**). Natomiast w postaci „leśnej” żółtej gorączki rezerwuarem jest wiele gatunków małp i innych wrażliwych na zakażenie zwierząt, np. szybko rozmnażające się torbacze, a także komary, najczęściej *Aedes africanus*, *A. simpsoni*, *A. fuscifer*, *A. luteocephalus* i *A. albopictus*, a w Ameryce Środkowej *Haemagogus* spp. i *Sabethes* spp., ale nie człowiek. Nasilenie zachorowań ma bezpośredni związek ze wzrostem liczby komarów (12) oraz z faktem transstadialnego i transowarialnego przekazywanie wirusa na kolejne pokolenia (13).

Wirus wprowadzony do organizmu człowieka lub wrażliwych na zakażenie zwierząt (najczęściej małp) podczas ukłucia przez komary, a tylko wyjątkowo zakażenie następuje drogą kropelkową, na co zwrócono uwagę w przypadku zakażeń laboratoryjnych i szpitalnych, zakaża monocyty, makrofagi i komórki dendrytyczne, które stanowią cel i miejsce jego pierwszej replikacji. Po replikacji w regionalnych węzłach chłonnych występuje wiremia i dochodzi do

Tabela 1. Ważniejsze patogenne wirusy z rodziny *Flaviviridae* patogenne dla zwierząt i człowieka

FLAWIWIRUSY	RODZAJ WIRUSA
PRZENOSZONE PRZEZ KLESZCZE	wirus omskiej gorączki krwotocznej (OHFV) wirus choroby skokowej owiec (LIV) wirus kleszczowego zapalenia mózgu (TBEV) wirus tureckiego zapalenia mózgu owiec (TSE)
PRZENOSZONE PRZEZ KOMARY	wirus Dengy (DV) wirus japońskiego zapalenia mózgu (JEV) wirus zapalenia mózgu Murras (MVEV) wirus zapalenia mózgu St. Louis (SLEV) wirus Zachodniego Nilu (WNV) wirus żółtej gorączki (YFV)
BEZ WEKTORÓW STAWONOGÓW	Grupa Entebbe Grupa Modoc Grupa Rio Bravo
BEZKRĘGOWCÓW	wirus nicieni pasożytów soi 5
INNE	Flavivirus <i>Aedes</i> Flavivirus <i>Culex theileri</i> Usutu flavivirus

zakażenia hepatocytów pośrednio przez komórki Kupffera, co powoduje ich martwicę eozynoflową i uwolnienie cytokin. Następstwem sztormu cytokinowego jest wstrząs i często uszkodzenie nerek oraz serca, zaś efektem zmian w naczyniach krwionośnych są wybroczyny i wylewy krwawe (14).

U człowieka po 3–6 dniach po zakażeniu występuje gorączka, bradykardia, następnie bóle mięśni, głowy, światłowstręt, nudności, wymioty i rozdrażnienie oraz toksemia cechująca się przekrwieniem skóry, naciśnięciem spojówek, obłożeniem języka, bolesnością i wrażliwością na ucisk okolicy żołądka i wątroby. Po 3–5 dniach pacjent wraca do zdrowia, ale u 15% pacjentów następuje drugi okres choroby cechujący się nagłym, piorunującym, pogorszeniem stanu zdrowia. Pojawiają się objawy uszkodzenia wątroby, na co wskazuje żółtaczką, zaburzenie czynności nerek, skaza krwotoczna, krwimocz, trombocytopenia i zakrzepy. Rozwija się zapalenie mięśnia sercowego i mózgu oraz wstrząs; od 20 do 50% nieleczonych chorych umiera.

U małp afrykańskich choroba najczęściej przebiega bezobjawowo, natomiast małpy Nowego Świata chorują wśród objawów podobnych do występujących u ludzi, a liczne padnięcia tych zwierząt w lasach zwiastują wystąpienie epidemii żółtej gorączki. Przyczynę padnięć należy upatrywać w braku wykształcenia u nich w rozwoju ewolucyjnym odporności naturalnej, co ma miejsce u małp afrykańskich, co było spowodowane późnym zawleczeniem zarazki do Nowego Świata. Przypuszcza się, że liczne padnięcia są spowodowane mniejszą aktywnością interferonu do blokowania zakażenia flawiwirusami, co umożliwia translację i replikację zakaźnego wirusowego RNA, osłabieniem odpowiedzi humoralnej związanej z przeciwciałami neutralizującymi wirus i cytotoxyczności zależnej od przeciwciał (ADCC) oraz z osłabionym hamującym zakażenie flawiwirusowe działaniem układu dopełniacza (15).

W pojedynczych przypadkach zachorowań rozpoznanie żółtej gorączki może następczą dużą trudność, ale w przebiegu epidemii jest stosunkowo łatwe. Na terenach endemicznych choroby wystarcza zwykle diagnoza kliniczna. Pewne rozpoznanie czynnika etiologicznego przynoszą badania laboratoryjne zmierzające do izolacji i identyfikacji zarazki, a także badania metodą PCR lub podobnymi technikami molekularnymi. Zakażenie można także wykryć metodami serologicznymi, określając poziom przeciwciał IgM za pomocą odczynu ELISA. Leczenie objawowe to jedyna możliwość wspomagania organizmu pacjenta. W zapobieganiu podstawową rolę ma zwalczanie wektorów za pomocą środków owadobójczych. Metoda ta sprawdza się szczególnie w miastach, z których zarazek został niemal całkowicie wyrugowany. Ważne znaczenie mają środki ochrony osobistej ograniczające inwazję komarów. Szczepienia ochronne są przeprowadzane w ogniskach endemicznych oraz są obowiązkowe dla ludzi udających się do stref zagrożenia żółtą gorączką.

Denga

Już w XVII w. opisano chorobę, której objawy przypominały dengę, ale wiarygodne doniesienia o epidemiach dengi w Azji, Afryki i Ameryce Północnej pochodzą z lat 1779–1780. Nawroty choroby występowały co 10–40 lat. Z epidemii w Azji po II wojnie światowej choroba rozprzestrzeniła się na większość krajów leżących w strefie subtropikalnej i tropikalnej, przy czym zachorowania wywoływały różne serotypy wirusa dengi. Obecnie ponad 1/3 ludzkości mieszka na terenach zagrożonych dengą i corocznie rejestruje się około 500 tys. hospitalizacji i około 50 mln zakażeń (16, 17). Kimuras i Hotta w 1943 r. wyizolowali wirus dengi z krwi chorych z epidemii w Nagasaki (18).

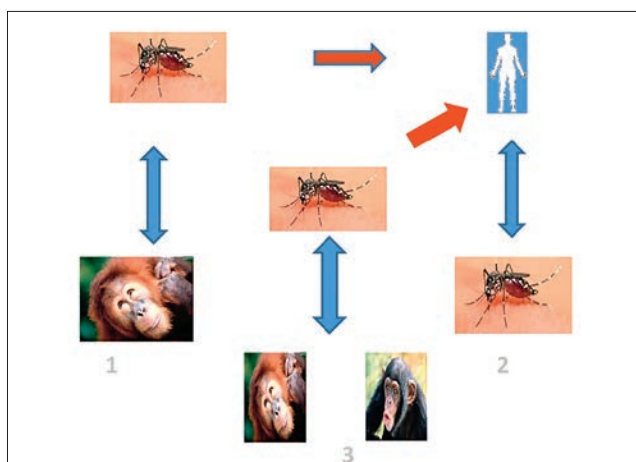
Cztery serotypy wirusa dengi (DEN-1, DEN-2, DEN-3 i DEN-4) odpowiadają za

zachorowania, ale przy braku pełnej odporności krzyżowej po przechorowaniu jednego serotypu ludzie z terenów endemicznego występowania choroby mogą ulec zakażeniu pozostałymi serotypami. Przechorowanie daje silną odporność wyłącznie na dany serotyp, która trwa całe życie. Wszystkie serotypy wywodzą się od małp nieczłolekkształtnych i zostały przeniesione na człowieka za pośrednictwem *A. aegypti*, w Afryce lub w Azji Południowo-Wschodniej. Zmiany w aminokwasach domeny III białek otoczki wirusa odegrały istotne znaczenie w adaptacji wirusa do komara i do człowieka (19).

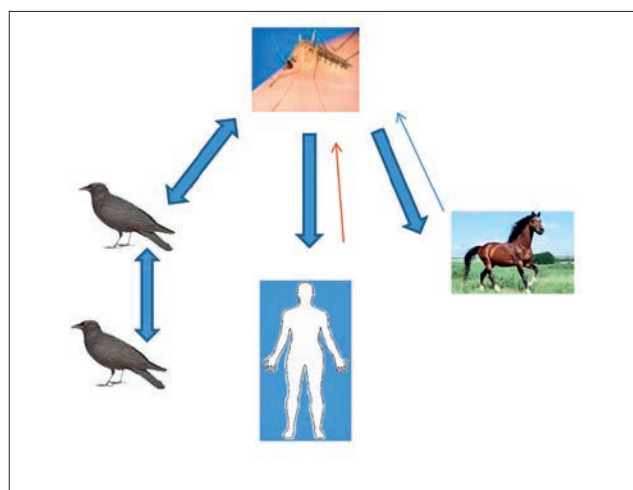
Źródłem zakażenia jest człowiek lub małpa, ale RNA wirusa dengi stwierdzono u nietoperzy z terenów endemicznego występowania choroby. W organizmie komarów *Aedes aegypti* i *A. albopictus*, wektorów wirusa, wirus nie traci zakaźności do 3 miesięcy. Zakażenie szerzy się wyłącznie za pośrednictwem komarów, które zakażają się od ludzi lub małp będących w okresie wiremii (16, 17).

Objawy chorobowe są następstwem szoku cytokinowego, zwiększonej produkcji interferonu i trombocytopenii oraz bezpośredniego uszkodzenia komórek przez wirus. Interferon aktywuje też swoistą odpowiedź immunologiczną, co prowadzi do powstawania swoistych przeciwciał przeciwko antygenom wirusa oraz limfocytów T atakujących bezpośrednio komórki zakażone przez wirus (20).

Obecnie według zaleceń WHO wyróżnia się tylko dwie postaci kliniczne dengi (17), niepowikłaną (DF, gorączka dengi) oraz ciężką (DHF, krwotoczna gorączka dengi). Niepowikłaną postacią choroby cechuje nagłe wystąpienie wysokiej gorączki (39,5–41,4°C) utrzymującej się przez 1–7 dni, wysypka, silne bóle głowy, mięśni i stawów, bóle zagałkowe, co utrudnia ruchy gałek ocznych, bolesność stawów, nudności i wymioty, powiększenie wątroby. W DHF do objawów typowych dla postaci



Ryc. 1. Transmisja wirusa żółtej gorączki; 1 - typ leśny, 2 - typ miejski, 3 - typ pośredni miejsko-leśny



Ryc. 2. Transmisja wirusa gorączki Zachodniego Nilu

niepowikłanej dołącza się skaza krwotoczna związana z zaburzeniem przepuszczalności naczyń krwionośnych oraz trombocytopenią, masywne krwawienia z nosa, dziąseł, wylewy krwawe pod skórą i wstrząs spowodowany gwałtownym spadkiem ciśnienia krwi (21). Śmiertelność przy braku leczenia może wynosić 50%, w przypadku stosowania leczenia 3%. Przypadki śmiertelne dotyczą najczęściej dzieci i młodzieży. U większości chorych przechorowanie nie pozostawia następstw.

Rozpoznanie opiera się o badanie kliniczne i badanie serologiczne (odczyn wiązania dopełniacza, odczyn zahamowania hemaglutynacji, odczyn seroneutralizacji, test ELISA) par surowic wykonane w odstępie 2–3 tygodni, izolację wirusa na hodowli linii komórkowej *Aedes albopictus* C6/36 lub *Verovero*, BHK 21, LLC-MK2, *A. pseudoscutellaris* AP61 (22). Bardzo czuły i swoisty okazał się test PCR.

Postępowanie epidemiologiczne obejmuje: unieszkodliwienie źródła zakażenia poprzez izolowanie chorych w okresie wiremii, stosowanie osobistych środków ochrony przed komarami, niszczenie komarów w miejscach ich wylęgu i bytowania oraz czynne uodpornianie.

Odkleszczowe zapalenie mózgu

W Polsce występuje typ zachodnioeuropejski (uprzednio środkowoeuropejski) odkleszczowego zapalenia mózgu (TBE), który jest łagodniejszy od typów syberyjskiego i dalekowschodniego. W Europie w ostatnich 30 latach liczba zachorowań ludzi wzrosła na terenach endemicznych o 400%. Chorobę cechuje wybitna sezonowość związana z aktywnością kleszczy (*Ixodes ricinus* oraz *I. persulcatus*) będących wektorem wirusa na ssaki i ptaki. Rezerwuarem wirusa są gryzonie, zwierzyna leśna i ptaki wędrowne; pomiędzy nimi i kleszczami krąży wirus. Wirus odkleszczowego zapalenia mózgu jest przenoszony transstadialnie oraz transowarialnie. Zakażone stadia rozwojowe kleszcza stanowią potencjalne zagrożenie dla człowieka i wrażliwych gatunków zwierząt (23). W surowicach bydła domowego, owiec, kóz, psów i zwierzyny leśnej (jelenie) występują przeciwciała przeciwko wirusowi. Mleko zakażonych zwierząt może stanowić źródło zakażenia dla człowieka.

Wirusy, które dostają się do organizmu przez uszkodzoną przez kleszcza skórę lub błonę śluzową, replikują się początkowo w cytoplazmie zakażonych komórek skóry i węzłów chłonnych, a po dostaniu się do krwi i płynów tkankowych (wiremii pierwotna) zakażają inne komórki. Na tym etapie zakażenia może zostać zlikwidowane lub rozwija się wtórna wiremii i wirus obecny we krwi atakuje

śródbłonek naczyń mózgowych, rozwija się zapalenie ośrodkowego układu nerwowego (24). U około 60% pacjentów rozwija się zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, u 30% zapalenie mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych, a u około 10% zakażonych ludzi występuje najcięższa postać choroby, zapalenie mózgu, rdzenia kręgowego i opon mózgowo-rdzeniowych. Zakażenie może także przebiegać bez objawów klinicznych, na co wskazuje obecność przeciwciał. Śmiertelność wynosi około 2% (25). Zakażenia u zwierząt przebiegają najczęściej bezobjawowo, szczególnie u drobnych ssaków wolno żyjących oraz zwierzyny płowej. Postacie kliniczne są rozpoznawane jako odrębne jednostki chorobowe.

Objawy kliniczne przebiegające z gorączką, zmianami charakterystycznymi dla zapalenia mózgu i rdzenia, nasuwają podejrzenie zakażenia wirusowego. Jednak rozpoznanie jest możliwe w wyniku badań laboratoryjnych zmierzających do izolacji i identyfikacji wirusa, wykazania obecności przeciwciał w badaniach serologicznych, a także przez zastosowanie diagnostyki molekularnej z wykorzystaniem techniki PCR do wykrywania genomu wirusa we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym pacjenta.

Działania zmierzające do przerywania łańcucha epidemiologicznego poprzez zapobieganie ekspozycji na zakażenie, jak najwcześniejsze usuwanie kleszczy atakujących skórę, stosowanie repelentów ograniczają możliwość zakażenia. Ludzie z grup ryzyka, leśnicy, myśliwi, straż graniczna – powinni być szczepieni. W przypadkach zachorowań o charakterze epidemii istotnie obowiązek hospitalizacji chorych i identyfikacja źródła zakażenia (26).

Zakażenie wirusem Zachodniego Nilu

Od chwili wyizolowania wirusa Zachodniego Nilu w 1937 r. od chorej kobiety w Ugandzie (27) oraz ustalenia w połowie XX w. naturalnych rezerwuarów wirusa coraz częściej zwracano uwagę na szybkie szerzenie się zakażenia tym wirusem w populacji ludzi, szczególnie gdy w latach 90. częstotliwość zachorowań oraz liczba przypadków śmiertelnych gwałtownie wzrosła (28, 29). Obserwowane zmiany w zakaźności wirusa mogą być następstwem mutacji jego uzjadliwiania się na skutek częstych pasażów przez wrażliwe organizmy lub organizmy w stanie immunosupresji. Nie można jednak wykluczyć wpływu innych bliżej nieznanymi czynników (30). Choroba jest notyfikowana w krajach Unii Europejskiej. W 2012 r. występowała w Bułgarii, we Francji, w Grecji, Rumunii, Szwecji, na Węgrzech i we Włoszech (31).

Wirus Zachodniego Nilu stale krąży pomiędzy organizmem komarów z rodzaju *Culex* (*C. pipiens*, *C. restuans*, *C. quinquefasciatus*) oraz ptaków, które są głównym rezerwuarem zarazka (32, 33; **ryc. 2**).

Wirus replikuje się w cyklu komar-ptak-komar i część zakażonych komarów przenosi zakażenie na ludzi oraz zwierzęta domowe. Komary, pijąc krew chorych ludzi i zwierząt w okresie wiremii, też rozprzestrzeniają zakażenie. Nie można wykluczyć w rozprzestrzenieniu się wirusa udziału kleszczy żerujących na ciele ptaków. Możliwe jest też zakażenie bez udziału stawonogów, np. zakażenie prenatalne od chorej matki, postnatalne podczas karmienia piersią, a także za pośrednictwem transplantów i transfuzji krwi od chorych pacjentów, a także podczas sekcji ludzi i padłych ptaków oraz przez kontakt z krwią i tkankami chorych zwierząt (34, 35). W USA oraz Izraelu zachorowania wśród ludzi poprzedzały masowe zachorowania i padanie ptaków (36).

Wirus Zachodniego Nilu jest chorobotwórczy dla człowieka, wielu gatunków ptaków dzikich i udomowionych, dla zwierząt nieudomowionych, a spośród zwierząt domowych najczęściej zakaża konie. Około 20% ludzi choruje wśród objawów grypopodobnych (gorączka Zachodniego Nilu), a u poniżej 1% występuje zapalenie opon mózgowych i mózgu (30). W niektórych epidemiach dodatkowo występowało zapalenie mięśnia serca, zapalenie trzustki i wątroby (37). Pomimo wiremii stężenie wirusa we krwi rzadko osiąga poziom umożliwiający przeniesienie wirusa przez komara ssącego krew człowieka z wiremii na zdrowych ludzi lub zwierzęta.

U około 33% koni występuje gorączka, zapalenie mózgu, zapalenie mózgu i opon mózgowych, u około 40% koni kończące się śmiercią. U pozostałych gatunków zwierząt zakażenie najczęściej ma charakter bezobjawowy. Nie udokumentowano możliwości zakażenia się człowieka od chorych lub zmarłych ludzi i od padłych zwierząt, ani zakażenia psów i kotów po spożyciu padłych zakażonych ptaków (38, 39).

W rozpoznaniu zakażenia wykorzystywane jest odczyn wiązania dopełniacza i test ELISA umożliwiające wykrycie swoistych przeciwciał klasy IgM (40). Izolacja wirusa lub wykazanie obecności jego materiału genetycznego metodą PCR przesądza o rozpoznaniu (41). Profilaktyka obejmuje zmniejszenie ekspozycji na komary przez stosowanie insektycydów i repelentów oraz osuszanie bagien i błot, likwidację miejsc rozmnażania się komarów i kontrolę weterynaryjną ptaków importowanych z terenów, gdzie występuje zakażenie. Nadal nie opracowano szczepionki.

Omska gorączka krwotoczna

Pierwsze zachorowania wystąpiły w Omsku w latach 1945–1947. Wirus omskiej gorączki krwotocznej należy do kompleksu kleszczowego rosyjskiego wiosenno-letniego zapalenia mózgu (42). Jest on jednym z trzech flawiwirusów obok wirusa Alkhuma i wirusa choroby Kashanur, wywołujących gorączki krwotoczne (43). Wektorem są kleszcze *Dermacentor reticulatus*, *D. marginatus* i *Ixodes persulcatus* przenoszące wirus na ludzi i gryzonie, głównie piżmaki, norniki i karczowniki. Wirus jest przekazywany transstadialnie. Człowiek może zakazić się też przez kontakt z odchodami i krwią chorych lub padłych zwierząt oraz pijąc wodę zanieczyszczoną wirusem, a także mleko zakażonych kóz i owiec. Choroba ma charakter dwufazowy. W fazie pierwszej występuje gorączka, bóle mięśniowe, powiększenie sztywnych węzłów chłonnych, biegunka, wysypka na podniebieniu, nastrzykanie spojówek, krwotoki z nosa, dziąseł, krwawe wymioty i wylewy krwawe do płuc. Część chorych powraca do zdrowia, u części chorych, w drugiej fazie choroby, która występuje po 1–2 tygodniach, rozwija się zapalenie płuc lub zwyrodnienie nerek bądź zapalenie opon mózgowych, względnie kombinacja tych zaburzeń (44).

Zakażenie wirusem Usutu i wirusem Bagaza

Coraz więcej uwagi poświęca się dwóm flawiwirusom: Usutu (USUV) i Bagaza (BAGV) oraz zagrożeniom, jakie stanowią one dla ptaków, a być może też i dla ludzi (45, 46). Wirus Usutu zidentyfikowano po raz pierwszy w Afryce Południowej w 1959 r. W 2001 r. w Austrii był on przyczyną masowego padania kosów. W latach 1981–2004 izolowano go od ludzi chorych w Afryce, a od 2009 r. we Włoszech u ludzi z obniżoną odpornością wywołuje zapalenie mózgu (47). W 2013 r. powodował zapalenie opon mózgowych lub zapalenie opon mózgowych i mózgu w Chorwacji (48). Wektorem wirusa zarówno u ptaków, jak ludzi są komary z rodzaju *Culex*. Oprócz Austrii i Serbii, prawdopodobnie ten sam szczep wirusa Usutu wywołuje zachorowania ptaków i ludzi na Węgrzech, w Hiszpanii i Szwajcarii (49).

Wirus Bagaza wyizolowano w 1966 r. w Afryce Środkowej od komarów z rodzaju *Culex*. W 2010 r. spowodował on padnięcia przepiórek i bażantów w Hiszpanii (50). Jest on identyczny z wirusem zapalenia opon mózgowych i rdzenia kręgowego izolowanym od indyków w Izraelu (51). Stwierdzono przeciwciała przeciwko temu wirusowi u pacjentów z zapaleniem mózgu w Indiach, co przemawia za

zoonotycznym jego charakterem. Istnieje pogląd, że wirus Bagaza, podobnie jak wirus Zachodniego Nilu, może stanowić nowe poważne zagrożenie dla człowieka.

Piśmiennictwo

- Leake C.J.: Mosquito-borne arboviruses. W: *Zoonoses*. Palmer S.R., Simpson D.I.H. (red.). Oxford Univ. Press. Oxford, New York, Tokyo 1998, 401–413.
- Bondre V.P., Sapkal G.N., Yergorkal P.N., Fulmali P.V., San-kararaman V., Aychit V.M., Mishra A.C., Gore M.M.: Genetic characterization of Bagaza virus (BAGV) isolated in India and evidence of anti BAGV antibodies in sera collected from encephalitis patients. *J. Gen. Virol.* 2009, **90**, 2644–2649.
- Vásquez A., Jiménez-Clavero M.A., Franco L., Donoso-Mantke O., Sambri V., Niedrig M., Zeller H., Tenorio A.: Usutu virus – potential risk of human disease in Europe. *Eurosurveillance* 2011, **16**, <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19935>.
- Baltimore D.: Expression of animal virus genomes. *Bacteriol. Rev.* 1971, **35**, 235–241.
- Leake C. J.: Mosquito-borne arboviruses. W: *Zoonoses*. Palmer S. R., Simpson D.I.H. (red.). Oxford Univ. Press. Oxford, New York, Tokyo 1998, 401–413.
- Gould E.A., de Lamballerie X., Zanotto P.M., Holmes E.C.: Origins, evolution, and vector/host coadaptations within the genus Flavivirus. *Adv. Virus Res.* 2003, **59**, 277–314.
- Stock N.K., Laraway H., Faye O., Matthias M.D., Sall N. A.A.: Biological and phylogenetic characteristics of Yellow fever virus lineages from West Africa. *J. Virol.* 2013, **87**, 2895–2907.
- Bryant J.E., Holmes, E.C., Barrett A.D.T.: Out of Africa: A molecular perspective on the introduction of Yellow Fever virus into the Americas. *PLoS Pathog.* 2007, **3**, <http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.0030075>
- Barrett A.D.: The epidemiology of yellow fever in Africa. *Microbes Infect.* 2002, **4**, 1459–1468.
- WHO: Yellow fever. *Fact sheet* 2014, nr 100.
- Mutebi J.P., Rijnbrand R.C., Wang H., Ryman K.D., Wang E., Fulop L.D., Titball R., Barrett A.D.: Genetic relationships and evolution of genotypes of yellow fever virus and other members of the yellow fever virus group within the Flavivirus genus based on the 3' noncoding region. *J. Virol.* 2004, **78**, 9652–9665.
- Gould E.A., Solomon T.: Pathogenic flaviviruses. *Lancet* 2008, **371**, 500–509.
- Fontenille D., Diallo M., Mondo M., Ndiaye M., Thonnon J. First evidence of natural vertical transmission of yellow fever virus in *Aedes aegypti*, its epidemic vector. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1997, **91**, 533–535.
- Monath T.P.: Treatment of yellow fever. *Antiviral Res.* 2009, **78**, 116–124.
- Diamond D.: Evasion of innate and adaptive immunity by flaviviruses. *Immunol. Cell Biol.* 2003, **81**, 196–206.
- Guzman M., Holstead S.B., Artros H., Buchy E., Farrar J., Gubler D.J., Hunsperger E., Kroeger A., Margolis H.S., Martinez E., Nathan M.B., Pelegrino J.L., Simmons C., Yoksan S., Peeling R.W.: Dengue: a continuing global threat. *Nat. Rev. Microbiol.* 2010, **8**, 7–16.
- WHO: *Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control*. WHO, Geneva, 2009.
- Whitehorn J., Farrar J.: Dengue. *Br. Med. Bull.* 2010, **95**, 161–173.
- Wang E., Ni H., Xu R., Barrett A.D., Watowich S.J., Gubler D.J., Weaver S.C. Evolutionary relationships of endemic/epidemic and sylvatic dengue virus. *J. Virol.* **74**, 3227–3234.
- Rodenhuis-Zybert I.A., Wilschut J., Smith J.M.: Dengue virus life cycle: Vidal and host factors modulating infectivity. *Cell Mol. Life Sci.* 2010, **67**, 2773–2786.
- Whitehorn J., Farrar J.: Dengue. *Br. Med. Bull.* 2010, **95**, 161–173.
- Race M.W., Williams M.C., Agostini C.F.: Dengue in the Caribbean: virus isolation in a mosquito (*Aedes pseudoscutellaris*) cell line. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1919, **73**, 18–22.
- Amiciza D., Domnich A., Panatto D., Lai P.L., Cristina M.L., Avio U., Gas R.: Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in Europe and its prevention by available vaccines. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2013, **8**, 1163–1171.
- Czupryna P., Moniuszko A., Pancewicz S.A., Grygorczuk S., Kondrusik M., Zajkowska J.: Tick-borne encephalitis in Poland in years 1993–2008—epidemiology and clinical presentation. A retrospective study of 687 patients. *Eur. J. Neurol.* 2011, **18**, 673–679.

- Ruzek D., Dobier G., Donoso Montke O.: Tick-borne encephalitis: pathogenesis and clinical implications. *Travel Med. Infect. Dis.* 2010, **8**, 223–232.
- WHO: Vaccines against tick-borne encephalitis. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2011, **86**, 241–256.
- Nash D., Mostashari F., Fine A., Miller J., O' Lery D., Murray K.: The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *N. Engl. J. Med.* 2001, **344**, 1807–1814.
- Petersen L.R., Roehing J.T.: West Nile virus: a reemerging global pathogen. *Emerg. Infect. Dis.* 2001, **7**, 611–614.
- Petersen L.R., Marfin S.A.: West Nile Virus: a primer for the clinician. *Annl. Int. Med.* 2002, **137**, 173–179.
- Hubalek Z.: Comparative symptomatology of West Nile fever. *Lancet* 2001, **358**, 254–255.
- ECDC: Emerging and vector-borne diseases. Annual Epid. Rep. 2014. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/emerging-vector-borne-diseases_annual-epidemiological-report-2014-pdf
- Hubalek Z., Halouzka J.: West Nile fever – a reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. *Emerg. Infect. Dis.* 1999, **5**, 643–650.
- Hayes C.G.: West Nile virus: Uganda, 1937, to New York City, 1999. *Ann. N Y Acad. Sci.* 2001, **951**, 25–37.
- Public Health Dispatch: West Nile virus infection in organ donor and transplant recipients – Georgia and Florida. *Morbidity and Mortality Weekly Rept.* 2002, **51**, 790–791.
- WHO: West Nile virus. *Fact sheet*. No 54, 2011. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs354/en/>
- Swayne D.E., Beck J.R., Smith C.S., Shieh W.J., Zaki S.R.: Fatal encephalitis and myocarditis in young domestic geese (*Anser anser domesticus*) caused by West Nile virus. *Emerg. Infect. Dis.* 2001, **7**, 751–753.
- Ahmed S., Libman R., Wesson K., Ahmed F., Einberg K.: Guillan-Barré syndrome: an unusual presentation of West Nile virus infection. *Neurology* 2000, **55**, 144–146.
- Gliński Z., Kostro K.: Wirus Zachodniego Nilu – zagrożenie dla zdrowia człowieka i zwierząt. *Życie Wet.* 2002, **77**, 627–629.
- Petersen L.R., Marfin S.A.: West Nile Virus: a primer for the clinician. *Annl. Int. Med.* 2002, **137**, 173–179.
- Asnis D.S., Conetta R., Waldman G., Teixeira A.A.: The West Nile virus encephalitis outbreak in the United States (1999–2000): from Flushing, New York, to beyond its borders. *Ann N Y Acad. Sci.* 2001, **951**, 161–171.
- Public Health Dispatch: West Nile virus infection in organ donor and transplant recipients – Georgia and Florida. *Morbidity and Mortality Weekly Rept.* 2002, **51** (35), 790–791.
- Gritsun T.S., Lashkevich V.A., Gould E.A.: Tick-borne encephalitis. *Antivir. Res.* 2003, **57**, 129–146.
- Lin D., Li L., Dick D., Shope R.E., Feldmann H., Barrett A.D.T., Holbrook M.R.: Analysis of the complete genome of the tick-borne flavivirus Omsk hemorrhagic fever virus. *Virology* 2003, **313**, 81–90.
- Ruzek D., Yakimenko W., Karan L.S., Tkachev S.E.: Omsk haemorrhagic fever. *Lancet* 2010, **376**, 2104–2113. CDC: Omsk haemorrhagic fever (OHF), 24/7. <http://www.cdc.gov/vhf/omsk/prevention/index.html>
- Vasquez A., Jimenez-Clavero M., Franco L., Donoso-Montke O., Sambri V., Niedrig M., Zeller H., Tenorio A.: Usutu virus – potential risk of human disease in Europe. *Euro. Surveill.* 2011, **31**, 16–22.
- Cook S., Maureau G., Kitchen A., Gould E.A., de Lamballerie X., Holmes E.C., Habach R.E.: Molecular evolution of the insect-specific flaviviruses. *J. Gen. Virol.* 2012, **93**, 223–234.
- Brigit N., Diallo M., Boye C.S.B., Sall A.A.: Usutu virus in Africa. *Vector-Borne Zoon. Dis.* 2011, **1**, 1417–1423.
- Santini M., Vilibic-Cavlek T., Barsic B., Barbic L., Savic V., Stefanovic V., Listes E., diGennaro A., Savini G.: First cases of human Usutu virus neuroinvasive infection in Croatia, August–September 2013: clinical and laboratory features. *J. NeuroVirol.* 2015, **21**, 92–97.
- Steinmetz H.W., Bakonyi T., Weissenböck H., Hatt J.M., Eulenberger U., Robert N., Hoop R., Novotny N.: Emergence and establishment of Usutu virus infection in wild and captive avian species in and around Zurich Switzerland: genome and pathogenic comparison to Rother European outbreaks. *Vet. Microbiol.* 2011, **148**, 207–212.
- Agüero M., Fernández-Pinero J., Buitrago D., Sánchez A., Elizade M., Miguel E.S., Villalba R., Lioerente F., Jiménez-Clavero M.A.: Bagaza virus in partridges and pheasants, Spain 2010. *Emerg. Infect. Dis.* 2011, **17**, 1498–1501.
- Fernández-Pinero J., Davidson I., Elizade M., Perk S., Khinich Y., Jiménez-Clavero M.A.: Badaza virus and Israel turkey meningoencephalomyelitis virus are a single virus species. *J. Gen. Virol.* 2014, **95**, 883–887.

Prof. zw. dr hab. mgr Zdzisław Gliński, e-mail: zgliniski@o2.pl