

Zespół ciężkiej gorączki z trombocytopenią

Zdzisław Gliński, Andrzej Żmuda

z Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

Ważnym źródłem groźnych chorób wirusowych człowieka i zwierząt jest Daleki Wschód i Azja. Stamtąd pochodzą dwie ciężkie i śmiertelne choroby człowieka: zespół ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej (SARS) i COVID-19 (1), oraz dwie choroby zwierząt: koronawirusowy zespół ostrej biegunki prosiąt (SADS-CoV; 2) i nowo pojawiająca się choroba – zespół ciężkiej gorączki z trombocytopenią (SFTS; 3), na którą choruje człowiek, psy i koty oraz rzadko wiele gatunków zwierząt hodowlanych i dzikich (4, 5). Ze względu na fakt, że chorują zwierzęta towarzyszące człowiekowi, jakimi są psy i koty oraz zoonotyczny charakter wirusa wywołującego SFTS, istnieje możliwość pojawienia się nowej epidemii, ponieważ wirus *Huaiyangshan banyangvirus* (*Phlebovirus*; *Phenuiviridae*) – przyczyna SFTS – może też szerzyć się w populacji ludzi za pośrednictwem krwi i śluzu na drodze zakażenia człowiek → człowiek (6, 7). Dotychczas głównym wektorem wirusa jest azjatycki kleszcz długonogi, *Haemaphysalis longicornis* (8, 9).

Epidemiologia

W 2009 r. wyizolowano dwa flebowirusy przenoszone przez kleszcze, wirus zespołu ciężkiej gorączki z trombocytopenią (SFTSV) i wirus Heartland (HRTV; 10). Wirus SFTS jest u ludzi przyczyną ciężkiej choroby z objawami gorączki krwotocznej z trombocytopenią, leukopenią, biegunką, wymiotami i zajęciem wielu narządów, którym towarzyszy wzrost aktywności enzymów wątrobowych i kończy się śmiercią u 12–30% pacjentów. HRTV wywołuje chorobę w USA, natomiast SFTSV w Chinach, Japonii i Korei Południowej (11). Na SFTS choruje bydło, kozy i owce, psy i koty, gryzonie i drób. Według badań przeprowadzonych w prowincji Henan w Chinach na 374 zwierzętach domowych i 241 nieudomowionych surowice reaktywne stwierdzono u 163 (43,58%) z 274 zwierząt domowych i u 112 (46,47%) zwierząt nieudomowionych. Natomiast kopie RNA wirusa SFTS stwierdzono u 105 (17,07%) z 615 zwierząt, przy czym izolowano wyłącznie jeden szczep wirusa (12). W innych badaniach przeciwciała przeciwko SFTSV wykryto u 45,70% owiec i kóz, 36,70% bydła, 29,50% psów, 9,60% kurcząt, 3,20% gryzoni i 3,20% świń. Natomiast wirusowy RNA stwierdzono u 0,23–26,31% badanych zwierząt, przy czym najwięcej u bydła do 26,31%, następnie u kotów (17,46%), kóz 9,10% i gryzoni 8,44% (3). U kotów śmiertelność może wynieść nawet 62,5% (13).

Azjatycki kleszcz długonogi zakaża się, ssąc krew w okresie wiremii, przy czym zakażenie jest przekazywane drogą transowarialną i transstadialną (14). U psów wiremia może przekraczać 10^8 kopii wirusa/ml krwi. Kleszcz pasożytuje na zwierzętach

Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS)

Gliński Z., Żmuda A., Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS), is an emerging infectious zoonotic disease caused by a new phlebovirus, namely *Huaiyangshan banyangvirus* (family *Phenuiviridae*, *Bunyvirales*). The disease presents various clinical manifestations, including high fever, gastrointestinal signs, neurological signs, thrombocytopenia, leukocytopenia, lymphadenopathy and multiple organ failure, shown by elevated levels of serum alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatine kinase, and lactate dehydrogenase. SFTSV is transmitted by a bush tick, *Haemaphysalis longicornis*, bites and human-to-human transmission has also been reported. SFTSV attacks primarily goats, cattle, dogs, cats, pigs, deer, elks, wild boars, chickens, rodents and shrews, small insectivorous mammals, but the clinical manifestations of SFTS have been reported mainly in dogs and cats. Dogs and cats, which live in close contact with their owners, serve as important mediators for transmitting virus to humans. Effective therapies or vaccines are not yet available. This review describes the different aspects of virology, pathogenesis, epidemiology and clinical symptoms of SFTS in animals and also in humans.

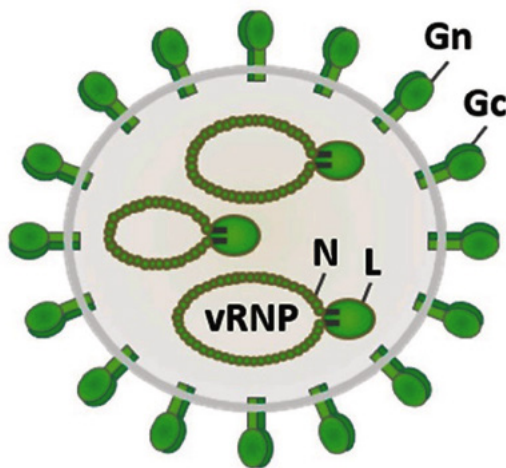
Keywords: severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, dogs, cats, humans.

towarzyszących człowiekowi, zwierzętach gospodarskich i dzikich, występuje na trawach i krzewach oraz atakuje ludzi. Dominuje w Azji Wschodniej, USA, Australii i Nowej Zelandii. Istnieje duże prawdopodobieństwo inwazji kleszcza do Europy, Afryki i Ameryki Południowej (15). Występują dwie formy kleszczy: jedna rozmnażająca się płciowo z samcami i samicami oraz druga z samoklonującymi się samicami (partenogeneza). Ta ostatnia forma szczególnie dobrze się rozwija i rozprzestrzenia. Oprócz SFTSV jest on wektorem co najmniej 30 patogenów człowieka, m.in. *Borrelia burgdorferi* sensu lato, *Babesia microti* i *B. ovata*, *Francisella tularensis*, *Bartonella henselae*, *Coxiella burnetii*, *Toxoplasma gondii*, *Anaplasma ovis* i *Rickettsia rickettsia* (16).

Charakterystyka wirusa SFTS

Huaiyangshan banyangvirus (*Dabie bandavirus*; *Phenuiviridae*) jest flebowirusem z rzędu *Bunyvirales* (ryc. 1; 17). Wirion kształtu kulistego o średnicy 80–120 nm zawiera 3-częściowy (segment L – duży, M – średni i S – mały) jednopasmowy RNA o polaryzacji ujemnej w białkowym nukleokapsydie. Oślonka glikolipidowa zawiera heterodimery glikoprotein Gn i Gc. Segment L koduje białko strukturalne L i polimerazę RNA zależną od RNA (vRNP), segment M glikoproteiny Gn i Gc, zaś segment S RNA koduje białko N

Ryc. 1.
Wirus zespołu ciężkiej gorączki z trombocytopenią (SFTSV)



nukleokapsydu i białka niestrukturalne NS (18). Glikoproteiny Gn i Gc wiążą się z receptorami komórki gospodarza i są celem działania przeciwciał neutralizujących wirus. Białka niestrukturalne (NSs) odpowiadają za wirulencję, ponieważ umożliwiają wirusowi unikanie odpowiedzi immunologicznej (19). W oparciu o analizę filogenetyczną segmentu S (346 bp) szczepów SFTSV wyodrębniono dwa kłady i pięć genotypów (A–E) wirusa (20). Szczepy izolowane w Chinach należą do genotypów A–E, w Korei do A, D i E, w Japonii wyłącznie do genotypu E. Wirus wyewoluował przed 20–87 latami w górach Dabie w środkowych Chinach (21). SFTSV cechuje duże pokrewieństwo z wirusem Heartland izolowanym od ludzi w USA, wirusem Malsoor wyisolowanym od nietoperzy w Indiach i wirusami grupy Hunter Island izolowanymi od kleszczy w Australii (22, 23). Wirus dobrze replikuje się w cytoplazmie hodowli komórek człowieka HL60, zwierząt DH82 i L929, Vero i Vero E 6 i hodowli komórek kleszcza ISE6. Efekt cytopatyczny występuje tylko w hodowli DH82. Zakażone komórki mają kształt wydłużony i zawierają ziarnistości w cytoplazmie (24).

SFTS u zwierząt

Zakażenie wirusem SFTS u zwierząt, za wyjątkiem kotów i psów, ma najczęściej charakter bezobjawowy (25). Świadczy o tym zarówno wysoki procent surowic reaktywnych, jak obecność kopii wirusowego RNA w organizmie wielu gatunków zwierząt niewykazujących żadnych objawów choroby (4). W badaniach przeprowadzonych na dużym materiale przez zespół Chen i wsp. (26) miana swoistych przeciwciał przeciwko SFTSV w klasie IgG lub IgM występowały u 15 gatunków zwierząt, m.in. u 45,70% kóz i owiec, 36,70% bydła, 3,20% świń, kotów, 29,5% psów, 9,6% gęsi, łosi, kur, jeleni, 3,20% gryzoni, jeży i norek. Kopie wirusowego RNA stwierdzono u 11 gatunków zwierząt, przy czym procent reagentów wahał się od 0,23% do 26,31%. W przypadku bydła było to 26,31% nosicieli, kotów 17,45%, kóz 9,10% i gryzoni 8,44%. Po przebadaniu testem IgG ELISA surowic 190 dzików z prefektury Nagasaki w okresie 2006–2012 r. wyniki dodatnie zależności od lokalizacji dzików wahały się od 51% (Nagasaki) do 1,4% (Kamigoto). Pozytywne

wyniki notowano u 16,7% młodych i 19,0% starszych osobników (5).

Najlepiej poznano obraz kliniczny, zmiany anatomopatologiczne i histopatologiczne, odpowiedź immunologiczną i miana wirusa u kotów zakażonych doświadczalnie i na drodze naturalnej. W Japonii do 2018 r. chorobę stwierdzono u 80 kotów, z których 80% padło (27, 28). Obraz kliniczny choroby u kotów w odróżnieniu od ludzi ogranicza się najczęściej do pierwszego i trzeciego stadium choroby, tj. do stadium gorączkowego i zdrowienia. U człowieka wyróżnia się ponadto drugie stadium określane jako dysfunkcja wielonarządowa (MOD; 29). Najważniejszymi objawami jest nastroszenie włosów, utrata łaknienia, depresja lub agresja, gorączka, żółtaczka i ślinotok oraz leukopenia i trombocytopenia. Może pojawić się ciemne zabarwienie moczu u części chorych kotów. Najsilniejsza trombocytopenia występuje w ciężkim przebiegu choroby kończącym się śmiercią. W niewielkim stopniu spada liczba erytrocytów i wartość hematokrytu (27). Wzrostowi aktywność aminotransferazy alaniiny i poziomu bilirubiny całkowitej w surowicy krwi nie zawsze odpowiadają zmiany anatomopatologiczne: zwyrodnienie, martwica lub zapalenie. We krwi wzrasta przejściowo poziom prozapalnych cytokin, zwłaszcza IL-4, IL-6, IL-8, IL-13 oraz IFN- γ . Maksymalną wartość osiąga TNF- α i białko chemotaktyczne monocytów-1 (MCP-1) na początku zakażenia. Siódmego dnia po sztucznym zakażeniu ma miejsce konwersja surowic i przeciwciała w klasie IgM osiągają maksymalne miano 10. dnia po zakażeniu, przeciwciała w klasie IgG stwierdza się 7. dnia po zakażeniu. Kopie RNA wirusa SFTS są obecne w korze mózgowej, mózdzku, śródmózgowiu, szyjnych węzłach chłonnych, gruczołach ślinowych, wątrobie, śledzionie, nerkach i kępkach Peyera. Największa ich ilość występuje w ciężkim, śmiertelnym przebiegu choroby w śledzionie (do 10^7 kopii wirusa/ μ g RNA).

Zmiany anatomopatologiczne dotyczą zażółcenia błon śluzowych, skóry, tkanki tłuszczowej, obrzęku węzłów chłonnych szyjnych, podszczękowych, podżuchwowych, kręzkowych i pachwinowych. Śledziona jest powiększona, ma twardą konsystencję i ciemnoczerwoną barwę. Błona śluzowa odźwiernika żołądka, dwunastnicy i odbytnicy jest pokryta wybroczynami i warstwą ciemnego śluzu. W ciężkim przebiegu choroby występuje ostre martwicze zapalenie węzłów chłonnych. W nacieku utworzonym w węzłach chłonnych przez jednojądrzaste komórki podobne pod względem morfologicznym do immunoblastów lub dużych dojrzałych limfocytów identyfikuje się antygen NP wirusa SFTS. Martwica i wybroczyny dotyczą grudek limfatycznych żołądka, jelit cienkich i jelita ślepego. Wyłącznie w chorobie o ciężkim śmiertelnym przebiegu występuje silna erytrofagia w śledzionie, szpiczkostronnych węzłach chłonnych i wątrobie połączona z obecnością antygeny SFTSV-NP.

U psów, podobnie jak u kotów, choroba ma najczęściej charakter bezobjawowy (25, 30). Po ukąszeniu przez kleszcza w jawnej postaci choroby występuje wiremia, gorączka (38,6–49,0°C) i utrata apetytu. Wiremia ustępuje po 1–2 tygodniach, serokonwersja

ma miejsce po około tygodniu po zakażeniu, a miano przeciwciał w klasie IgG w teście immunofluorescencji osiąga maksimum 13 dnia po zakażeniu. Rozwija się trombocytopenia, zwiększa się wartość hematokrytu, aktywność fosfatazy zasadowej i stężenie białka C-reaktywnego, a maksymalna ilość kopii RNA wirusa wynosi $9,6 \times 10^6/\text{ml}$ (31). U 4-letniego gorączkującego ($40,6^\circ\text{C}$) psa kastrata samca rasy bichon frise, u którego występowało osłabienie, wymioty, leukopenia i trombocytopenia, ale bez krwawień, stwierdzono powiększenie śledziony, trzustki i zgrubienie ściany pęcherzyka żółciowego. Test RT-PCR z surowicą w kierunku zakażenia wirusem SFTS wypadł pozytywnie ($1,3 \times 10^4$ kopii wirusa/ml). Wirus wyizolowano na jednowarstwowej hodowli komórek Vero E6. Objawy kliniczne ustąpiły dziewiątego dnia po nawodnieniu i stosowaniu środków uspokajających, antybiotyków, leków przeciwwymiotnych i likwidujących kwasicy (32).

SFTS u człowieka

Zakażenie szerzy się głównie za pośrednictwem kleszczy *Haemaphysalis longicornis*, ale istnieje też możliwość szerzenia się pomiędzy ludźmi za pośrednictwem krwi (6, 33). Najważniejszym miejscem docelowego działania wirusa są komórki układu fagocytarnego tkanki limfatycznej głównie jelit i śledziony, a także wątroby, nerek i mózgu (34). Ważną rolę w patogenezie choroby odgrywa burza prozapalnych cytokin IL-1RA, IL-6, IL-10, czynnika pobudzającego granulopoezę (G-CSF), chemokiny IP-10, chemotraktantu monocytów (MPC-1), a w śmiertelnym przebiegu choroby IL-1 β , IL-8, białek zapalnych makrofagów (MIP-1 α i MIP-1 β ; 35) i zaburzenie funkcji przeciwwirusowej limfocytów T. Metabolizm argininy, w którym uczestniczy syntaza tlenu azotu i arginazy spełniają rolę kluczową w zakażeniu SFTSV i śmierci pacjentów. Niedobór argininy, powodując supresję aktywności komórek TCD3 ζ (36). Ma miejsce także zaburzenie przeciwwirusowej odporności humoralnej. Apoptoza monocytów we wczesnej fazie choroby zmniejsza możliwości prezentacji antygeny SFTSV komórkom dendrytycznym, utrudnia różnicowanie i aktywność komórek Th i przyczynia się do osłabienia odporności humoralnej. Serologiczny profil pacjentów cechuje brak swoistych przeciwciał w klasie IgG dla nukleokapsydu i glikoproteiny SFTSV. W śmiertelnym przebiegu choroby brak przeciwciał przeciwko białku nukleokapsydu (NP) w klasie IgM i IgG oraz przeciwciał przeciwko glikoproteinie Gn w klasie IgG (37).

Wirusowy RNA występuje w gardle, moczu i kale pacjentów, zwłaszcza w chorobie kończącej się śmiercią. Te materiały mogą też być źródłem zakażenia (38). Znane są przypadki bezpośredniego zakażenia się ludzi od kotów (39). Istnieje też prawdopodobieństwo zakażenia się człowieka od psa.

Choroba przebiega w trzech stadiach: gorączkowego, niewydolności wielonarządowej (MOD) i zdrowienia. Po 1–2 tygodniowym okresie inkubacji występuje trwające 1–7 dni stadium gorączkowe cechujące się gorączką, osłabieniem, bólem mięśni

i głowy, powiększeniem węzłów chłonnych, zaburzeniami ze strony układu pokarmowego w postaci nudności, wymiotów i utraty apetytu, leukopenią u 86% pacjentów, trombocytopenią u 95% pacjentów, wzrostem aktywności aminotransferazy asparaginianowej, transaminazy alaninowej i dehydrogenazy mleczanowej, wzrostem kopii wirusowego RNA w surowicy, worku spojówkowym, ślinie, kale i moczu. Proteinuria występuje u 84%, a hematuria u 59% chorych. W łagodnym przebiegu choroby po około dwóch tygodniach następuje wyzdrowienie. W stadium o przebiegu ciężkim zmniejsza się ilość wirusowego RNA w surowicy i wraca do normy liczba płytek krwi, podczas gdy w przebiegu śmiertelnym choroby jest nadal wysoka ilość kopii wirusowego RNA, pogłębia się trombocytopenia oraz występują zaburzenia wielonarządowe. Charakterystycznym objawem są krwawienia wewnętrzne, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, zaburzenia neurologiczne i zespół ostrej niewydolności oddechowej oraz wstrząs i śmierć. U części pacjentów choroba ma szybki przebieg. Pacjenci, którzy przeżyli, powoli zdrowieją (29). Badaniem histopatologicznym stwierdza się ostre martwicze zapalenie węzłów chłonnych i erytrofagię w węzłach chłonnych i śledzionie oraz wybroczyny w śluzówce całego przewodu pokarmowego. Najważniejszymi czynnikami ryzyka wystąpienia zgonu z powodu SFTS jest zaawansowany wiek, krwawienie, zaburzenia neurologiczne i zaburzenie czynności narządów wewnętrznych. W Japonii śmiertelność wynosi około 16%, a w Korei 21,8%. W diagnostyce stosuje się test RT-PCR, który pozwala na wykrycie 10 kopii wirusowego RNA/ μl . Leczenie jest objawowe, szczepionki brak (40). Powszechne krążenie wirusa zespołu ciężkiej gorączki z trombocytopenią w populacji zwierząt domowych i dzikich w Chinach, Korei i Japonii oraz transfer wirusa za pośrednictwem kleszczy, a zwłaszcza możliwość szerzenia się zakażenia przez bezpośrednie kontakty między ludźmi, stwarza możliwość pojawienia się nowej epidemii. To zagrożenie będzie większe, gdy wirus na skutek mutacji zwiększy zakaźność lub zjadliwość, zwiększy się zasięg występowania kleszcza wektora wirusa oraz nadal nie będzie dostępna szczepionka.

Piśmiennictwo

1. WHO: Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Pan Y., Tian X., Qin P., Wang B., Zhao P., Yang Y., Huang Y.: Discovery of a novel swine enteric alphacoronavirus (SeACoV) in southern China. *Vet. Microbiol.* 2017, 211, 15–21.
3. Chen C., Li P., Li K. F., Wang H. L., Dai Y. X., Cheng X., Yan J. B.: Animals as amplification hosts in the spread of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2019, 79, 77–84.
4. Liu J.W., Wen H.L., Fang L.Z., Zhang Z.T., He S.T., Xue Z.F., Ma D.O., Zhang X.S., Wang T., Yu H., Zhang Y., Zhao L., Yu X., Prevalence of SFTSV among Asian house shrews and rodents, China, January–August 2013. *Emerg. Infect. Dis.* 2014, 20, 2126–2128.
5. Hayasaka D., Fuxun Y., Yoshikawa A., Posadas-Herrera G., Shimada S., Tun M., Myat N., Agoh M., Morita K.: Seroepidemiological evidence of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infections in wild boars in Nagasaki, Japan. *Trop. Med. Health* 44, 6; 2016 doi: 10.1186/s41182-016-0009-6.
6. Liu Y., Li Q., Hu W., Wu J., Wang Y., Mei L., Walker D.H., Ren J., Wang Y., Yu X.J.: Person to person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Vector Borne Zoon. Dis.* 2012, 12, 156–160.

7. Liu Q, He B, Huang S.Y., Wei F, Zhu X.Q.: Severe fever with thrombocytopenia syndrome, an emerging tick-borne zoonosis. *Lancet Infect. Dis.* 2014, **14**, 763–772.
8. Hayasaka D, Shimada S, Aoki K, Takamatsu Y, Uchida L., Horio M., Fuxun Y., Morita K.: Epidemiological survey of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in ticks in Nagasaki. *Jap. Trop. Med. Health.* 2015, **43**, 159–164.
9. Matsuno K., Nonoue N., Noda A., Kasajima N., Noguchi K., Takano A. I., Shimoda H., Orba Y., Muramatsu M., Sakoda Y., Takada A., Minami S., Une Y., Morikawa S., Maeda K.: Fatal tick-borne phlebovirus infection in captive cheetahs, Japan. *Emerg. Infect. Dis.* 2018, **24**, 1726–1729.
10. McMullan L.K., S.M., Kelly A.J., MacNeil A., Goldsmith C.S., Metcalfe M.G., Batten B.C., Albariño C.G., Zaki S.R., Rollin P.E., Nicholson W.L., Nichol S.T.: A new phlebovirus associated with severe febrile illness in Missouri. *N. Engl. J. Med.* 2012, **367**, 834–841.
11. Kim K.H., Yi J., Kim G., Choi S.J., Jun K.I., Kim N.H., Choe P.G., Kim N.J., Lee J.K., Oh M.D.: Severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2012. *Emerg. Infect. Dis.* 2013, **19**, 1892–1894.
12. Huang X.Y., Du Y.H., Wang H.F., You A.G., Li Y., Su J., Nie Y.F., Ma H.X., Xu B.L.: Prevalence of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in animals in Henan Province, China. *Infect. Dis. Poverty* 2019, **8**, 56, doi: 10.1186/s40249-019-0569-x
13. Matsuu A., Momoi Y., Nishiguchi A., Noguchi K., Yabuki M., Hamakubo E., Take M., Maeda K.: Natural severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in domestic cats in Japan. *Vet. Microbiol.* 2019, **236**, 108346.
14. Zhuang L., Sun Y., Cui X.M., Tang F., Hu J.G., Wang L.Y., Cui N., Yang Z.D., Huang D.D., Zhang X.A., Liu W., Cao W.C.: Transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus by *Haemaphysalis longicornis* ticks, China. *Emerg. Infect. Dis.* 2018, **24**, 868–871.
15. Pritt B.S.: *Haemaphysalis longicornis* in the United States and biting humans: Where do we go from here. *Clin. Infect. Dis.* 2020, **70**, 317–318.
16. Zhao L., Li J., Cui X., Jia N., Wei J., Xia L., Wang H., Zhou Y., Wang Q., Liu X., Yin C., Pan Y., Wen H., Wang Q., Xue F., Sun Y., Jiang J., Li S., Cao W.: Distribution of *Haemaphysalis longicornis* and associated pathogens: Analysis of pooled data from a China field survey and global published data. *Lancet Planet Health* 2020, **4**: e320–29
17. Yu X.J., Liang M.F., Zhang S.Y., Liu Y., Li J.D., Sun Y.L., Zhang L., Zhang Q.F., Popov V.L., Li C., Qu J., Li Q.: Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N. Engl. J. Med.* 2011, **364**, 1523–1532.
18. Wuerth J.D., Weber F.: Phleboviruses and type I interferon response. *Viruses* 2016, **8** (6), 174; <https://doi.org/10.3390/v8060174>
19. Qu B., Qi X., Wu X., Liang M., Li C., Cardona C.J., Xu W., Tang F., Li Z., Wu B., Powell K., Wegner M., Li D., Xing Z.: Suppression of the interferon and NF- κ B responses by severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *J. Virol.* 2012, **86**, 8388–8401.
20. Lam T.T., Liu W., Bowden T.A., Cui N., Zhuang L., Liu K., Zhang Y.Y., Cao W.C., Pybus O.G.: Evolutionary and molecular analysis of the emergent severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Epidemics* 2013, **5**, 1–10.
21. Liu J.W., Zhao L., Luo L.M., Liu M.M., Sun Y., Su X., Yu X.J.: Molecular evolution and spatial transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus based on complete genome sequences. *PLoS ONE* **11**, 3: e0151677
22. McMullan L.K., Folk S.M., Kelly A.J., MacNeil A., Goldsmith C.S., Metcalfe M.G., Batten B.S., Brigid C., Albariño C.G., Zaki S.R., Rollin P.E., Nicholson W.L., Nichol S.T.: A new phlebovirus associated with severe febrile illness in Missouri. *N. Engl. J. Med.* 2012, **367**, 834–841.
23. Wang J., Selleck P., Yu M., Ha W., Rootes C., Gales R., Wise T., Crameri S., Chen H., Broz I., Hyatt A., Woods R., Meehan B., McCullough S., Wang L.F.: Novel phlebovirus with zoonotic potential isolated from ticks, Australia. *Emerg. Infect. Dis.* 2014, **20**, 1040–1043.
24. Li D.X., Shi Z., Lin Y.H., Bing C., Xue D., Zhi Z.: Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *Chinese J. Exp. Clin. Virol.* 2011, **25**, 81–84.
25. Niu G., Li J., Liang M., Jiang X., Jiang M., Yin H., Wang Z., Li C., Zhang Q., Jin C., Wang X., Ding S., Xing Z., Wang S., Bi Z., Li D.: Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus among domesticated animals, China. *Emerg. Infect. Dis.* 2013, **19**, 756–763.
26. Chen C., Li P., Li K.F., Wang H.L., Dai Y.X., Cheng X., Yan J.B.: Animals as amplification hosts in the spread of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus: A systemic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2019, **79**, 77–84.
27. Park E., Shimojima M., Nagata N., Ami Y., Yoshikawa T., Iwata-Yoshikawa N., Fukushi S., Watanabe S., Kurosu T., Kataoka M., Okutani A., Kimura M., Imaoka K., Hanaki K., Suzuki T., Hasegawa H., Saijo M., Maeda M., Morikawa S.: Severe fever with thrombocytopenia syndrome phlebovirus causes lethal viral hemorrhagic fever in cats. *Sci. Rep.* **9**, 11990 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48317-8>
28. Lee S.H., Kim J.H., Byun J.W., Lee M.J., Kim N.H., Kim D.H., Kang H.E., Nam H.M.: Molecular detection and phylogenetic analysis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in shelter dogs and cats in the Republic of Korea. *Ticks and Tick Borne Dis* 2017, **8**, 626–630.
29. Liu S., Chai C., Wang C., Amer S., Lv H., He H., Sun J., Li J.: Systematic review of severe fever with thrombocytopenia syndrome: virology, epidemiology, and clinical characteristics. *Rev. Med. Virol.* 2014, **24**, 90–102.
30. Kang J.G., Cho Y.K., Jo Y.S., Chae J.B., Joo Y.H., Park K.W., Chae J.S.: Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in dogs in South Korea. *Emerg. Infect. Dis.* 2019, **25**, 376–378.
31. Han S.W., Kang J.G., Byeon A.R., Cho Y.K., Choi K.S., Chae J.S.: Severe fever with thrombocytopenia syndrome in canines from the Republic of Korea. *Ticks and Tick-borne Dis.* 2020, **11**, <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2020.101454>.
32. Nam S.J., Oh Y.I., Kim H.J., Cheon D.S., Noh S.J., Hong Y.J.: Unusual case of severe fever with thrombocytopenia syndrome showing clinical manifestations in a companion dog. *Vet. Med. Sci.* 2020, **6**, 353–358.
33. Tang X., Wu W., Wang H., Du Y., Liu L., Kang K., Huang X., Ma H., Wu F., Zhang S., Zhao G., Cui N., Zhu B.P., You A., Chen H., Liu G., Chen W.M., Xu B.: Human-to-human transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome Bunyavirus through contact with infectious blood. *J. Infect. Dis.* 2013, **207**, 736–739.
34. Liu Y., Wu B., Paessler S., Walker D.H., Tesh R.B., Yu X.J.: The pathogenesis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in alpha/beta interferon knockout mice: Insights into the pathologic mechanisms of a new viral hemorrhagic fever. *J. Virol.* 2014, **88**, 1781–1786.
35. Sun Y., Jin C., Zhan F., Wang X., Liang M., Zhang Q., Ding S., Guan X., Huo X., Li C., Qu J., Wang Q., Zhang S., Zhang Y., Wang S., Xu A., Bi Z., Li D.: Host cytokine storm is associated with disease severity of severe fever with thrombocytopenia syndrome. *J. Infect. Dis.* 2012, **206**, 1085–1094.
36. Li X.K., Lu K.B., Chen W.W., Xu W., Liu R., Zhang S.F., Du J., Li H., Yao K., Zhai D., Zhang P.H., Xing B., Cui n., Yang Z.D., Yan C., Zhang X.A. Xu Z., Cao W.C., Hu Z., Liu W.: Arginine deficiency is involved in thrombocytopenia and immunosuppression in severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Sci. Transl. Med.* 2018, **10**(459):eaat4162.
37. Song P., Zheng N., Liu Y., Tan C., Wu X., Ma X., Chen D., Zou X., Wang G., Wang H., Zhang Y., Lu S., Wu C., Wu Z.: Deficient humoral responses and disrupted B-cell immunity are associated with fatal SFTSV infection. *Nat. Commun.* 2018; **9**(1), 3328.
38. Zhang Y.Z., He Y.W., Dai Y.A., Xiong Y., Zheng H., Zhou D.J., Li J., Sun Q., Luo X.L., Cheng Y.L., Qui X.C., Tian J.H., Chen X.P., Yu B., Jin D., Guo W.P., Li W., Wang W Peng J.S., Zhang G.B., Shang S., Li M.H., Li Z., Lu S., Ye C., d Jong M.D., Xu J.: Hemorrhagic fever caused by a novel Bunyavirus in China: pathogenesis and correlates of fatal outcome. *Clin. Infect. Dis.* 2012, **54**, 527–533.
39. Kida, K., Matsuoka, Y., Shimoda, T., Matsuoka, H., Yamada, H., Saito, T., Imataki O., Kadawaki N., Noguchi K., Maeda K., Mochizuki Y., Kishimoto T.: A case of cat-to-human transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Jap. J. Infect. Dis.* 2019, **72**, 356–358.
40. Sun Y., Liang M., Qu j., Jin C., Zhang Q.F., Li J., Jiang X., Wang Q., Lu J., Gu W., Zhang S., Li C., Wang X., Zhan F., Yao W., Bi Z., Wang S., Li D.: Early diagnosis of novel SFTS Bunyavirus infection by quantitative real-time RT-PCR assay. *J. Clin. Virol.* 2012, **53**, 48–53.