

Зика – новый гемотрансмиссивный вирус

Е.Б. Жибурт, М.Н. Губанова, О.В. Кожемяко, Т.А. Шихмирзаев, М.В. Зарубин
ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России, г. Москва

ГБУЗ СК «Ставропольская краевая станция переливания крови», г. Ставрополь
КГБУЗ «Краевая станция переливания крови» МЗ ХК, г. Хабаровск
ГБУЗ «Иркутская областная станция переливания крови», г. Иркутск

Резюме

Представлена информация о новом гемотрансмиссивном вирусе Зика. Для профилактики передачи этого вируса с донорской кровью важно: а) взаимодействие службы крови с другими системами здравоохранения, б) отвод доноров, живущих или посещавших территории риска, в) поиск арбовирусов методами генамплификации (если такие есть) в крови доноров, г) инактивация патогенов в лабильных компонентах крови, д) ограничительная стратегия переливания аллогенной крови, е) наблюдение за реципиентами крови. Сформулированы рекомендации по дополнительному менеджменту доноров крови.

Ключевые слова: Зика, вирус, кровь, донор, переливание.

Введение

Выявление новых гемотрансмиссивных инфекций усложняет деятельность по обеспечению безопасности донорской крови [1–6]. После ВИЧ и вируса гепатита С, включенных в перечень обязательного скрининга донорской крови, внимание службы крови привлекали вирусы герпеса, Западного Нила, денге и чикунгунья, гепатита Е, прионы и бабезии [7–20].

Последним в длинном списке новых патогенов является вирус Зика, ответственный за крупные вспышки в ранее наивных территориях Тихого океана; многие вопросы, касающиеся этого патогена, остаются неясными.

Представляет интерес рассмотреть доступную в настоящий момент информацию об этом вирусе, оценить его потенциальную угрозу безопасности переливания крови.

Характеристики вируса

Вирус Зика – оболочечный сферический (\varnothing 18-45 нм) арбовирус семейства Flaviviridae, род Flavivirus с одноцепочечной РНК.

Вирус Зика был впервые выделен в 1947 г. от макаки-резус¹ в лесу Зика (Уганда).

Впоследствии он был обнаружен в комарах *Aedes (Stegomyia) Africanus*, пойманных в том же лесу. В 1954 г. были зафиксированы первые три случая заражения человека во время эпидемии желтухи в Восточной Нигерии. Недавнее исследование молекулярной эволюции этого вируса показало возможность нескольких адаптивных генетических изменений, которые могут быть связаны с отсутствием какого-либо явного предпочтения особей хозяина и вектора. С момента своего открытия вспышки вируса Зика были зафиксированы в странах Африки, Азии и Тихого океана. В 2007-2008 г.г. эпидемия произошла на острове Яп (Микронезия), в Габоне и Сенегале. Серьезная эпидемия вспыхнула во Французской Полинезии в октябре 2013 г., а первые автохтонные случаи в Новой Кaledонии (заморское особое административно-территориальное образование Франции, расположенное в Тихом океане) были зарегистрированы в январе 2014 г. В том же году, Европейский центр по профилактике и контролю заболеваний (ECDC) подтвердил один случай и сообщил о 40 подозреваемых случаях на острове Пасхи. На данный момент, вирусологические исследования, эпидемиологические обследования, диагностика спорадических случаев и эпидемий позволили идентифицировать вирус в Африке (Уганда, Нигерия, Кот-д'Ивуар, Габон, Танзания, Египет, Центральноафриканская Республика и Сьерра-Леон), в Азии (Камбоджа, Индия, Индонезия, Малайзия, Пакистан, Филиппины, Сингапур, Таиланд и Вьетнам), а также в Океании (Микронезия / Яп, Французская Полинезия, Новая Кaledония и островах Кука). Тем не менее, в 2014 г., единичные случаи, большинство из которых завезено из эндемичных районов, также были представлены в Норвегии, Германии, Австралии, Франции, Канады и Италии.

Вирус может сохраняться в глицерине при температуре +4°C в течение 6 мес. [24].

¹Это третий вклад макак-резус в трансфузиологию.

Семью годами ранее Карл Ландштейнер и Александр Винер выявили антитело, образующееся у кроликов на введение эритроцитов макак-резус. Антитело реагировало с эритроцитами 87% (39 из 45) людей и соответствующий антиген был назван авторами Rh [21]. Миф о резус-принадлежности жив до сих пор, хотя позднее стало ясно, что этот антиген не является антигеном RhD и относится не к системе группы крови Rh, а к другой, названной в честь первооткрывателей «Ландштейнер-Винер», LW [22].

Еще ранее иммунизация эритроцитами макак-резус помогла открыть систему групп MNS [23].

В соответствии с СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I-II групп патогенности (опасности)» вирус Зика относится ко II группе патогенности [25].

По официальной информации Панамериканской организации здравоохранения и Европейского центра по контролю и профилактике инфекционных заболеваний с апреля 2015 г. в Бразилии, а затем и в других странах продолжается эпидемическое распространение лихорадки Зика.

Число стран, в которых за 9 месяцев с июня 2015 г. по февраль 2016 г. зарегистрированы случаи местной передачи лихорадки Зика, составляет 42.

Кроме того, сообщается о случаях завоза лихорадки Зика в США (153 случая завоза) и территорию стран Евросоюза (176 случаев): Австрия (1), Чехия (2), Дания (2), Финляндия (2), Франция (66), Германия (20), Ирландия (3), Италия (5), Мальта (1), Голландия (30), Португалия (7), Испания (27), Швеция (2), Словения (1), Великобритания (8). В 10 случаях факты завоза лихорадки Зика были ассоциированы с беременными женщинами.

Общее число пострадавших лиц составляет более 144 тыс. человек, в том числе 2851 с лабораторно подтвержденным диагнозом. При этом следует учитывать несоответствие между уровнем зарегистрированной и фактической заболеваемости, вследствие бессимптомного протекания значительного числа случаев.

Наиболее сложной, в эпидемиологическом плане, остается обстановка в Бразилии, где за время эпидемии лихорадки Зика зарегистрировано 5640 случаев микроцефалии и неврологических нарушений у новорожденных [26].

Клинические проявления

Вирус Зика вызывает не очень хорошо изученное заболевание, которое в большинстве случаев протекает бессимптомно или с невыраженной симптоматикой, клинически не отличается от других, более известных заболеваний, вызванных гемотрансмиссионными арбовирусами (денге, Западного Нила и чикунгунья).

Типичные признаки инфекции подобны другим арбовирусным инфекциям: легкая лихорадка, артрит (мелкие суставы рук и ног), миалгия, головная боль, астения, боль в животе, отеки, увеличение лимфатических узлов, ретроорбитальная боль, конъюнктивит, макулопапулезная сыпь. Наблюдали неврологические осложнения, включая синдром Гийена-Барре. Неспецифическая гриппоподобная симптоматика во время острой (виремической) фазы может обусловить ошибки диагностики.

Диагностика

Диагноз вируса Зика в первую очередь основан на обнаружении вирусной РНК из образцов с помощью полимеразной цепной реакции. Вирусемия может достигать $8,1 \times 10^6$ копий/мл и сохраняться до 2 недель (возможно и дольше) [27]. При высокой виремии РНК вируса обнаруживается в моче, причем дольше, чем в сыво-

воротке крови.

Вирус Зика выделяют от животных или комаров. Несколько лабораторий в мире проводят экспериментальное серологическое тестирование (иммуноферментный анализ или иммунофлюоресценцию). Обнаруживаемые при этом антитела IgM могут перекрестно реагировать с белками других flavivирусов (денге, желтая лихорадка), что затрудняет диагностику. Положительные результаты подтверждают реакцией нейтрализации.

Коммерческие диагностические наборы для диагностики вируса Зика разрабатываются.

Пути передачи и потенциальное воздействие на переливание крови

Большинство арбовирусов поддерживаются в энзоотичных циклах между кровососущими членистоногими и восприимчивым первичным позвоночным животным. Люди, как правило, являются тупиковыми хозяевами и не развиваются достаточную вирусемию для инфицирования. Однако вирусы Западного Нила, лихорадки денге, чикунгунья и Зика являются важными исключениями, поскольку у инфицированных пациентов уровни вирусемии достаточны, чтобы они могли выступать в качестве первичных позвоночных хозяев в городской среде. Соответственно, угрозу для службы крови представляют арбовирусы, вызывающие болезни человека (более 130 вирусов), вспышка которых происходит в городской среде.

Вирус Зика был изолирован от обезьян, комаров и больных людей в Африке и Юго-Восточной Азии, и, хотя его резервуар до сих пор не идентифицирован, некоторые авторы предполагают, что это приматы. Вирус передается человеку, главным образом, комарами видов *Aedes*. С момента первого описания *Aedes albopictus* в качестве потенциального вектора вируса Зика в 2007 г., также в качестве переносчиков вируса зарегистрированы и другие виды *Aedes* (*Aedes aegypti*, *Aedes polynesiensis*, *Aedes dalzielii* и т.д.), что объясняют молекулярной эволюцией вируса. Соответственно, возрастает риск новых эпидемий вируса Зика. Сообщают о передаче вируса Зика перинатально, половым путем (в сперме вирус обнаруживают до 10 нед. после начала заболевания [28]), а также при переливании крови [29].

Риск гемотрансмиссивной инфекции вирусом Зика увеличивают:

- бессимптомное течение;
- множественность путей передачи;
- отсутствие лабораторного скрининга.

К сожалению, на сегодняшний день существует недостаток данных о распространенности вируса Зика у доноров крови. Первые молекулярные анализы были проведены во время вспышки во Французской Полинезии. Вирус Зика обнаружили у 42 из 1505 доноров крови (2,8%). Из этих 42 Зика-положительных доноров крови 11 (26,2%) при дополнительном обследовании заявили о лихорадке в период от 3 до 10 дней после донации [30].

Профилактика

Профилактические стратегии различны для стран с различной природной средой.

Для службы крови важно:

- взаимодействие с другими системами здравоохранения;
- отвод доноров, живущих или посещавших территории риска;
- поиск арбовирусов методами генамплификации (если такие есть) в крови доноров [31-33];
- инактивация патогенов в лабильных компонентах крови;
- ограничительная стратегия переливания аллогенной крови [34-36];
- наблюдение за реципиентами крови.

В экспериментальном исследовании показана эффективность фотохимической обработки (амотосален и ультрафиолет А) плазмы, контаминированной вирусом Зика.

До инактивации:

- средний титр вируса – 6,57 log TCID₅₀ (50% инфекционная доза для клеточной культуры, 50% tissue culture infectious dose) в 1 мл;
- средняя нагрузка РНК – 10,25 log копии/мл.

После инактивации средняя нагрузка РНК – 9,51 log копии/мл. В клеточной культуре, инокулированной инактивированной плазмой после одного пассажа (пересева), не выявлено инфицированных клеток и репликативного вируса, а после второго пассажа – не выявлено вирусной РНК [37].

Заключение

В России в отношении вируса Зика принят комплекс профилактических мероприятий, включающих рекомендацию ограничить допуск к донорству крови и ее компонентов лиц, вернувшихся из неблагополучных по лихорадке Зика регионов мира, на срок не менее 28 дней [25]. В США аналогичная рекомендация не распространяется на доноров плазмы для фракционирования [27].

Также важно отвести на 4 недели доноров:

- у которых после возврата из тропической страны в течение 2 нед. развивались симптомы лихорадки;
- доноров, вступавших в сексуальный контакт с мужчиной, в течение 3-х месяцев вернувшимся из тропической страны.

Нужно рекомендовать донорам информировать службу крови о лихорадке, развившейся после донации в течение 2 нед., с выбраковкой (или направлением на инактивацию патогенов) соответствующих хранящихся компонентов крови.

Литература

1. Жибурт Е.Б. Надлежащая производственная практика (GMP) организации службы крови. – М.: ИД «КДУ», «Университетская книга», 2016. – 90 с.
2. Жибурт Е.Б. Профилактика посттрансфузионных гепатитов. – СПб.: Терра Медика, 1998. – 52с.

3. Губанова М.Н., Мадзгаев С.Р., Аветисян К.С. и др. Остаточный риск инфицирования при переливании крови // Трансфузиология. – 2013. – Т. 14, № 4. – С. 13-23.
4. Губанова М.Н., Мадзгаев С.Р., Жибурт Е.Б. Распространенность и встречаемость инфекций у доноров крови в России // Вопросы вирусологии. – 2015. – Т. 60, № 6. – С. 29-31.
5. Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б., Серебряная Н.Б. Иммунологическая и инфекционная безопасность гемокомпонентной терапии. – СПб.: Наука, 1998. – 232 с.
6. Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б. Безопасное переливание крови. – СПб.: Издательство «Питер», 2000. 320 с.
7. Шевченко Ю.Л., Данильченко В.В., Жибурт Е.Б. и др. Проблема цитомегаловирусной инфекции в военной трансфузиологии // Воен.-мед. журн. – 1995. – № 11. – С. 27-31.
8. Жибурт Е.Б., Серебряная Н.Б., Каткова И.В. и др. О механизмах активации цитомегаловирусной инфекции // Терапевт. арх. – 1997. – Т. 69, № 11. – С. 40-41.
9. Жибурт Е.Б., Ионова А.И., Данильченко В.В. и др. Распространенность антител к цитомегаловирусу и токсоплазме у доноров гемокомпонентов // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 1997. – № 1. – С. 59-61.
10. Жибурт Е.Б., Серебряная Н.Б., Ионова А.И. и др. Метод диагностики инфекции вирусом Эпштейна-Барр // Вопр. вирусологии. – 1996. – Т. 41, № 4. – С. 185-187.
11. Жибурт Е.Б., Серебряная Н.Б., Дьякова В.В. и др. Вирус Эпштейна-Барр у больных инфекционным эндокардитом // Терапевт. арх. – 1997. – Т. 69, № 4. – С. 42-43.
12. Petrik J., Lozano M., Seed C. R et al. Hepatitis E // Vox Sang. – 2016. – Vol. 110, № 1. – Р. 93–103.
13. Жибурт Е.Б., Мамадалиев Д.М., Шестаков Е.А., Фархутдинов Ф.Ф. Гемотрансмиссивный вирусный гепатит Е у реципиентов вирусинализированной плазмы // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 64-65.
14. Дьякова В.В., Попова Н.Н., Жибурт Е.Б. Инфекция парвовирусом В19 // Трансфузиология. – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 62-73.
15. Жибурт Е.Б., Голубева А.В. Новый гемотрансмиссивный вирус // Гематол. и трансфузiol. – 2000. – Т. 45, № 5. – С. 33-35.
16. Жибурт Е.Б., Голубева А.В. Вирус ТТ // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 2001 – № 3. – С. 117-120.
17. Жибурт Е.Б., Губанова М.Н. Далекое и близкое. Тропические инфекции в службе крови России // Трансфузиология. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 20-24.
18. Жибурт Е.Б., Баранова О.В., Богданова И.П. Прионы – новый класс гемотрансмиссивных инфекций // Вестн. службы крови России. – 1999. – № 2. – С. 58-60.
19. Жибурт Е.Б. Трансфузиология. – СПб: Питер, 2002. – 736 с.
20. Жибурт Е.Б., Губанова М.Н., Максимов В.А. Гемотрансмиссивная передача вируса Западного Нила// Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – № 3. – С. 28-32.
21. Landsteiner K., Wiener A.S. An agglutinating factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood// Proc Soc Exp Biol Med. – 1940. – Vol. 43. – Р. 223-224.
22. Storry J.R. Review: the LW blood group system// Immunohematology. – 1992. – Vol. 8, № 4. – 87-93.
23. Landsteiner K., Levine P. Further observations on individual differences of human blood// Proc Soc Exp Biol Med. – 1927. – Vol. 24. – Р. 941-942.
24. Marano G., Pupella S., Vaglio S., Liumbruno G.M., Grazzini G. Zika virus and the never-ending story of emerging pathogens and transfusion medicine// Blood Transfus. – 2016. – Vol. 14, № 2. – Р. 95–100.
25. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации №14 от 10.02.2016 «О мерах по недогущению распространения лихорадки Зика на территории РФ».
26. Об эпидемиологической ситуации, связанной с распространением вируса Зика в мире. 05.03.2016. http://rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=5921&spphrase_id=599196 (по состоянию на 08.03.2016).
27. FDA recommendations for donor screening, deferral, and product management to reduce the risk of transfusion-transmission of Zika virus// <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/UCM486360.pdf> (по состоянию на 08.03.2016).
28. Musso D., Roche C., Robin E. et al. Potential sexual transmission of Zika virus// Emerg Infect Dis. – 2015.

- Vol. 21, № 2. – P. 359-61.
29. Cunha M.S., Esposito D.L., Rocco I.M. et al. First complete genome sequence of Zika virus (Flaviviridae, Flavivirus) from an autochthonous transmission in Brazil// Genome Announc. – 2016. – Vol. 4, № 2. – e00032-16.
30. Musso D., Nhan T., Robin E. et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014// Euro Surveill. – 2014. – Vol. 19, № 14. – P. 20761.
31. Федоров Н.А., Ёлов А.А., Суханов Ю.С., Жибурт Е.Б. Генамплификационное (NAT) тестирование крови и других материалов на патогены и мутации. – М.: Полиграфсервис, 2003. – 210 с.
32. Жибурт Е.Б., Федоров Н.А., Рейзман П.В. NAT скрининг вирусных инфекций у доноров повышает безопасность крови // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – №12. – С. 22-23.
33. Roth W.K., Busch M.P., Schuller A. et al. International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009// Vox Sang. – 2012. – Vol. 102, № 1. – P. 82-90.
34. Жибурт Е.Б., Мадзаев С.Р., Шестаков Е.А., Вергопуло А.А. Менеджмент крови пациента. М.: Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова. – 2014. – 64 с.
35. Жибурт Е.Б., Мадзаев С.Р. Заготовка и переливание тромбоцитов. – М.: РАЕН, 2013. – 376 с.
36. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А., Вергопуло А.А., Кузьмин Н.С. Правила и протоколы переливания крови. – М.: Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, 2014. – 32 с.
37. Aubry M., Richard V., Green J. Inactivation of Zika virus in plasma with amotosalen and ultraviolet A illumination // Transfusion. – 2016. – Vol. 56, № 1. – P.33-40.

New blood-transmitted Zika virus

E.B. Zhiburt, M.N. Gubanova, O.V. Kozhemyako, T.F. Shikhsmirzaev,
M.V. Zarubin

National Pirogov Medical Surgical Center, Moscow
Stavropol Regional blood transfusion station, Stavropol
Khabarovsk regional blood transfusion station, Khabarovsk
Irkutsk regional blood transfusion station, Irkutsk

The information about the new bloodborne viruses Zika is collected in the review. To prevent transmission of the virus from the donor blood is important: a) collaboration of blood service with other health systems, b) the deferral of donors living or visiting risk areas, c) the screening for arboviruses genomes in blood donors, d) pathogen inactivation in labile blood components, e) restrictive strategy for allogeneic blood transfusion, e) monitoring of the blood recipients. Recommendations on further blood donors management are elaborated.

Key words: *Zika, virus, blood, donor, transfusion.*

Адрес для корреспонденции

Жибурт Евгений Борисович, дмн, профессор,
заведующий кафедрой трансфузиологии ФГБУ «Национальный
медицинский-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России
105203, Москва, Нижняя Первомайская ул., 70
тел. (495) 2117951
e-mail: ezhiburt@yandex.ru