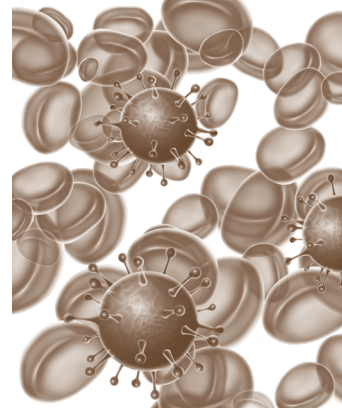


Лихорадка чикунгунья



В.А. Маркин

ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Минобороны
России, Сергиев Посад-6, Московская область

Лихорадка чикунгунья – тяжелое природно-очаговое вирусное заболевание с трансмиссивным механизмом передачи комарами семейства *Aedes*, в последние десятилетия существенно расширила ареал распространения и показала способность к укоренению в южных регионах Европы. Несмотря на невысокий уровень летальности при острых формах, подострые и хронические формы лихорадки чикунгунья вызывают у переболевших серьезную и длительную утрату трудоспособности. Средства специфической профилактики и лечения заболевания до настоящего времени не разработаны. Рассматриваются новые данные об эпидемиологии, патогенезе и классификации клинических проявлений инфекции.

Ключевые слова:

лихорадка чикунгунья, эпидемиология заболевания, патогенез инфекции, клинические проявления

Chikungunya fever

V.A. Markin

48 Central Scientific Research Institute, Sergiev Posad-6, Moscow Region

Chikungunya fever – a serious natural-focal viral infection with transmission by mosquitoes of the family *Aedes*, in recent decades has significantly expanded area of propagation and showed the ability to take root in the southern regions of Europe. Despite the low level of mortality in acute form, subacute and chronic form of Chikungunya fever cause ill with severe and prolonged disability. Tools a specific prevention and treatment of disease has not yet been developed. We consider the new data on the epidemiology, pathogenesis and classification of clinical manifestation of infection.

Keywords:

Chikungunya fever, epidemiology, pathogenesis of infection, clinical manifestation

Лихорадка чикунгунья (Chikungunya fever) – опасная вирусная природно-очаговая инфекция (код по МКБ-10 – A92.0) с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя комарами, характеризующаяся полиморфизмом клинических проявлений.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель заболевания – вирус чикунгунья (Chikungunya virus, CHIKV) является представителем (ss+) РНК-содержащих вирусов рода *Alphavirus* семейства *Togaviridae* (группа IV по классификации ICTV). Вирионы имеют сферическую форму со средним диаметром около 70 нм и содержат геномную РНК и по 240 копий каждого из структурных белков, собранных в тримеры. Геномная РНК размером 11,8 тыс. оснований, как и у иных альфавирусов, полиаденилирована и содержит две большие открытые рамки считывания, одна из которых кодирует 4 неструктурных белка nsP1-nsP4, необходимых для ре-

пликации РНК и процессинга синтезируемых в клетке вирусспецифических полипротеинов, а вторая транслирует основные структурные белки: капсида (С) и гликопротеинов оболочки Е1 и Е2 [1]. Несмотря на характерную для альфавирусов консервативность РНК, филогенетические исследования позволили выявить и описать несколько различающихся по экологии и патогенности геновариантов возбудителя: западноафриканский, азиатский, восточно-центрально-южноафриканский (ЕССА) и индокитайский (линия Индийского океана) [2].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В естественных условиях циркуляция вируса в природных очагах заболевания поддерживается в так называемом энзоотическом/эндемическом цикле. Исторической родиной лихорадки чикунгунья является Африка, где расположены основные природные археоочаги возбудителя и где вирус и был впервые выделен на танзаний-

ском плато Маконде в начале 50-х годов прошлого века [3]. Поддержание в природе возбудителя как вида и типичного арбовируса происходит в непрерывной передаче комарами от одного хозяина к другому. В энзоотическом цикле основными хозяевами вируса являются теплокровные обитатели лесов: обезьяны, птицы, мелкие и крупные грызуны и другие виды млекопитающих. Передача вируса от больного к здоровому хозяину осуществляется комарами некоторых подвидов семейства *Aedes*: *Aedes fuscifer*, *Aedes taylori*, *Aedes africanus*, *Aedes luteocephalus*, обитающими в природных очагах лихорадки [4]. Под влиянием погодных условий (температура, влажность в сезон дождей), приводящих к изменению плотности переносчиков и их активности, граница природного очага может изменяться, захватывая и населенные пункты и, иницилируя тем самым, возникновение локальных эпидемических вспышек среди людей. Ключевую роль в появлении первичных случаев болезни играет *Aedes fuscifer*, обитающий на границе леса около строений с людьми. В последующем к передаче инфекции от человека к человеку подключаются антропофильные виды комаров *Aedes aegypti* и *Aedes albopictus*, обеспечивающие эпидемический цикл крупных вспышек.

Основные природные очаги вируса совпадают с ареалом распространения комаров *Aedes* и располагаются в субтропических государствах Африки (Танзания, Мозамбик, Нигерия, Сенегал, Камерун, Габон, Кения), на островах Индийского океана и в Индокитае (Индия, Индонезия, Таиланд, Малайзия).

В то же время глобализация и развитие миграционных потоков ведут к выходу лихорадки чикунгунья за пределы традиционных природных очагов и заносу инфекции в ранее не затронутые страны и расширению ареала болезни. При этом национальное здравоохранение сталкивается не только со спорадическими случаями среди туристов или мигрантов, но и с появлением эпидемических очагов за счет вовлечения в процесс местной популяции переносчиков. Такие ситуации описаны в период недавних эпидемических вспышек на средиземноморском побережье Европы (в 2007 г. в Италии и в 2010 г. во Франции) [5].

Лихорадка чикунгунья в XX веке была известна преимущественно как эндемичное для Африки заболевание, периодически проявлявшееся эпидемическими вспышками среди местного населения. Однако в начале двухтысячных годов произошло существенное расширение ареала распространения болезни регионе Индийского океана. С 2001 по 2007 г. было зарегистрировано более 30 эпидемических вспышек с общим количеством заболевших до 7 млн человек [5] и охвативших более 15 государств региона, а доля заболевших в отдельных населенных пунктах достигала 63%. В последующие годы регистрировались менее интенсивные вспышки в Индии, Индонезии, Таиланде и на Мальдивских островах. Столь интенсивные эпидемии позволили более тщательно на современном уровне изучить и особенности эпидемического процесса при данном заболевании.

Циркулируя в природном очаге в период энзоотического/эндемического цикла, вирус чикунгунья обеспечивает

не только свое сохранение как вида, но и поддержание необходимого эпидемического потенциала. Включение в этот цикл человека, являющегося для инфицированного комара случайным призом, может являться источником иного, эпидемического цикла, связанного с передачей возбудителя от человека к человеку антропофильными видами комаров *Aedes*, основным из которых является *A. aegypti*. Особенности экологии и поведения этих комаров, самки которых предпочитают питание на человеке и жизненный цикл внутри жилища, а также множественные укусы при кормлении, создают идеальные условия для передачи возбудителя от человека к человеку. Длительность репродукции вируса в комарах до уровня, обеспечивающего его последующую передачу человеку (так называемый внешний инкубационный период), составляет обычно 10 сут, после чего самки комара способны инфицировать здорового человека. В свою очередь, высокий уровень вирусемии у больного человека, в первые дни болезни достигающий 10^7 БОЕ/мл [6], обеспечивает легкое инфицирование новых особей комаров, способных после внешнего инкубационного периода обеспечить развитие эпидемической вспышки.

В период крупной эпидемии в Индии было установлено, что вирус мутировал, получив замену одной аминокислоты в гликопротеине E1 оболочки (A226V), что привело к резкому, почти 100-кратному, снижению инфицирующей дозы для комаров *Aedes albopictus*, также являющихся одним из антропофильных переносчиков вируса чикунгунья, но распространенным в более умеренных широтах и являющимся доминирующим видом комаров в зонах эпидемии в Индокитае, особенно во время сезона дождей. Таким образом, возбудитель получил возможность не только значительно расширить ареал распространения, но и образовывать аутохтонные очаги в отдаленных странах, где существует популяция высокочувствительных к вирусу комаров *A. albopictus*. Интересно, что данная мутация практически не изменила чувствительности к данному вирусу основного переносчика лихорадки в эпидемическом цикле в Африке и Юго-восточной Азии – комаров *A. aegypti*.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез лихорадки у человека до настоящего времени изучен недостаточно. После укуса комара и кратковременного периода первичной вирусемии, вирус распространяется по организму, инфицирует эпителиальные и эндотелиальные клетки, преимущественно фибробласты, в которых реплицируется с лизисом клеток, что проявляется в виде высокой вторичной вирусемии, достигающей уровня 10^3 – 10^7 БОЕ/мл. В этот период происходит и инфицирование клеток-предшественников скелетных мышц (сателлитных клеток), но не самих мышечных волокон, что было доказано в иммуногистохимических исследованиях. Продолжительность периода вирусемии у человека составляет в 5–7 дней и совпадает с продолжительностью лихорадочного синдрома. Одновременно начинается развитие выраженного иммунного ответа на вирусную инфек-

цию с активацией и пролиферацией CD8⁺ T-лимфоцитов, вовлечением синтеза α -интерферона, провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-16, 17, 6, 8), хемокинов (CCL5, IP-10 и др.) и ряда факторов роста, что обеспечивает активацию составляющих клеточного и гуморального иммунитета. Поражение эндотелия сосудов вызывает дополнительную активацию и миграцию мононуклеаров к местам репродукции вируса с формированием инфильтратов. К концу первой недели отмечается активация CD4⁺ T-лимфоцитов и начинает формироваться гуморальный иммунный ответ, приводящий к элиминации возбудителя из крови.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период заболевания составляет обычно от 3 до 7 дней с варьированием от 2 до 10 дней. Заболевание может протекать в острой, подострой, хронической или бессимптомной форме.

При острой форме заболевание начинается с резко-го подъема температуры тела до 39–40 °C и выраженной боли в суставах. Кроме того, могут отмечаться астения, головная боль, диффузная боль в пояснице, мышечные боли, тошнота, рвота, макуло-папулярная сыпь, конъюнктивит. Лихорадка носит обычно постоянный или перемежающийся характер и продолжается от нескольких дней до недели. Падение температуры тела обычно не связано с исчезновением остальной симптоматики. Поражение суставов симметрично, преимущественно затрагивает несколько суставов кистей и стоп, сопряжено с теносиновитом и проявляется в опухании, болезненности, онемении. Макуло-папулезная сыпь возникает у половины пациентов на 2–5-е сутки после начала лихорадки и распространяется на теле и конечностях, иногда затрагивая ладони и лицо. У детей более частой формой являются везикуло-буллезные поражения кожи. У небольшой части больных и маленьких детей могут также наблюдаться симптомы менингоэнцефалита. Результаты лабораторных анализов крови обычно неспецифичны, лишь у части больных может регистрироваться лейкопения, лимфоцитопения, несколько повышенный уровень аспартат- и аланиноаминотрансфераз.

Продолжительность острой фазы заболевания составляет от 3 до 10 сут.

При сохранении симптоматики более 10 сут после начала заболевания следует говорить о подострой форме лихорадки. Основная симптоматика при этом связана с поражением дистальных суставов и подострым гипертрофическим теносиновитом. У некоторых пациентов также отмечаются симптомы нарушения периферического кровообращения в виде синдрома Рейно, депрессии, общей слабости и утомляемости. При магнито-резонансной томографии суставов обнаруживаются нарастающие признаки воспалительно-эрозивного артрита.

В хроническую форму заболевание переходит при сохраняющихся более 3 мес симптомах артрита и теносино-

вита, что наблюдается примерно у половины заболевших лихорадкой чикунгунья.

Бессимптомная форма заболевания в период эпидемий зарегистрирована по наличию сероконверсии у 5–15% переболевших.

Летальность при лихорадке чикунгунья низкая (около 0,1%), однако тяжелые и летальные случаи более часты у пожилых (старше 65 лет) пациентов и маленьких детей.

ДИАГНОСТИКА

Основными методами диагностики лихорадки чикунгунья являются вирусологические (выделение вируса), генодиагностические (ОТ-ПЦР) и серологические. Объектами для исследования служат кровь или сыворотка больного, но при наличии неврологических симптомов возможно исследование спинномозговой жидкости.

Образцы крови собирают в период острой (лихорадочной) фазы заболевания (1–7-е сутки) и исследуют вирусологическими методами или в ОТ-ПЦР. Предпочтительным среди генодиагностических методов является использование ОТ-ПЦР в реальном времени.

Серологические исследования в твердофазном иммуноферментном анализе (ТФИФА) или реакции нейтрализации (РН) на наличие вирусспецифических антител становятся информативными с 7–8-го дня заболевания, однако более целесообразно исследование парных сывороток, собранных в первые дни заболевания и спустя 10–14 сут [7].

ЛЕЧЕНИЕ

Препаратов этиотропной терапии лихорадки чикунгунья до настоящего времени нет. После исключения малярии, лихорадки денге и бактериальных инфекций при острой и подострой формах заболевания проводится лишь симптоматическая терапия, направленная на снижение лихорадочной реакции и купирование болевых симптомов артрита и теносиновита. Лечение хронической формы заболевания сводится к терапии симптомов артрита и артралгии.

ПРОФИЛАКТИКА

Лицензированных препаратов для специфической вакцинопрофилактики лихорадки чикунгунья до настоящего времени нет. Предпринимаемые специалистами различных стран попытки конструирования различных типов вакцинных препаратов (инактивированных, живых аттенуированных, химерных, рекомбинантных, молекулярных и на основе вирусоподобных частиц) не вышли за рамки фазы II клинических исследований [8].

Неспецифическая профилактика эпидемических вспышек сводится к проведению мониторинга за популяцией переносчиков, применению инсектицидов и проведении санитарно-гигиенических мероприятий противэпидемической направленности [9].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Маркин Владимир Александрович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела особо опасных вирусных инфекций, старший научный сотрудник ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Минобороны России, Сергиев Посад-6, Московская область
E-mail: 48cnii@mil.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kuhn R.J. *Togaviridae: The viruses and their replication*. Fields' Virology. 5th ed. / eds D.M. Knipe, P.M. Howley. N. Y.: Lippincott, Williams and Wilkins, 2007: 1001–22.
2. Volk S.M., Chen R., Tsetsarkin K.A. et al. Genome-scale phylogenetic analyses of chikungunya virus reveal independent emergences of recent epidemics and various evolutionary rates. *J Virol* 2010; Vol. 84 (13): 6497–504.
3. Ross R.W. A laboratory technique for studying the insect transmission of animal viruses, employing a bat-wing membrane, demonstrated with two African viruses. *J Hyg (Lond.)*. 1956; Vol. 54: 192–200.
4. Diallo M., Thonnon J., Traore-Lamizana M., Fontenille D. Vectors of Chikungunya virus in Senegal: current data and transmission cycles. *Am J Trop Med Hyg*. 1999; Vol. 60: 281–6.
5. Devaux C.A. Emerging and re-emerging viruses: a global challenge illustrated by Chikungunya virus outbreaks. *World J Virol*. 2012; Vol. 1 (1): 11–22.
6. Leo Y.S., Chow A.L., Tan L.K. et al. Chikungunya outbreak, Singapore, 2008. *Emerg Infect Dis*. 2009; Vol. 15 (5): 836–7.
7. WHO. Guidelines on Clinical Management of Chikungunya Fever. 2008. URL: [http://www.searo.who.int/LinkFiles/Publication_guidelines_on_cli_mgmt_chikungunya_fvr-\(cd-180\).pdf](http://www.searo.who.int/LinkFiles/Publication_guidelines_on_cli_mgmt_chikungunya_fvr-(cd-180).pdf). Accessed 2 June 2010.
8. Weaver S.C., Osorio J.E., Livengood J.A. et al. Chikungunya virus and prospects for a vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2012; Vol. 11 (9): 1087–101.
9. Pan American Health Organization. Preparedness and response for chikungunya virus: introduction in the Americas. Washington: PAHO, 2011.