

Anna Moniuszko-Malinowska, Piotr Czupryna, Justyna Dunaj, Joanna Zajkowska,  
Agnieszka Siemieniako, Sławomir Pancewicz

## ZAKAŻENIA WIRUSEM ZACHODNIEGO NILU I USUTU – ZAGROŻENIE WYSTĘPOWANIEM W POLSCE

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji

### STRESZCZENIE

Ostatnie lata charakteryzują się pojawieniem się nowych chorób zakaźnych i narastającym rozprzestrzenianiem się czynników chorobotwórczych na nowe obszary – *emerging and re-emerging pathogens*. Większość to wirusy odzwierzęce, a ich transmisja zachodzi od zwierząt do ludzi i vice versa. Patogeny, które występowały wcześniej tylko w Afryce czy Azji coraz częściej pojawiają się także na terenie Europy. Zaliczamy do nich między innymi wirus Zachodniego Nilu oraz wirus USUTU.

Celem pracy jest przedstawienie obrazu klinicznego zakażeń wirusem zachodniego Nilu i USUTU, metod diagnostycznych, możliwości terapeutycznych, a przede wszystkim aktualnej sytuacji epidemiologicznej zakażeń tymi wirusami na świecie oraz próba odpowiedzi na pytanie, czy w Polsce istnieje zagrożenie występowaniem zachorowań na choroby wywołane przez te wirusy.

Analizując dostępną literaturę ryzykujemy stwierdzenie, iż w Polsce istnieje zagrożenie WNV i USUTU. Wpływ na rozprzestrzenianie się tych wirusów mają: globalne ocieplenie, zmiana warunków socjoekonomicznych, podróżowanie. Rozpoznanie tych zachorowań ludzi w krajach ościennych, potwierdzona obecność obu wirusów i ich wektorów (*Culex pipiens* s.l. i *Culex torrentium* (Diptera: Culicidae) na terenie naszego kraju wskazują na konieczność dalszych badań epidemiologicznych oraz uwzględniania tych patogenów w diagnostyce różnicowej chorób gorączkowych oraz neuroinfekcji.

**Słowa kluczowe:** wirus Zachodniego Nilu, WNV, wirus USUTU, Polska

### WSTĘP

Choroby zakaźne z kręgu *emerging i and re-emerging*, które występowały wcześniej tylko w krajach Afryki czy Azji Południowo-Wschodniej coraz częściej pojawiają się również na terenie Europy. Zaliczamy do nich między innymi choroby wywołane przez wirus Zachodniego Nilu lub wirus USUTU.

Celem pracy jest przedstawienie aktualnej sytuacji epidemiologicznej zakażeń tymi wirusami na świecie oraz próba odpowiedzi na pytanie czy istnieje w Polsce zagrożenie wystąpieniem zachorowań na choroby wywołane przez te wirusy. Ponadto w pracy zostanie omówiony obraz kliniczny zakażeń, metody diagnostyczne oraz możliwości terapeutyczne tych chorób.

### WIRUS ZACHODNIEGO NILU (WNV)

Wirus Zachodniego Nilu (WNV - West Nile Virus) należy do wirusów RNA, zaliczanych do Flaviviridae. Wyróżnia się co najmniej 2 linie genetyczne: Linia 1, która występuje w Europie, Afryce, Ameryce Północnej, Australii i Indiach oraz linia 2 występująca głównie w Afryce. W środowisku naturalnym cykl rozwojowy WNV odbywa się między komarami (np. *Culex pipiens* s.l., *Culex torrentium*) i ptakami. Zakażony komar może przenieść wirusa na ludzi, konie i inne ssaki (1,2). Zakażenie człowieka może nastąpić również przez transfuzję krwi, przeszczep narządów, przezłożyskowo lub przez mleko matki. Nie wykazano, aby był przenoszony przez kontakt z zakażonym ptakiem, człowiekiem, koniem,

choć teoretycznie taka droga jest także możliwa (1,2). Ludzie często stanowią tzw. „ślepią uliczkę”, stanowiąc ostatnie ogniwo w cyklu rozwojowym wirusa (3). WNV wywołuje gorączkę Zachodniego Nilu.

Pierwszy przypadek zachorowania wśród ludzi odnotowano na zachodzie Ugandy (dystrykt Zachodniego Nilu) w 1937 roku. Okres wylegania choroby wynosi 3-15 dni po ukłuciu przez komara. Większość zachorowań (80%) przebiega bezobjawowo, u 20% zakażonych zakażenie ujawnia się jako postać łagodna, a u <1% jako ciężka postać: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, osłabienie mięśni lub udar mózgu (4).

Postać łagodna ustępuje zazwyczaj samoistnie, a pacjenci najczęściej zgłaszają: gorączkę, ból głowy, bóle kostno-stawowe, wysypkę, powiększone węzły chłonne, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty).

Postać ciężka przebiega jako zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, osłabienie mięśni, ostre porażenia wiotkie, drżenia, mioklonie. Objawy choroby pojawiają się nagle: wysoka gorączka, ból głowy, wymioty, dezorientacja, drgawki, porażenia mięśni, stupor. U osób w starszym wieku, osób z chorobami przewlekłymi nerek, krążenia, cukrzycą lub z deficytami odporności przebieg choroby jest bardzo ciężki i często prowadzi do zgonu (4, 5).

W badaniach laboratoryjnych obserwujemy prawidłową lub podwyższoną liczbę krwinek białych (WBC), może wystąpić limfocytopenia i niedokrwistość, a u pacjentów z zapaleniem mózgu hiponatremia. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdza się pleocytozę limfocytarną najczęściej nie przekraczającą 500 komórek/ $\mu$ l, wzrost stężenia białka oraz prawidłowe stężenie glukozy. W badaniu TK (tomografia komputerowa) głowy nie stwierdza się odchyień od normy, a w badaniu MRI (rezonans magnetyczny) głowy u 1/3 pacjentów widoczne są zmiany w zakresie opon mózgowo-rdzeniowych i/lub obszarów okołokomorowych (1, 2).

Najbardziej skuteczną metodą diagnostyczną jest oznaczenie przeciwciał w klasie IgM w surowicy i/lub płynie mózgowo-rdzeniowym metodą ELISA. Przeciwciała w klasie IgM nie przekraczają bariery krew-mózg, a zatem ich stwierdzenie w płynie mózgowo-rdzeniowym wskazuje na zakażenie OUN. Należy pamiętać, iż w próbkach zebranych zbyt wcześnie (<7 dni) wyniki mogą być negatywne, dlatego należy badanie powtórzyć po ok. 2 tygodniach. Transport próbek powinien odbywać się w opakowaniach utrzymujących niską temperaturę (warunki chłodnicze), nie należy stosować próbek czy probówek z polistyrenu, nie wolno też zamrażać (1, 2).

Konieczne jest wykonanie testu neutralizacji p/ciał (PRNT- *Plaque reduction neutralization test*) w celu potwierdzenia pozytywnego wyniku w surowicy szczególnie w krajach, gdzie występują inne Flaviviridae, np.

wirus kleszczowego zapalenia mózgu (KZM) ze względu na ryzyko występowania reakcji krzyżowych. Także szczepienie przeciwko innym flawiwirusom: żółtej gorączki, japońskiego zapalenia mózgu, kleszczowego zapalenia mózgu mogą powodować dodatni wynik testu ELISA (1, 2, 6). Badanie PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy) jest nieefektywne ze względu na krótki czas trwania wirerii. Może być przydatne w przypadkach obniżonej odporności osoby badanej. Ograniczeniem tej metody jest możliwość wykonania badań tylko z płynu mózgowo-rdzeniowego lub tkanek (1, 2, 6).

Stosuje się leczenie objawowe. W ciężkich przypadkach konieczna jest hospitalizacja, płynoterapia dożylna, profilaktyka zakażeń wtórnych; a w przypadku zaburzeń oddychania - respiratoroterapia. Rybawiryna w dużych dawkach i interferon alpha-2b pokazują aktywność *in vitro*. Brak jest danych klinicznych dla innych leków, takich jak glikokortykosteroidy, p/drgawkowe, środki osmotyczne (4).

Profilaktyka polega na unikaniu pokłuć przez komary. Należy pamiętać, iż komary mogą rozwijać się w każdej stojącej wodzie. W związku z tym należy właściwie przykrywać pojemniki z wodą deszczową, zakrywać baseny w ogrodach, by zapobiegać składaniu jaj przez komary. Należy stosować moskitiery w oknach, ograniczać aktywność ludzi wieczorem, stosować środki ochrony osobistej, larwicydy oraz repelenty zawierające 10 - 35% DEET (N,N-Dietylo-m-toluamid), KBR, IR3535 i inne (1, 2, 4, 6).

WNV występuje nie tylko w krajach Afryki, Azji i Australii, ale także w USA, Kanadzie, Meksyku, wielu krajach Europy. Szacunkowa liczba zakażeń ludzi w Stanach Zjednoczonych w latach 1999-2014 wg CDC wynosiła 41 762 przypadków (7). Przypuszcza się jednak, że w większości zakażenia nie są zdiagnozowane i zgłaszane, gdyż wyniki przeprowadzonych badań serologicznych potwierdziły 950 000 przypadków zachorowań (2).

W Europie, po raz pierwszy na podstawie badań serologicznych wykryto zakażenie wśród zwierząt w 1960 roku we Francji, Portugalii i na Cyprze, uznając wówczas WNV za mniej patogeny dla ludzi niż wirus dengi (DENV) lub wirus żółtej gorączki (YFV). Bardziej zjadliwe genotypy pojawiły się od 1998 roku w Izraelu oraz w 2003 na Węgrzech. W Europie, głównie w centralnej i południowo-wschodniej, notowano kolejne zachorowania: w 2010 roku w Bułgarii i Grecji, w 2011 roku w Albanii i Macedonii oraz w 2012 w Chorwacji, Serbii i Kosowie. W 2010 roku zarejestrowano 261 potwierdzonych przypadków, w tym 34 zgonów w Grecji; 57 przypadków i 5 zgonów w Rumunii oraz 480 przypadków i 6 zgonów w Rosji. Liczne epidemie WNV począwszy od roku 2008 i 2010 były notowane we Włoszech. Co ciekawe były one wywołane przez genetycznie różne izolaty (1).

Wg raportów ECDC w 2012 roku najwięcej zachorowań notowano w Grecji (162 przypadki), we Włoszech (28 przypadków), na Węgrzech (17 przypadków) i Rumunii (15 przypadków) (8).

W 2013 roku Rudolf i wsp. wyizolowali WNV z komarów w Czechach, wykazując pokrewieństwo ze szczepami: austriackim, włoskim i serbskim wyizolowanymi w latach 2008, 2011 i 2012 (9). Wirus WNV stwierdzono także na Ukrainie. Pierwsze doniesienia o zakażeniu ludzi i ptaków pochodzą z lat 70-tych XX-ego wieku (10). Ostatnio kliniczne zakażenia WNV wykryto u chorych na Ukrainie latem 2011 roku (osiem przypadków WNV w trzech różnych regionach) oraz w roku 2012 (12 śmiertelnych przypadków w regionie Poltavska) (10). W 2013 roku stwierdzono obecność p/ciał p/WNV u 13,5% z 300 badanych koni (11).

W Polsce pierwsze doniesienia na temat WNV pochodzą z lat 1995-1996, kiedy to stwierdzono obecność p/ciał przeciwko WNV u 2,8% badanych wróbli domowych i 12,1% wróbli mazurków w Łomiankach na skraju Puszczy Kampinoskiej (12). Hermanowska-Szpakowicz i wsp. w roku 2005 stwierdzili obecność p/ciał przeciwko WNV w klasie IgM u jednej chorej hospitalizowanej z powodu gorączki od 2 tygodni, bólów głowy i mięśni oraz biegunki. W 2006 roku w województwie świętokrzyskim stwierdzono p/ciała przeciwko WNV w klasie IgG u jednego z 52 badanych leśników (1,9%), a w województwie podlaskim obecność p/ciał przeciwko WNV w klasie IgG u 4 z 41 badanych chorych (9,7%) (13, 14).

W kolejnych dwu próbach nie udało się stwierdzić obecności WNV w Polsce. W 2007-2010 Niczyporuk i wsp. przebadali próbki mózgu 2140 ptaków stosując metodę RT-PCR oraz metody serologiczne, nie stwierdzając występowania WNV (15). W innej pracy Czupryna i wsp. nie stwierdzili obecności RNA WNV u żadnego z 24 pacjentów hospitalizowanych z podejrzeniem neuroinfekcji (16).

Natomiast w 2015 roku Niczyporuk i wsp. badając 474 dzikie ptaki (bociany, bażanty zwyczajne, zięby, dzikie kaczki, bieliki, gołębie wędrownie, jastrzębie, wrony, jerzyki, jastrzębie, kosy, kruki, myszołowy), 378 koni oraz 42 pacjentów z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu metodą ELISA wykryli przeciwciała p/WNV w 63 (13,29%) spośród 474 próbek surowicy dzikich ptaków oraz w jednej (0,26%) z 378 próbek surowicy koni. Czternaście (33,33%) z 42 surowic pacjentów były pozytywnych; jeden wynik pozostawał wątpliwy. Dodatkowo próbki ptaków zostały zweryfikowane metodą PRNT. Pozytywne wyniki serologiczne u ludzi, ptaków, koni wskazują, że WNV może być ściśle powiązany z ekosystemem w Polsce (17).

Obecność wirusa w tak wielu krajach Europy, w tym u naszych bliskich sąsiadów (Czechy, Ukraina) oraz komarów będących wektorem WNV należących

do *Culex pipiens* s.l. i *Culex torrentium* na terytorium Polski (okolice Wrocławia) (18) przemawiają za dużym prawdopodobieństwem występowania WNV w Polsce. Stwarza to konieczność uwzględniania tego patogenu jako czynnika etiologicznego w przypadkach zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

## WIRUS USUTU

Wirus USUTU jest kolejnym wirusem z rodziny Flaviviridae, rodzaju Flavivirus, należącym do serokompleksu japońskiego zapalenia mózgu. Przenoszony jest przez komary: *Culex pipiens* (holarktyczny), *Culex neavei*, *Culex perexiguus*, *Aedes albopictus* (gatunek z południowo-wschodniej Azji), *Ochlerotatus caspius* (palearktyczny), *Anopheles maculipennis* complex (holarktyczny), *Culex perfuscus*, *Coquillettidia aurites*, *Mansonia africana* (19, 20). Naturalny cykl życiowy wirusa zachodzi na linii: komary – ptaki - komary. Zakażenie ludzi może następować także na drodze transfuzji lub w wyniku przeszczepów (21, 22).

Wirus został wyizolowany po raz pierwszy w 1959 roku w RPA z komara (*Culex neavei*), a w latach następnych kolejne szczepy wykryto u różnych gatunków ptaków i komarów w Afryce. Wirus ten został wyizolowany u nietoperzy w 2014 roku w Niemczech (23). Komary przenoszą wirusa na ludzi, konie, gryzonie, które są przypadkowymi gospodarzami. Ssaki i ludzie są końcowym etapem rozsiewu wirusa (*dead-end hosts*).

Pierwszy przypadek zakażenia wirusem USUTU ludzi, przebiegający z wysypką i gorączką, potwierdzono w 1981 roku w Republice Środkowej Afryki, a w Europie we Włoszech w 2009 roku (19, 20). W 2012 w Niemczech stwierdzono obecność przeciwciał p/USUTU u jednego z 4200 badanych ludzi (24), a w 2013 w Chorwacji opisano 3 chorych z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wywołane przez wirus USUTU (25).

Okres wylegania choroby wynosi 2-14 dni. Choroba przebiega najczęściej z wysypką i gorączką. Zakażenie może przybierać postać choroby neuroinwazyjnej podobnej do gorączki Zachodniego Nilu oraz zapalenia wątroby (21, 22, 26).

Istnieje mało danych na temat możliwości diagnostycznych. Przeciwciała w klasie IgM pojawiają się 5 dni po wystąpieniu gorączki. Nadal brakuje specyficznych testów do oznaczania przeciwciał IgM, w 2012 pojawiły się pierwsze testy serologiczne w klasie IgG. Ze względu na fakt, iż wirus ten należy do Flaviviridae, w przypadkach dodatnich konieczne jest potwierdzenie testem PRNT. Inną metodą jest RT-PCR (*Real-Time PCR*), którą można poszukiwać wirusa w płynie mózgowo-rdzeniowych i we krwi (20, 26). Leczenie choroby jest objawowe.

Latem 2001 roku w Austrii stwierdzono wzrost śmiertelności ptactwa, zwłaszcza z rzędu wróblowatych (*Passeriformes*), wskutek zakażenia wirusem USUTU. W kolejnych latach stwierdzano obecność wirusa USUTU u martwych ptaków i/lub komarów w kilku krajach: 2005 – Węgry, 2009 – Włochy, 2006 i 2009 – Hiszpania, 2006 – Szwajcaria (20).

Serologicznie potwierdzono obecność USUTU u dzikiego ptactwa w 2005 roku w Czechach, w 2001 i 2002 w UK, w 2007 w Niemczech, w 2007 we Włoszech, w 2003 i 2006 w Hiszpanii, w 2006 w Szwajcarii. Wnioskowano, iż jednorazowa introdukcja z Afryki do Europy (Wiedeń) jest wysoce prawdopodobna, zwłaszcza że ten sam szczep rozprzestrzeni się w wielu krajach Europy Środkowej. Porównanie sekwencji wirusa USUTU wykrytego z różnych gatunków w różnych okręgach wskazuje, że we Włoszech w latach 2008 i 2009 u koni, kurczaków, dzikiego ptactwa i komarów (serologia, wirusologia) prawdopodobnie krążyły dwa szczepy USUV (19, 20).

W Polsce w 2008 roku u mewy śmieszki (*Larus ridibundus*) wykryto przeciwciała neutralizujące dla wirusa USUTU; było to pierwsze i ostatnie doniesienie z Polski (27).

## PODSUMOWANIE

Reasumując i próbując odpowiedzieć na pytanie, czy w Polsce istnieje zagrożenie zakażeniem WNV zaryzykujemy stwierdzenie, iż tak. Ponadto istnieją przesłanki o występowaniu wirusa USUTU na terenie Polski. Wpływ na rozprzestrzenianie się tych wirusów mają takie czynniki jak globalne ocieplenie, podróżowanie po całym świecie. Ponadto potwierdzone przypadki zachorowań ludzi w krajach ościennych (Czechy, Ukraina), potwierdzona obecność obu wirusów oraz wektorów (*Culex pipiens* s.l. i *Culex torrentium* (Culicidae) na terenie naszego kraju wskazują na konieczność dalszych badań epidemiologicznych oraz uwzględnienia tych patogenów w diagnostyce różnicowej chorób gorączkowych oraz neuroinfekcji.

Otrzymano: 3.12.2015 r.

Zaakceptowano do publikacji: 16.02.2016 r.

### Adres do korespondencji:

Anna Moniuszko-Malinowska  
Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji,  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku;  
Żurawia 14; 15-540 Białystok  
E-mail: annamoniuszko@op.pl  
tel. (0048) 85 7409514; fax. (0048) 85 7409515