

Храмова Ирина Александровна

магистрант

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный
педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

Научный руководитель

Антонова Елена Ивановна

д-р биол. наук, профессор, директор

Научно-исследовательский центр фундаментальных
и прикладных проблем биоэкологии и биотехнологии

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный
педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

ЭКЗОТИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Аннотация: в обзоре представлены сведения об эпидемиологии, клинических признаках и симптомах, диагностике и лечении гепатита при экзотических вирусных инфекциях.

Ключевые слова: гепатотропные экзотические вирусы, вирус Конго-Крымской геморрагической лихорадки, вирус Денге, вирус Эбола, Ханта вирус, вирус Ласса, вирус Rift Valley, вирус желтой лихорадки, патогенез, эпидемиология, клинические признаки, лечение, симптомы.

Кроме гепатотропных вирусов А, -В(Д), -С, -Е, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барра, отмечается группа вирусов, которые могут вызывать поражения печени – «экзотический вирусный гепатит» [30]. Необходимо отметить, что группа «экзотических» вирусов распространена только в определенных географических широтах. Наиболее важной группой экзотических вирусов являются вирусы вирусной геморрагической лихорадки (VHF, viral hemorrhagic fever). Данная группа вирусов включает в себя группу заболеваний, которые вызываются РНК-вирусами четырех 4 семейств: *Arenaviridae*, *Bunyaviridae*, *Filoviridae*,

и *Flavivirusids*. Вирусы VHF определяют развитие широкого спектра инфекций различных органов, в том числе печени с разнообразным клиническим проявлением [24]. Большая часть вирусов группы VHF отмечается в тропических регионах, эпидемиология носит сезонный характер, передаются при контакте человека с инфицированными животными или членистоногими [21]. Межконтинентальные перемещения людей, животных, изменение климата могут стать причиной распространения вирусов VHF в районы, где они не являются эндемичными и не проявляют классической триады симптомов [14]. Против большинства вирусов VHF не существует эффективных профилактических или терапевтических мер [1].

Крымская конголезская геморрагическая лихорадка. Вирус ССНФV (Crimean-Congo hemorrhagic fever virus) идентифицирован в 1973 г. Как крымская лихорадка вирус выявлен в 1944 г. и как лихорадки Конго в 1956 г. [12]. ССНФV принадлежит к отряду *Bunyaviridae* и является эндемичным для Африки, Азии и южной Европы [7; 30]. ССНФV передается исключительно иксодовыми клещами, причем основным переносчиком является вид *Hyalomma*.

Клинический синдром, связанный с инфекцией ССНФV, можно разделить на 4 фазы: инкубационная, предгеморрагическая, геморрагическая и фаза выздоровления [30]. Уровень летальности варьируется от 5 до 40%. Из-за отсутствия моделей на животных о патогенезе ССНФV известно мало [8]. *Диагностика и лечение.* ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) образцов сыворотки крови является наиболее надежным методом диагностики, поскольку у тяжелобольных пациентов не вырабатываются антитела, специфичные к ССНФV. *Профилактика.* В данное время единственной эффективной мерой профилактики является предотвращение укусов клещей, поскольку лицензированной вакцины не существует. Существует инактивированная формалином вакцина ССНФV, которая в 1970-е годы была разработана в СССР, она используется в Болгарии. В тоже время у данной вакцины низкие титры выявленных нейтрализующих антител, данные об эффективности вакцины отсутствуют. Также существуют так называемые вакцины-кандидаты на основе ДНК, которые прошли тестирование

на приматах, характеризуются высокой выработкой антител, специфичных к ССНФV [16].

Вирус Денге – первые вспышки эпидемии наблюдались практически одновременно в Азии, Африке и Северной Америке в 1780-х годах. Переносчик вируса – комар *Aedes spp* [14], который эндемичен для тропических и субтропических широт [26]. Известны четыре серотипа вируса денге, в связи с тем, что инфекция не вызывает перекрестного иммунитета, возможны повторные заражения человека в течение жизни. До 80% инфекций протекают бессимптомно, около 5% случаев классифицируются как тяжелые [19]. Организм человека является основным резервуаром вируса денге, после прививки период виремии составляет 5 дней. *Клинические признаки и симптомы.* Средний инкубационный период вируса 4–7 дней. Клинические признаки поражения печени у 60–90% пациентов наблюдаются при геморрагической лихорадке и шоковом синдроме денге. *Патофизиология.* Вирус может реплицироваться как в гепатоцитах, так и в клетках Купфера. Гепатоцеллюлярное повреждение встречается у 60–90% пациентов с симптомами и включает легкий или умеренный среднезональный гепатоцеллюлярный некроз, цитолитическими и/или цитокин-опосредованными эффектами специфичных для денге CD4+ и CD8+ Т-клеток [29]. *Диагностика и лечение.* Обнаружение вирусного генома методом ОТ-ПЦР в сыворотке крови, наиболее чувствительный и быстрый способ. вариантом и доступно в острых ситуациях, богатых ресурсами. Антиген NS1 (неструктурного 1) можно обнаружить также методом RT-PCR, ELISA или экспресс-тестирование на основе антигена [27]. *Профилактика.* Для людей, живущих в эндемичных регионах, используется вакцина Dengvaxia, но только в случае лабораторно подтвержденной предыдущей инфекции вирусом денге, так как вакцинация увеличивает риск развития тяжелой формы лихорадки денге, если ее вводят ранее не привитым [15].

Эбола (вирусное заболевание – геморрагическая лихорадка Эбола). Вирус получил название реки Эбола, которая пересекает северную часть Демократической Республики Конго. Вирус впервые обнаружен в этой стране [25]. Заирский вирус Эбола (ZEBOV) является одним из шести известных видов вируса Эбола,

относится к семейству *Filoviridae*. ZEBOV распространен в Центральной и Западной Африке [11]. Самая большая вспышка данного заболевания отмечена в Западной Африке в 2013–2016 гг. [28].

Основной путь инфицирования – контакт с инфицированными дикими животными, в основном приматами, или употребление в пищу мяса инфицированных животных. В тоже время считается что вряд ли приматы являются резервуарами вируса Эбола, более вероятными природными резервуарами считаются летучие мыши семейства *Pteropodidae* [33]. *Клинические признаки и симптомы.* Инкубационный период составляет 2–21 день (обычно 6–10 дней) у 90% пациентов на первом этапе отмечается лихорадка, миалгия и астения [11], далее с интервалом в неделю тошнота, рвота, диарея и, как следствие, обезвоживание. На третьем этапе развивается полиорганная недостаточность. Уровень летальности составляет 50% [28]. *Патофизиология.* Вирус сначала поражает макрофаги и дендритные клетки, с мощным выбросом цитокинов, далее вирус мигрирует в лимфоидные и другие органы, в том числе в печень. В печени вирус размножается в гепатоцитах и клетках Купфера, в результате гибели клеток в паренхиме печени формируются очаги некроза [10]. *Диагностика и лечение.* Золотым стандартом обнаружения оболочечного РНК-вируса с отрицательным смыслом является ОТ-ПЦР на образцах сыворотки или в жидкости полости рта [33]. *Профилактика.* В настоящее время лицензированы две вакцины. Эрвебо (rVSV-ZEBOV-GP), живая аттенуированная векторная вакцина, эффективность до 97,5%, но нет информации как долго сохраняется иммунитет. Вторая вакцина Забдено-и-Мвабеа (инъекция Ad26.ZEBOV-GP с последующей инъекцией MVA-BN-Filo 8 недель спустя) требует больше времени для формирования иммунитета, но на более длительный период и от большего количества филовирусов [32].

Хантавирусная болезнь. Данная группа вируса получила свое название в честь реки Хантаан в Южной Корее, относится к роду семейства *Bunyaviridae*. Патогенные штаммы этих вирусов вызывают у человека 2 типа заболеваний – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (HFRS – hemorrhagic fever with renal syndrome) в Евразии и хантавирусный (кардио) легочный синдром

(HCPS-hantavirus cardiopulmonary syndrome), который в основном наблюдается в Северной и Южной Америке. Данная группа вирусов передается хронически инфицированными грызунами, которые являются резервуаром для вируса. Особый интерес представляет Сеульский хантавирус (SEOV – Seoul Hantavirus), единственный способный вызвать заболевание, проявляющееся как гепатит [13].

В настоящее время грызуны, летучих мышей являются переносчиками более чем 70 видов хантавирусов, из которых примерно 30 переносятся инфицированными грызунами [34]. Пути инфицирования – вдыхание вирусосодержащих аэрозольных экскрементов, через укусы крыс (но доказать такую неаэрозольную передачу сложно) [22]. *Клинические признаки и симптомы.* В Евразии наиболее распространенными хантавирусами являются *Puumala, Dobrava, Seoul* и *Hantaan*. У пациентов, инфицированных одним из этих хантавирусов, обычно наблюдается триада: лихорадка, почечная недостаточность и потенциальное кровотечение. *Патофизиология.* В случаях заражения хантавирусом SEOV (Seoul Hantavirus) отмечаются признаки гепатита [22], повышается уровень активности ферментов печени в отличие от других хантавирусных инфекций. *Диагностика и лечение.* В период короткой стадии виремии хантавирус может быть обнаружен с помощью ПЦР. SEOV можно обнаружить через 8–10 дней после инфицирования. На практике диагностика включает в себя выявление сывороточных антител IgM и/или IgG, специфичных к хантавирусу, с помощью ИФА или иммунофлуоресцентного анализа [3]. *Профилактика* заключается в минимизации контакта с грызунами. В настоящее время не существует вакцин против хантавирусной инфекции.

Лихорадка Ласса, проявляется в виде эпидемий в период которых в Западной Африке погибает от 2 до 3 млн человек [30]. Впервые вирус был описан в 1969 году в городе Лассе (Нигерия). Вирус эндемичен в ряде стран Западной Африки. Единственным резервуаром для вируса считается африканская многососковая крыса (*Mastomys natalensis*), которая широко распространена на африканском континенте [6]. Передача инфекции от человека к человеку может происхо-

дить при прямом контакте с кровью или выделениями организма инфицированных людей. *Клинические признаки и симптомы.* До 80% пациентов заболевают субклинически или в легкой форме, особенно в эндемичных районах. Инкубационный период 1–3 недели [20]. Через 7 дней проявляется неврологические расстройства, геморрагические проявления. Эти состояния встречаются только у трети пациентов. Смерть может наступить на более поздней стадии (>14 дней) от шока и респираторного дистресса [2]. После выздоровления выявляются осложнения такие как глухота, гепатит, выпадении волос и долгосрочных психических осложнениях [30]. *Патофизиология.* Большинство поражений вирусом возникает в печени. Выделяют четыре основных признака гепатита Ласса: очаговая цитоплазматическая дегенерация гепатоцитов; хаотично распределенный мультифокальный гепатоцеллюлярный некроз; моноцитарная реакция на некротические гепатоциты; и гепатоцеллюлярные митозы [30]. *Диагностика и лечение.* Проводят серологическую диагностику методом ИФА, выявляют специфические к вирусу антитела IgM и/или IgG. Ввиду высокой виремии для диагностики вируса используют метод ПЦР плазме крови, в сперме. Основным препаратом при лечении – рибавирин. *Профилактика.* Сведение к минимуму контактов с грызунами рассматривается как важная мера предосторожности. Хотя ни одна вакцина еще не одобрена, существует несколько многообещающих экспериментальных вакцин-кандидатов [17].

Лихорадка долины Рифт. Вирус лихорадки Рифт-Валли впервые выявлен в 1930 г [35]. RVFV принадлежит к отряду *Bunyaviridae* и является эндемичным в ряде африканских стран, а также на Аравийском полуострове. Эпидемии происходят регулярно, самая крупная отмечена в Египте (1977–1979 гг.). Заражение человека в основном проявляется как лихорадочное заболевание, приводящее к инвалидности, но 1–2% инфекций приводят к тяжелому заболеванию с широким спектром симптомов и высокой смертностью. RVFV может передаваться несколькими видами комаров (в основном *Aedes* и *Culex*). Вирус вызывает заболевание домашнего скота. Основной путь инфицирования человека – контакт с инфицированными тканями и жидкостями животных. *Клинические признаки и*

симптомы. Симптомы обычно длятся 4–7 дней после инкубационного периода, продолжающегося 2–6 дней. Тяжелое заболевание можно разделить на 3 синдрома: заболевание глаз с необратимой потерей зрения; менингоэнцефалит и геморрагическая лихорадка [18]. В тяжелых случаях отмечаются выраженные повреждения печени и развитием почечной недостаточностью и высокой смертностью до 50%. Печень является основным органом репликации RVFV [23]. *Диагностика и лечение.* Метод ПЦР RT-PCR для выявления вируса в сыворотке крови людей и животных. Через четыре дня после заражения с помощью ИФА выявляются IgM-антитела. Через 8 дней IgG-антитела. Лечение тяжелых случаев является поддерживающим, поскольку никакие методы лечения не стандартизированы. *Профилактика.* Вакцинация домашнего скота субъединичными вакцинами, ДНК-вакцинами и вакцинами на основе вирусоподобных частиц, мультивалентных вакцин которые в настоящее время находятся на стадии разработки [9]. Несмотря на наличие вакцин, определение эффективных стратегий вакцинации не разработано.

Желтая лихорадка. Вирус желтой лихорадки (YFV – yellow fever virus) относится к семейству *Flaviviridae*. Заболевание является эндемичным в (суб)тропических регионах Африки и Южной Америки [21]. Есть мнение, что YFV возник несколько тысяч лет назад в Центральной Африке и был перенесен через Западную Африку в Америку около 400 лет назад [5]. Клинические проявления синдрома варьируется от бессимптомных или легких гриппоподобных симптомов до тяжелого острого заболевания с лихорадкой, гепатита с желтухой, печеночной недостаточностью, почечной недостаточностью, кровотечением, повреждением сердца и шоком. Летальность варьируется от 20 до 60%. Заболеваемость в год составляет 200 000 случаев, включая около 30 000–60 000 случаев смерти [4]. YFV передается через укусы инфицированных комаров, выделяют два основных цикла передачи: лесной (джунглевой) – основной хозяин приматы и городской цикл – вирус передается от человека к человеку и комарами *Aedes aegypti*. *Клинические признаки и симптомы.* Через 3–6 дней после заражения заболевание проявляется лихорадочными и гриппоподобными симптомами,

длится в течение 3–5 дней. За этой стадией следует период ремиссии (0,5–2 дня). Далее у большей части пациентов развивается интоксикация, характеризующаяся лихорадкой и желтухой. После заражения YFV комарами дендритные клетки транспортируют вирус в лимфатические узлы, в которых вирус размножается и распространяется в печень, миокард, почку, селезенку, где репликация вируса продолжается. *Диагностика и лечение.* Диагностика инфекции YFV проводится путем обнаружения антител против YFV, а также методом RT-PCR. Лечение включает поддерживающую терапию, в некоторых случаях применяется трансплантация печени [31]. *Профилактика.* Хотя эффективная вакцина была разработана еще в 1936 году, тем не менее люди, проживающие за пределами эндемичных регионов не вакцинированы, и соответственно находятся в зоне риска особенно в регионах, где уже имеется соответствующий переносчик.

Заключение. Знание эпидемиологии, патогенеза, профилактики, лечения и диагностики инфекционных заболеваний печени, которые вызываются «экзотической» группой вирусов крайне актуальна с учетом массовых перемещений людей по туристическим маршрутам в страны тропических и субтропических широт, также в южные регионы России. Даная проблема также крайне важна и с позиции того, что лечение подобных инфекций носит в большей части поддерживающий характер, и в большинстве случаев вакцины все еще находятся в стадии разработки.

References

1. WHO publishes list of top emerging diseases likely to cause major epidemics [Electronic resource]. – Access mode: <https://www.who.int/news/item/10-12-2015-who-publishes-list-of-top-emerging-diseases-likely-to-cause-major-epidemics> (дата обращения: 26.05.2024).
2. Asogun D.A., Günther S., Akpede G.O. [et al.] Lassa fever: epidemiology, clinical features, diagnosis, management and prevention // *Infect Dis Clin North Am.* 2019. 33 (4). P.933–951. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.08.002>. EDN: MWJFYF

3. Avšič-Županc T., Saksida A., Korva M. Hantavirus infections // *Clin Microbiol Infect.* 2019. 21S. P. e6-e16.
4. Bailey A.L., Kang L.I. [et al.] Consumptive coagulopathy of severe yellow fever occurs independently of hepatocellular tropism and massive hepatic injury // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020. 117(51). P. 32648–32656. <https://doi.org/10.1073/pnas.2014096117>. EDN: SHRJDY
5. Beck H, Guzman L., Li B. [et al.] Phylogeographic reconstruction of African yellow fever virus isolates indicates recent simultaneous dispersal into east and west Africa // *PLoS Negl Trop Dis.* 2013. 7(3). Article e1910.
6. Bell-Kareem A.R., Smither A.R. Epidemiology of Lassa fever // *Curr Top Microbiol Immunol.* 2021.
7. Bente D.A., Forrester N.L., Watts D.M. [et al.] Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity // *Antivir Res.* 2013. 100 (1). P. 159–189. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.07.006>. EDN: SQNLIX
8. Berezky S., Lindegren G., Karlberg H. [et al.] Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection is lethal for adult type I interferon receptor-knockout mice // *J. Gen Virol.* 2010. 91(6). P. 1473–1477. <https://doi.org/10.1099/vir.0.019034-0>. EDN: VGQHZR
9. Dungu B., Lubisi B.A., Ikegami T. Rift Valley fever vaccines: current and future needs // *Curr Opin Virol.* 2018. 29. P. 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2018.02.001>. EDN: YFSLXF
10. Fausther-Bovendo H., Qiu X., He S. [et al.] NK cells accumulate in infected tissues and contribute to pathogenicity of Ebola virus in mice // *J Virol.* 2019. 93 (10).
11. Feldmann H., Sprecher A., Geisbert T.W. Ebola // *Med.* 2020. 382 (19). P. 1832–1842.
12. Garrison A.R., Smith D.R., Golden J.W. Animal models for crimean-Congo hemorrhagic fever human disease // *Viruses.* 2019. 11 (7).

13. Goeijenbier M., Wagenaar J., Goris M. [et al.] Rodent-borne hemorrhagic fevers: under-recognized, widely spread and preventable – epidemiology, diagnostics and treatment // *Crit Rev Microbiol.* 2013. 39 (1). P. 26–42. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2012.686481>. EDN: RMDPNT
14. Guzman M.G., Harris E. Dengue // *Lancet.* 2015. 385 (9966). P. 453–465.
15. Halstead S., Wilder-Smith A. Severe dengue in travellers: pathogenesis, risk and clinical management // *Travel Med.* 2019. 26 (7). P. 1–15.
16. Hawman D.W., Ahlén G., Appelberg K.S. [et al.] A DNA-based vaccine protects against Crimean-Congo haemorrhagic fever virus disease in a *Cynomolgus* macaque model // *Nat Microbiol.* 2021. 6 (2). P. 187–195.
17. Iroezindu M.O., Unigwe U.S., Okwara C.C. [et al.] Lessons learnt from the management of a case of Lassa fever and follow-up of nosocomial primary contacts in Nigeria during Ebola virus disease outbreak in West Africa // *Trop Med Int Health.* 2015. 20 (11). P. 1424–1430.
18. Javelle E., Lesueur A., Pommier De Santi V. [et al.] The challenging management of Rift Valley Fever in humans: literature review of the clinical disease and algorithm proposal // *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020. 19(1).
19. Katzelnick L.C., Gresh L., Halloran M.E. [et al.] Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans // *Science.* 2017. 358 (6365). [929–932.
20. Merson L., Bourner J., Jalloh S. [et al.] Clinical characterization of Lassa fever: a systematic review of clinical reports and research to inform clinical trial design // *PLoS Negl Trop Dis.* 2021. 15 (9). Article e0009788.
21. Monath T.P., Vasconcelos P.F. Yellow fever // *J. Clin Virol.* 2015. 64. P. 160–173.
22. Noack D., Goeijenbier M., Reusken C. [et al.] Orthohantavirus pathogenesis and cell tropism // *Front Cell Infect Microbiol.* 2020. 10. P. 399. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00399>. EDN: WGVRRW

23. Odendaal L., Davis A.S., Venter E.H. Insights into the pathogenesis of viral haemorrhagic fever based on virus tropism and tissue lesions of natural Rift Valley fever // *Viruses*. 2021. 13 (4).
24. Paessler S., Walker D.H. Pathogenesis of the viral hemorrhagic fevers // *Annu Rev Pathol*. 2013. 8. P. 411–440. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020712-164041>. EDN: RIGIYB
25. Pattyn S., van der Groen G., Jacob W. [et al.] Courteille Isolation of Marburg-like virus from a case of haemorrhagic fever in Zaire // *Lancet*. 1977. 1 (8011). P. 573–574.
26. Prevention CfDCa Dengue around the world CDC, 2021, updated 19–11–2021 [Electronic resource]. – Access mode: <https://www.cdc.gov/dengue/areaswithrisk/around-the-world.html>
27. Raafat N., Blacksell S.D., Maude R.J. A review of dengue diagnostics and implications for surveillance and control // *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2019. 113 (11). P. 653–660.
28. Richards G.A., Baker T., Amin P. Ebola virus disease: report from the task force on tropical diseases by the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine // *Crit Care*. 2018. 43. P. 352–355.
29. Teerasarntipan T., Chaiteerakij R., Komolmit P. [et al.] Acute liver failure and death predictors in patients with dengue-induced severe hepatitis // *World J Gastroenterol*. 2020. 26 (33). P. 4983–4995.
30. van Leeuwen LPM, de Jong W., Doornekamp L. [et al.] Exotic viral hepatitis: A review on epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Hepatol*. 2022 Nov; 77(5): 1431–1443.
31. Vieira V., Pacheco L., Demetrio L. [et al.] Liver transplantation for acute liver failure due to yellow fever: a case report // *Transpl Proc*. 2019. 51 (5). P. 1625–1628.
32. Voysey M., Clemens S.A.C., Madhi S.A. [et al.] Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of

four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK // *Lancet*. 2021. 397 (10269). P. 99–111.

33. WHO Ebola virus disease (2021) updated 23–02–2021 [Electronic resource]. – Access mode: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>

34. Wolf T., Ellwanger R., Goetsch U. [et al.] Fifty years of imported Lassa fever: a systematic review of primary and secondary cases // *Travel Med*. 2020. 27 (4).

35. Wright D., Kortekaas J., Bowden T.A., Warimwe G.M. Rift valley fever: biology and epidemiology // *Gen Virol*. 2019. 100(8). P. 1187–1199.