

Вірус Шмалленберг: проблеми та перспективи

О.Й. Гриневич, І.Г. Маркович, О.Й. Гузик

Державна наукова установа «Державний центр інноваційних біотехнологій», Київ

З початку грудня 2011 р. у Німеччині, Нідерландах та Бельгії відзначені випадки народження телят і ягнят з каліцтвами, несумісними з життям. Збудником захворювання виявився новий вірус із родини *Bunyaviridae*, який отримав назву Шмалленберг. Він вражає овець, кіз, велику рогату худобу, жуйних тварин у дикій фауні. У дорослих особин вірус викликає гарячку, розлад шлунково-кишкового тракту, аборт. На сьогодні серологічні тест-системи для виявлення вірусу Шмалленберг відсутні, діагностика базується на виявленні вірусної інфекції методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу.

Ключові слова: вірус Шмалленберг, ягнята, артрогрипоз, енцефалопатичний синдром.

Використання інноваційних методів біотехнології, вірусології та імунології дозволило зробити великий крок вперед у збереженні здоров'я людей і тварин. Проте поява нових та активізація старих збудників інфекцій завжди приголомшує і набуває широкого резонансу. 2011 р. відзначився появою на території Європи нового вірусу — Шмалленберг (*Schmallenberg virus*) (за назвою німецького містечка Шмалленберг, в якому він був вперше виявлений). З початку грудня 2011 р. у Німеччині, Нідерландах та Бельгії зареєстровані випадки народження телят і ягнят із каліцтвами, несумісними з життям. Дослідникам із Епідеміологічного інституту ім. Фрідріха Лефлера вдалося виділити збудника і розшифрувати його геном (Friedrich — Loeffler — Institut, 2011).

Вірус Шмалленберг вражає домашніх тварин: овець, кіз, велику рогату худобу та жуйних тварин у дикій фауні. У дорослих тварин зараження спричиняє гарячку, розлад шлунково-кишкового тракту, різке падіння молочної продуктивності та аборт. Період віремії становить 5–6 днів. Ці симптоми спостерігали у тварин влітку та на початку осені 2011 р. У ягнят, козенят і телят, народжених від заражених вірусом Шмалленберг матерів, спостерігали високу частоту вроджених дефектів суглобів та шийного відділу хребта, у багатьох випадках при цьому відзначено зміщення мозкової тканини кістозними утвореннями, заповненими рідиною (Hoffmann B. et al., 2012). Таке потомство з'являється на світ мертвонародженим або гине невдовзі після народження.

Генетичний аналіз показав, що вірус Шмалленберг належить до великої та вельми небезпечної групи вірусів — *Bunyaviridae*, офіційно виділеної у 1975 р. На сьогодні вона включає 4 роди вірусів, які вражають тварин (*Orthobunyavirus*, *Phlebovirus*, *Nairovirus* та *Hantavirus*) та рід *Tospovirus*, який є інфекційним для рослин (табл. 1). Серед них багато вірусів, патогенних для людини: віруси Каліфорнійського енцефаліту, гарячки долини Ріфт, Кримської геморагічної гарячки й аналогічної гарячки Конго.

Віріони мають сферичну чи овальну форму, діаметр 90–100 нм, покриті ліпопротеїдною оболонкою, на поверхні якої є паличкоподібні шипики, утворені глікопротеїдами.

Серцевина містить РНК зі спіральним типом симетрії, що складається з трьох циркулярних фрагментів, кожен з яких містить фрагмент кільцевої однострочної РНК. Фрагмент L кодує L-білок, M — обидва поверхневих глікопротеїди, S — білок N. Геном має негативну полярність, тому РНК не зв'язується з рибосомами. У складі віріонів є РНК-залежна РНК-полімераза (транскриптаза) (Fauquet C.M. et al. (Eds.), 2005).

З нуклеокапсидом пов'язаний нуклеопротеїдний білок (N) і транскриптаза (L). Два глікопротеїди (G1 і G2) локалізуються в зовнішній оболонці. Глікопротеїди є структурними антигенами, мають гемаглютинуючі властивості, білок N — носій структурних властивостей. Рід *Bunyavirus* підрозділяється на 16 серологічних груп із числом вірусів у кожній групі 2–25, крім того, є віруси, що не належать до жодної з груп.

Проведені дослідження геному вірусу Шмалленберг показали, що вірус є частиною серогрупи *Simbu* родини *Bunyaviridae*, роду *Orthobunyavirus*. Геном вірусів, що відносяться до роду *Orthobunyavirus*, складається з трьох сегментів (S, M, L), що ко-

дують 5 білків. Порівняння нуклеотидних послідовностей свідчить, що найбільш подібними до послідовності вірусу Шмалленберг є послідовності вірусу Шамонда (S), Аіно(M), Акабане (L) (Hoffmann B. et al., 2012). Проведений філогенетичний аналіз S-сегмента підтвердив високу генетичну подібність до вірусу Шамонда в межах серогрупи *Simbu* (для визначення вірусу Шмалленберг також використовують назву «Шамондаподібний вірус»).

Віруси серогрупи *Simbu* в основному зареєстровані в Азії, Австралії, Африці та на Близькому Сході. Вірус Акабане виявлено у великій рогатій худобі в Турції (Taylor W.P., Mellor P.S., 1994). Опираючись на серологічні аналізи, автори прийшли до висновку щодо наявності вірусу також на Півночі Турції в 1979–1980 рр. Нейтралізуючі антитіла вірусу Акабане виявлено у зразках сироватки овець, кіз і великої рогатой худобі на території Кіпру починаючи з 1970-х років.

Оскільки віруси серогрупи *Simbu* передаються комахами (зокрема москітами), цей механізм передачі, ймовірно, притаманний і вірусу Шмалленберг, але експериментальним шляхом це досі не підтверджено. Інформація про вектор — переносник вірусу Шмалленберг відсутня. Перелік переносників вірусів, найбільш близьких до вірусу Шмалленберг, наведено у табл. 2 (Zientara S., 2012). Без експериментально-

Таблиця 1 Характеристика основних представників родини *Bunyaviridae*

Рід	Представники роду (віруси)	Захворювання	Хазяїн	Ознаки/симптоми
<i>Orthobunyavirus</i>	Віруси Ла-Кросс, Каньйону Джеймстаун, Акабане	Каліфорнійський енцефаліт, арбовірусний енцефаліт, вірусна інфекція Акабане	Москіти	Плазмозна віремія, некроз нейронів, смерть
<i>Phlebovirus</i>	Вірус гарячки долини Ріфт	Гарячка долини Ріфт	Москіти	Гарячка
<i>Nairovirus</i>	Віруси Конго-Кримської геморагічної гарячки	Конго-Кримська геморагічна гарячка	Кліщі, кровосисні комари	Тяжкі геморагічні гарячки
<i>Hantavirus</i>	Віруси Хантаан, Добрава, Сеул	Геморагічна гарячка з нирковим синдромом, Хантавірусний легеневий синдром	Гризуни (миші, пацюки)	Геморагічні прояви, ниркова недостатність, легенева недостатність і тяжкі респіраторні захворювання

го підтвердження трансмісивної передачі вірусу пряма передача від тварини до тварини не може бути виключена (European Food Safety Authority, 2011).

Віруси серогрупи *Simbu* виявлено переважно у жуйних тварин. Вірус Шмалленберг виявлений у корів, овець, кіз і бізонів. Досі невідомо, чи сприйнятливі до нього інші тварини.

Клінічні прояви інфекції вірусом Шмалленберг у дорослих тварин або відсутні, або неспецифічні. Основними клінічними проявами, які спостерігали у корів, були гарячка, анорексія, зниження продукції молока до 50%, рідше — діарея тривалістю до 1 тиж. Ці клінічні прояви спостерігали з серпня 2011 р., що збіглося у часі з піком розмноження (густиною) ймовірного вектора. За даними перших експериментальних досліджень, віремична стадія у корів досить коротка — вірус не виявлено у 3 інфікованих тварин на 6-й день після зараження, окрім цього клінічні прояви зникли протягом декількох днів (Hoffmann B. et al., 2012).

Вірус Шмалленберг виявлено у сплотиворених плодах, мертвонароджених або новонароджених овець, телят або кіз. Найбільш поширеними вадами розвитку були артрогрипоз, кривошия, брахігнатія, гідроцефалія та інша патологія головного мозку.

Загалом клінічна картина ураження вірусом Шмалленберг подібна до клінічних проявів, спричинених вірусами Акабане й Аіно. Вади розвитку, спричинені вірусом серогрупи *Simbu* мають назву «артрогрипозний енцефалопатичний синдром». У деяких випадках зміна рівня енцефалопатії можлива і у хворих, і у новонароджених, інфікованих вірусом Акабане (The Center for Food Security and Public Health, Iowa State University, 2009).

Вірус Акабане здатний перетинати плаценту жуйних; цей процес відбувається в певний термін вагітності. У дорослих корів інфекція, спричинена вірусом Акабане, проявляється субклінічними або легкими клінічними проявами. В ендемічних районах дорослі тварини отримують активний імунітет, який запобігає передачі вірусу до плоду, що розвивається. Патогенний ефект зараження вірусом Акабане можна спостерігати лише у випадках, коли вірус виходить за межі ендемічних районів та інфікує сприйнятливих тварин на ранніх стадіях внутрішньоутробного розвитку. Така ситуація може відбутися на околицях

ендемічних районів і бути пов'язана з рухом заражених хазяїнів або заражених векторів.

Через брак знань про новий вірус об'єктивно науково обґрунтувати прогнози майбутніх випадків аномалії плодів у жуйних тварин дуже важко. Дослідники припускають, що інфекція, спричинена вірусом Шмалленберг, може призвести до ситуації, аналогічної тій, яка спостерігається щодо інших членів серогрупи *Simbu*. Так, за аналогією з вірусом Акабане, уразливі стадії вагітності можуть бути в період 28–36-го дня у овець і 75–110-го дня у великої рогатої худоби. Проте гестаційний період виникнення аномалій плода часто варіює, що зумовлено відмінностями вірулентності штаму вірусу та іншими змінами, набутими під час перебування вірусу в організмі членистоногих переносників.

Виходячи з цих припущень, можна було б очікувати, що подальші випадки у результаті зараження векторів у період вектор-діяльності, з квітня по листопад 2011 р., досі можна спостерігати. Враховуючи те, що середній термін вагітності овець/кіз і корів становить 150 та 280 днів відповідно, можна було б очікувати, що більшість із деформованих ягнят/козенят будуть народжуватися з грудня по лютий, телят — з березня по травень 2012 р. (табл. 3) (European Food Safety Authority, 2011).

Попереднє вивчення патогенезу інфекції, спричиненої вірусом Шмалленберг, та аналіз існуючих знань про віруси серогрупи *Simbu*, зокрема: вірус Конго-Кримської геморагічної гарячки, вірус гарячки долини Ріфт, вірус Акабане, дозволив розробити декілька вірогідних епідеміологічних сценаріїв, які можуть спостерігатися в найближчі місяці (European Food Safety Authority, 2011).

У разі потрапляння патогена на територію, яка раніше не була піддана впливу вірусу Шмалленберг, у період, уразливий для плода, він буде викликати захворювання у дорослих тварин і патологію плода. Якщо розвиток інфекції буде розвиватися за аналогією до вірусу Акабане, то вірус викликатиме стійкий імунітет і локалізуватиметься на обмеженій території. У разі повторного потрапляння вірусу на територію в імунізованих природним шляхом тварин захворювання не спричинить масштабних наслідків.

Якщо припустити, що вірус буде персистувати в інфікованому потомстві чи пе-

реносниках на вже заражених або нових територіях (за умов існування ланцюга «інфікована тварина — переносник — сприйнятливий організм»), то скоріш за все спостерігатиметься повторна вірусна циркуляція збудника в пік розмноження вектора у 2012 р. (European Food Safety Authority, 2011). Розповсюдження вектора сприятиме подальшому поширенню вірусу на території Європи. Остаточний прогноз щодо розвитку ситуації з розповсюдження вірусу Шмалленберг можна буде зробити після одержання звіту щодо ситуації в Європейському регіоні наприкінці травня — початку червня 2012 р. (Гриневич О.Й., Вержиковський В.М., 2012).

На сьогодні відсутні серологічні тести системи для діагностування вірусу Шмалленберг. Комерційно доступним тестом для виявлення антитіл до вірусу Акабане не можна виявити антитіла в сироватці великої рогатої худоби, інфікованої вірусом Шмалленберг. Таким чином, діагностика нині базується на виявленні вірусної інфекції методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу.

Вчені з Епідеміологічного інституту ім. Фрідріха Лефлера культивують вірус у культурі клітини нирки ембріонів хом'яка (European Food Safety Authority, 2011). Це сприятиме розробці імуноферментних тестів і нейтралізаційних аналізів, що можуть бути використані для виявлення антитіл.

Щодо існування факторів ризику впливу *Orthobunyavirus* на людину існує декілька думок дослідників. З одного боку, віруси Шамонда, Аіно й Акабане, які генетично найбільш близькі до вірусу Шмалленберг, можна виділити лише від тварин, що підтверджує зоонозний потенціал вірусу (Institute for Public Health and the Environment (RIVM), 2011). Разом з тим відомо щонайменше 30 *Orthobunyavirus*, пов'язаних із людськими захворюваннями. Крім того, їх сегментований геном робить появу нових комбінацій дуже легкою, як і вірусів грипу (Bowen M.D. et al., 2001; Saeed M.F. et al., 2001). Дослідження можливості зараження людини вірусом Шмалленберг, проведені в Голландському національному інституті охорони здоров'я і навколишнього середовища (Institute for Public Health and the Environment (RIVM), 2011), а пізніше — в Європейському центрі профілактики і боротьби з хворобами показали, що така можливість не виключається, хоча і є малоімовірною (European Centre for Disease Prevention and Control, 2011). При цьому експерти вже зараз відзначають колосальні матеріальні втрати, пов'язані з поширенням захворювання серед тваринної популяції, та можливі наслідки при виникненні хвороби серед людей.

Зважаючи на високу вірогідність появи нових та реанімування старих збудників інфекцій у людській та тваринній популяціях, нагальним питанням, що потребує вирішення, є створення у стислі терміни високоєфективних діагностичних, профілактичних та лікарських засобів, а також розробка системи протиепідемічних і протіепізотичних заходів, спрямованих

Таблиця 2 Переносники вірусів, найбільш близьких до вірусу Шмалленберг (Zientara S., 2012)

Шамонда	Японія	<i>Culicoides</i> spp. (невизначені)
	Нігерія	<i>Culicoides imicola</i>
Аіно	Японія	<i>Culicoides oxystoma</i> , <i>Culicoides punctatus</i>
Акабане	Північна Африка	<i>Culicoides imicola</i>
	Зімбабве	<i>Culicoides milnei</i>
	Австралія	<i>Culicoides brevitarsis</i> , <i>Culicoides wadei</i>
	Японія	<i>Culicoides oxystoma</i> , <i>Culicoides arakawae</i> , <i>Culicoides punctatus</i>
		<i>Culicoides sumatrae</i> , <i>Culicoides lunchiensis</i>

Таблиця 3 Терміни можливої появи інфікованого молодняка

Вид тварин	Інфікування у квітні 2011 р.	Інфікування у серпні 2011 р.	Інфікування у жовтні 2011 р.
Ягнята	Серпень 2011 р.	Грудень 2011 р.	Лютий 2012 р.
Телята	Листопад 2011 р.	Березень 2012 р.	Травень 2012 р.
Козенята	Серпень 2011 р.	Грудень 2011 р.	Лютий 2012 р.

на запобігання виникненню та поширенню будь-якої інфекції.

Вищезазначене можливе лише за умов залучення до вирішення проблем наукових і практичних закладів системи охорони здоров'я, ветеринарної медицини та інших заінтересованих установ та відомств.

Список використаної літератури

Гриневич О.Й., Вержиковський В.М. (2012) У Брюсселі відбувся семінар, присвячений організації роботи з вірусом Шмалленберг. Укр. мед. часопис, 24 квітня [Електронна публікація] (<http://www.umj.com.ua/article/31955>).

Bowen M.D., Trappier S.G., Sanchez A.J. et al.; RVF Task Force (2001) A reassortant bunyavirus isolated from acute hemorrhagic fever cases in Kenya and Somalia. *Virology*, 291(2): 185–190.

European Centre for Disease Prevention and Control (2011) Risk Assessment On New Orthobunyavirus — Potential Implications For Human Health. Dec. 2011 (http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/231112_TER_Risk_assessment_Schmallenberg_virus.pdf).

European Food Safety Authority (2011) «Schmallenberg» virus: likely epidemiological scenarios and data needs. Parma, Italy, 2011 (<http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/doc/241e.pdf>).

Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J. et al. (Eds.) (2005) *Virus Taxonomy: Eighth Report of the International Committee on the Taxonomy of Viruses*. San Diego, 623 p.

Friedrich-Loeffler-Institut (2011) New Orthobunyavirus detected in cattle in Germany. November 2011 (http://www.fli.bund.de/fileadmin/dam_uploads/tierseuchen/Schmallenberg_Virus/Schmallenberg_Virus-20120110_en.pdf).

Hoffmann B., Scheuch M., Höper D. et al. (2012) Novel orthobunyavirus in Cattle, Europe, 2011. *Emerg. Infect. Dis.*, 18(3): 469–472.

Institute for Public Health and the Environment (RIVM) (2011) Risk profile for human of Schmallenberg virus. Dec. 19 (<http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:60483&type=org&disposition=inline>).

Saeed M.F., Wang H., Suderman M. et al. (2001) Jatobal virus is a reassortant containing the small RNA of Oropouche virus. *Virus Res.*, 77(1): 25–30.

Taylor W.P., Mellor P.S. (1994) The distribution of Akabane virus in the Middle East. *Epidemiol. Infect.*, 113(1): 175–185.

The Center for Food Security and Public Health, Iowa State University (2009) Akabane Disease. Sep. 2009 (<http://www.ctsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/akabane.pdf>).

Zientara S. (2012) Transmission of the virus (SBV). Apr. 2 (http://ec.europa.eu/food/animal/diseases/schmallenberg_virus/docs/transmission_sbv_en.pdf).

Вірус Шмалленберг: проблеми та перспективи

А.И. Гриневич, И.Г. Маркович, О.И. Гузик

Резюме. С начала декабря 2011 г. в Германии, Нидерландах и Бельгии отмечены случаи рождения телят и ягнят с уродствами, несовместимыми с жизнью. Возбудителем заболевания оказался новый вирус из семейства Bunyaviridae, который получил название Шмалленберг. Он поражает овец, коз, крупный рогатый скот, жвачных животных в дикой фауне. У взрослых особей вирус вызывает лихорадку, расстройство желудочно-кишечного тракта и аборт. В настоящее время серологические тест-системы для выявления вируса Шмалленберг отсутствуют, диагностика базируется

на выявлении вирусной инфекции методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Ключевые слова: вирус Шмалленберг, ягнята, артрогрипоз, энцефалопатический синдром.

Schmallenberg virus: problems and prospects

O.I. Grynevych, I.H. Marckovych, O.I. Guzyk

Summary. From the beginning of December 2011 in Germany, Netherlands and Belgium there were marked some cases of birth of calves and lambs with injury, incompatible with life. Causative agent of the disease was a new virus from the Bunyaviridae family, which was named Schmallenberg. It affects sheep, goats, cattle, ruminants in the wild fauna. In adult animal units infection causes fever, indigestion and abortions. At the present time there is no serological test for the Schmallenberg virus diagnostics. Diagnosis relies on detection of viral infection by the real-time polymerase chain reaction method.

Key words: Schmallenberg virus, lambs, arthrogyrosis, encephalopathy syndrome.

Адреса для листування:

Маркович Ірина Григорівна
03151, Київ, вул. Донецька, 30
ДНУ «Державний центр інноваційних біотехнологій»

Реферативна інформація

Названы причины, влияющие на грудное вскармливание



Более 85% рожениц планируют кормить грудью до достижения ребенком 3-месячного возраста и дольше, но лишь 32,4% из них осуществляют свои планы. Согласно результатам исследования, опубликованного в июльском номере журнала «Pediatrics», 42% матерей, планировавших грудное вскармливание в течение 3 мес и дольше, перестали кормить грудью в первый месяц, а 15% — еще до выписки из роддома.

Целью исследования Infant Feeding Practices Study II, проведенного американскими специалистами из Центра контроля над заболеваниями (Centers for Disease Control and Prevention — CDC) и Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration — FDA), было изучение отношения рожениц к исключительно грудному вскармливанию и определение факторов, влияющих на достижение предполагаемой продолжительности кормления грудью в будущем.

В ходе работы 1457 женщин отвечали на вопросы о грудном вскармливании до, после родов и еще 10 раз на протяжении 12 мес. Одним из вопросов был: «Какой метод вскармливания Вы планируете использовать в первые несколько недель?» У ответивших «только грудное вскармливание» выясняли, как долго они планируют кормить только грудью.

В ходе исследования также обращали внимание на соблюдение принципов содействия грудному вскармливанию в медицинских учреждениях:

- прикладывание к груди в течение 1-го часа после рождения;
 - соблюдение в лечебных учреждениях исключительно грудного вскармливания;
 - совместное пребывание в палате матери и ребенка;
 - кормление грудью по требованию;
 - не использование пустышки;
 - информационная поддержка грудного вскармливания.
- Результаты исследования показали, что приверженности матерей исключительно грудному вскармливанию способствуют:
- как минимум одни предшествующие роды (отношение шансов (ОШ) 1,9; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,4–2,7);
 - замужество (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,1–2,6);
 - прикладывание к груди в течение 1-го часа после родов (ОШ 1,4; 95% ДИ 1,1–1,9);
 - отсутствие дополнительного детского питания в роддоме (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,9–3,2);
 - не использование пустышки (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,1–1,7).

С низкой вероятностью практики грудного вскармливания связаны:

- ожирение: индекс массы тела ≥ 30 кг/м² до беременности (ОШ 0,6; 95% ДИ 0,4–0,8);
- курение (ОШ 0,5; 95% ДИ 0,2–0,9).

Perrine C.G., Scanlon K.S., Li R. et al. (2012) Baby-Friendly Hospital Practices and Meeting Exclusive Breastfeeding Intention. *Pediatrics*, Jun. 4 [Epub ahead of print].

Дмитрий Поселов