

Received: 15.05.2017
Accepted: 18.12.2017
Published: 20.03.2018

Flawiwirusy – nowe patogeny chorobotwórcze dla ludzi

Flaviviruses – new human pathogens

Martyna Biała¹, Bartosz Jerczak², Małgorzata Ingłot¹, Brygida Knysz¹

¹ Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

² Studenckie Koło Naukowe Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Streszczenie

Rodzina *Flaviviridae* obejmuje wirusy przenoszone przez stawonogi, takie jak komary i kleszcze. Opisano już ponad 100 gatunków należących do rodziny *Flaviviridae*, z których większość jest patogenami zwierząt, choć nie można wykluczyć, że niektóre flawiwirusy zwierzęce staną się również przyczyną chorób u ludzi. Nazwa rodziny wywodzi się od wirusa żółtej gorączki – łaciński przedrostek *flavus* oznacza żółty. Zakażenia wywołane przez *Flaviviridae* wciąż są ważnym problemem zdrowia publicznego na świecie i istnieje obawa, że mogą rozprzestrzenić się również w rejonach nieendemicznych. Do istotnych z klinicznego punktu widzenia flawiwirusów zaliczane są m.in. wirusy: dengi, Zika, żółtej febry, kleszczowego zapalenia mózgu oraz wirus Zachodniego Nilu. Objawy kliniczne wywołane przez te wirusy obejmują szeroki zakres – od bezobjawowych postaci zakażenia aż do śmiertelnych chorób. Wprawdzie charakterystyka tych wirusów jest dobrze zdefiniowana, są jednak nadal nieprzewidywalne pod względem: nasilenia wywoływanych objawów klinicznych oraz nietypowego ich przebiegu, nowych sposobów transmisji wirusów, zdolności do długotrwałego przetrwania w różnych warunkach klimatycznych, a także powstawania nowych gatunków. W artykule omówiono epidemiologię i symptomatologię istotnych klinicznie flawiwirusów, a także zwrócono uwagę na wpływ działalności człowieka na ich ewolucję i rozprzestrzenianie. Zmiany klimatyczne, urbanizacja i rozwój turystyki stworzyły możliwości rozprzestrzeniania się wirusów w nowych populacjach. Czynniki te sprawiają, iż rodzina *Flaviviridae* może stanowić potencjalne źródło nowych patogenów dla ludzi.

Słowa kluczowe:

droga zakażenia • flawiwirusy • patogeny • wirusy • zakażenia

Summary

The family *Flaviviridae* includes arthropod-borne viruses that are transmitted to vertebrates by infected mosquitoes and ticks. There are over a 100 species in this family, most of which are animal pathogens, although it cannot be excluded that some animal flaviviruses will also cause human disease. The family name is due to the discovery of the yellow fever virus and is derived from the Latin word *flavus*, meaning yellow. Several human-pathogenic flaviviruses have a significant public health impact in different parts of the world and the potential of emerging in previously non-endemic regions. The medically important flaviviruses include among others: dengue, Zika, yellow fever, tick-borne encephalitis (TBE) and West Nile viruses. Diseases that are caused by these viruses include a spectrum of illnesses ranging from asymptomatic infections to severe and fatal disease. Although the characteristics of these viruses are well defined, they are still unpredictable with increases in disease severity, unusual clinical manifestations, unexpected methods of transmission, long-term persistence, and the

	discovery of new species. This review compares the epidemiological and clinical features of the medically important flaviviruses and considers the effect of human activity on their evolution and dispersal. Climate change, urbanization and increasing ease of travel have created opportunities for the vector to spread and expand into new human populations. The combination of these factors makes it possible for the family <i>Flaviviridae</i> to change and emerge quickly as a new, potential human pathogen.
Keywords:	Flaviviruses • infections • pathogens • transmission • viruses
GICID	01.3001.0011.6683
DOI:	10.5604/01.3001.0011.6683
Word count:	5117
Tables:	–
Figures:	–
References:	62

Adres autorki: Martyna Biała, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych, ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław; e-mail: biala.martyna@interia.pl

Wykaz skrótów: **CDC** – Centra Kontroli i Prewencji Chorób (Centers for Disease Control and Prevention), **ELISA** – test immunoenzymatyczny (enzyme-linked immunosorbent assai), **HCV** – wirus zapalenia wątroby typu C (hepatitis C virus), **HGV** – wirus zapalenia wątroby typu G (hepatitis G virus), **HIV** – wirus ludzkiego niedoboru odporności (human immunodeficiency virus), **ICTV** – Międzynarodowy Komitet Taksonomii Wirusów (International Committee on Taxonomy of Viruses), **IHR** – Międzynarodowe Przepisy Zdrowotne (International Health Regulations), **RT-PCR** – reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją (reverse transcriptase – polymerase chain reaction), **TBEV** – wirus kleszczowego zapalenia mózgu (Tick-borne encephalitis virus), **USUV** – wirus Usutu (Usutu virus), **WHO** – Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization), **WNV** – wirus Zachodniego Nilu (West Nile Virus), **YEL-AND** – choroba neurotropowa związana ze szczepieniem przeciwko żółtej gorączce (Yellow fever vaccine-associated neurotropic disease), **YEL-AVD** – choroba wiscerotropowa związana ze szczepieniem przeciwko żółtej gorączce (Yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease), **ZIKV** – wirus Zika (Zika Virus)

WSTĘP

Historia rodziny *Flaviviridae* sięga 1984 r., wtedy to Międzynarodowy Komitet Taksonomii Wirusów (ICTV – International Committee on Taxonomy of Viruses) uznał *Flaviviridae* za nową rodzinę, wydzielając ją uprzednio z togawirusów [50]. Jednak ludzkość musiała zmierzyć się z chorobami wywołanymi przez poszczególnych przedstawicieli *Flaviviridae* dziesiątki, a nawet setki lat wcześniej. Objawy infekcji wywołanej wirusem żółtej gorączki opisywano już w XVII w., kiedy to wirus został przywieziony na kontynent amerykański przez afrykańskich niewolników [6]. Zakażenia wywołane przez *Flaviviridae* wciąż są istotnym problemem zdrowia publicznego na świecie i istnieje obawa, że mogą być przyczyną groźnych epidemii. Flawiwirusy są bardzo liczną i niejednorodną grupą wirusów, nazwa rodziny wywodzi się od wirusa żółtej gorączki (łaciński przedrostek *flavus* oznacza żółty). Do tej pory opisano ponad 100 gatunków należących do rodziny *Flaviviridae*, z których większość jest patogenami zwierząt, choć nie można wykluczyć, że niektóre flawiwirusy zwierzęce staną się

również przyczyną chorób u ludzi. Większość członków tej rodziny jest przenoszona przez stawonogi, takie jak komary i kleszcze. Jednym z wyjątków jest wirus zapalenia wątroby typu C (HCV), który jest przenoszony bez udziału wektora, głównie drogą krwiopochodną oraz wirus zapalenia wątroby typu G (HGV), odkryty w 1995 r. Wprawdzie procesy ewolucyjne prowadzące do rozprzestrzenienia się wirusów wciąż pozostają nieznane, to migracja ludności, zmiany klimatyczne, urbanizacja oraz rozwój turystyki przyczyniły się do rozwoju patogenów na obszarach nieendemicznych [8]. Zakażenie nowej populacji na nowym obszarze sprzyja zwiększeniu liczby zachorowań i zmianom obrazu klinicznego. W wyniku ocieplenia klimatu niektóre komary zasiedlają nowe obszary w kierunku północnym. Ponadto złożony cykl rozwojowy stawonogów oraz mutacje charakterystyczne dla wirusów RNA to dodatkowe czynniki ułatwiające adaptację do nowego gospodarza. Poniżej przedstawiono najistotniejsze pod względem klinicznym i epidemiologicznym flawiwirusy chorobotwórcze dla ludzi, przenoszone przez stawonogi.

WIRUS ZIKA

Wirus Zika odkryto w 1947 r. w czasie badań nad żółtą gorączką w ugandyjskim lesie Zika. Do 2007 r. odnotowywano bardzo nieliczne przypadki zakażeń wśród ludzi. Do niedawna sądzono, iż przenoszą go jedynie komary z rodzaju *Aedes*. Jednak w ostatnich latach udokumentowano zakażenia drogą wertykalną między matką a płodem, w wyniku transfuzji krwi oraz drogą seksualną [5,31,38]. Współczesna epidemia zachorowań została spowodowana przeniesieniem wirusa do nowego środowiska w Ameryce Południowej w 2013 r. [16]. Pierwszy oficjalny raport na temat 16 zachorowań na gorączkę Zika w Brazylii, ukazał się w maju 2015 r. Od tego czasu przypadki zachorowania odnotowano w 59 krajach w Ameryce Południowej, Ameryce Północnej, Azji Południowo-Wschodniej oraz Afryce. W 13 krajach potwierdzono transmisję zakażenia z człowieka na człowieka, a w 29 państwach udokumentowano występowanie mikrocefalii i malformacji ośrodkowego układu nerwowego u noworodków, potencjalnie związaną z infekcją u matki w czasie ciąży. Po 2-7 dni inkubacji u 1 na 5 zakażonych rozwijają się objawy gorączki Zika. Są stosunkowo łagodne i niecharakterystyczne. Obejmują gorączkę, osutkę plamisto-grudkową, bóle stawów, bóle głowy, zaczerwienienie spojówek oraz hematospermie [25,32]. Ostateczną diagnozę postawić można tylko na podstawie badań laboratoryjnych. Największy niepokój wzbudzają możliwe powikłania zakażenia wirusem Zika. Pierwszym z nich u osób dorosłych jest zespół Guillaina-Barre'go, którego współwystępowanie z infekcją wirusem Zika potwierdzono w wielu badaniach [6,14]. Najczęściej występuje podtyp z ostrą zapalną polineuropatią demielinizacyjną związany z szybszą progresją choroby. Ponadto obserwowano zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. Są to objawy, których nie stwierdzano wcześniej u osób zakażonych wirusem Zika w Azji. Powikłania może spowodować teratogenne działanie wirusa. Związek między infekcją wirusem w czasie ciąży, a wystąpieniem mikrocefalii i innych zaburzeń rozwoju ośrodkowego układu nerwowego został w 2016 r. udowodniony w oparciu o kryteria Sheparda [41]. Wirus wykazuje teratogenne działanie zwłaszcza w końcowej części pierwszego i początkowej drugiego trymestru ciąży. Poza małogłowieciem zaobserwowano pojawianie się wrodzonych wad oczu, złożonych wad ośrodkowego układu nerwowego, artrogrypozy, stopy końsko-szpotawej oraz obrzęku uogólnionego płodu [11,41,42]. Diagnostyka zakażenia wirusem Zika opiera się na oznaczaniu przeciwciał w klasie IgM metodą ELISA oraz poszukiwaniu genomu wirusa we krwi metodą RT-PCR. Przeciwciała w krwi osoby zakażonej pojawiają się już 4 dni po infekcji i pozostają wykrywalne nawet po 12 miesiącach [13,33]. Jednak wykazują reakcje krzyżowe z przeciwciałami wytworzonymi przeciwko innym wirusom z grupy *Flaviviridae* [21,62]. Bardziej swoiste badanie metodą RT-PCR umożliwia wykrycie wirusa we krwi w pierwszych 14 dniach od pojawienia się objawów. Według wytycznych WHO badanie RT-PCR powinno być wykonywane do 7 dni od wystąpienia objawów, natomiast badanie

serologiczne od 7 dnia i później [24]. W Polsce badanie serologiczne można wykonać w Narodowym Instytucie Zdrowia Publicznego – PZH [33]. Specjalną uwagę należy zwrócić na pacjentki ciężarne, które podróżowały do krajów endemicznego występowania wirusa Zika. Zaleca się wykonanie dwóch testów serologicznych u każdej, nawet asymptomatycznej ciężarnej, 2 i 12 tygodni po powrocie z podróży [35]. Leczenie infekcji wirusem Zika jest wyłącznie objawowe. Nie zaleca się podawania niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz aspiryny, ze względu na ryzyko krwotoku w wypadku infekcji innym wirusem z rodziny *Flaviviridae* [62]. W związku z różnymi drogami zakażenia, działania mające na celu profilaktykę zachorowań powinny być prowadzone wielokierunkowo. Pierwszym elementem walki z epidemią gorączki Zika jest zwalczanie komarów w rejonach endemicznych oraz stosowanie przez ludzi przebywających w rejonie występowania Zika odpowiednich repelentów oraz środków ochrony osobistej przed ukłuciami [3]. Dokładne wytyczne postępowania podczas podróży w rejonie endemiczne oraz ich aktualny wykaz znajdują się na stronach internetowych WHO oraz CDC. W ramach zapobiegania transmisji wirusa drogą seksualną, osobom powracającym z rejonów występowania Zika zaleca się abstynencję seksualną lub stałe stosowanie prezerwatyw co najmniej przez 6 miesięcy [38,51]. Obecnie nie ma skutecznej szczepionki przeciwko wirusowi Zika. Trwają zaawansowane prace nad szczepionką, które już w 2016 r. weszły w I fazę badań klinicznych [45]. Jednak problemem są zakażenia wirusem Zika na obszarach będących endemicznym rejonem występowania dengi. Niedawne badania wskazują istnienie serologicznej reakcji krzyżowej między tymi wirusami, prawie 9% przeciwciał monoklonalnych przeciwko dendze neutralizuje infekcję wirusem Zika, jednak większość z nich, prowadzi do zaleźnego od przeciwciał wzmocnienia infekcji ZIKV (ADE, antibody-dependent enhancement) [12,44]. Problem dotyczy zwłaszcza Brazylii, Meksyku i Filipin, gdzie dostępna jest szczepionka Dengvaxia.

WIRUS DENGİ

Denga jest najczęstszą na świecie infekcją przenoszoną przez owady w Azji Południowo-Wschodniej [54]. Według Światowej Organizacji Zdrowia rocznie na całym świecie odnotowywanych jest 50-100 mln przypadków zakażeń wirusem dengi [54]. Endemicznie występuje w ponad 100 krajach świata – w gorącej strefie klimatycznej Azji Południowo-Wschodniej, Afryki Subsaharyjskiej, Ameryki Środkowej i Południowej oraz na wyspach Oceanii [20]. Epidemia dotarła również do Europy – w 2012 r. odnotowano ją na portugalskiej wyspie Maderze, wcześniej zaś, w 2010 r. odnotowano pojedyncze przypadki dengi we Francji i w Chorwacji. Pierwsze wiarygodne opisy wirusa dengi pochodzą z 1779 r., a wirusową etiologię i transmisję choroby wyjaśniono na początku XX w. Denga stała się problemem globalnym od czasów II wojny światowej [30]. Zapadalność na dengę wzrosła 30 razy między 1960 i 2010 r. Tłumaczy się to rozwojem urbanizacji, wzrostem liczebności populacji, upowszechnieniem podróży między-

narodowych i globalnego ocieplenia. Istnieją cztery typy serologiczne wirusa, co ma znaczenie dla przebiegu choroby. Gorączkę krwotoczną denga wywołuje tylko serotyp 3 i 4. Wektorem zakażenia jest komar *Aedes aegypti*, rzadziej zaś *Aedes albopictus* oraz *Aedes scutellaris* [37]. Okres wylęgania trwa 3-14 dni, w 80% przypadków zakażenie przebiega bezobjawowo. Wyróżnia się 3 główne postaci kliniczne choroby: klasyczna charakteryzuje się gorączką, dreszczami, bólami głowy, stawowo-mięśniowymi, często towarzyszą im objawy żołądkowo-jelitowe oraz wysypka plamista. Objawy utrzymują się kilka dni, po czym następuje pełne wyzdrowienie [37]. Drugą postacią jest gorączka denga, charakteryzuje się ostrym początkiem z wysoką temperaturą, bólami głowy, bolesnością gałek ocznych, powiększeniem węzłów chłonnych oraz bólami kostno-stawowymi (zwłaszcza stawów kolanowych). Gorączka trwa 2-7 dni, w jej przebiegu może dojść do 12-24-godzinnej remisji, po której następuje drugi okres gorączkowy, któremu może towarzyszyć wysypka plamisto-grudkowa. Wysypka ustępuje po 2-3 dniach, pozostawiając przebarwienia lub złuszczenie naskórka [19]. Najcięższą postacią choroby jest gorączka krwotoczna denga, która charakteryzuje się wysoką śmiertelnością. Przebiega dwuetapowo, początkowa faza przypomina postać klasyczną. W 2-3 dobie dołączają bóle brzucha, powiększenie wątroby i objawy skazy krwotocznej. Wybroczyny i podbiegnięcia krwawe pojawiają się na kończynach, okolicy łędźwiowo-krzyżowej i na twarzy. W 4-5 dniu występują krwawienia do jam ciała z objawami wstrząsu i utratą przytomności [37]. Do wystąpienia gorączki krwotocznej denga konieczne jest przechorowanie w przeszłości dengi wywołanej innym serotypem wirusa. Leczenie, podobnie jak w pozostałych opisanych chorobach, jest objawowe. Typowy obraz kliniczny na terenach endemicznego występowania choroby nie sprawia problemów diagnostycznych. Przypadki niecharakterystyczne mogą stwarzać trudności diagnostyczne. Decydujące jest wówczas wyizolowanie wirusa oraz wykazanie wzrostu miana swoistych przeciwciał. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się: trombocytopenię, leukopenię, wydłużony APTT i czas protrombinowy, podwyższoną aktywność aminotransferaz oraz kwasice metaboliczną. Sposobem na uniknięcie choroby jest zabezpieczenie przed ukłuciami komarów, w tym celu można stosować środki odstraszające komary (repelenty), odzież osłaniającą części ciała narażone na ukłucia komarów (długie rękawy i nogawki) oraz siatki na owady lub moskitiery zabezpieczające przed dostaniem się wektora do pomieszczeń. Ponadto dostępna jest szczepionka Dengvaxia.

WIRUS ŻÓLTEJ GORĄCZKI

Innym wirusem z rodziny *Flaviviridae* przenoszonym przez komary jest wirus żółtej gorączki. Żółta gorączka należy do grupy wirusowych gorączek krwotocznych. Po ukłuciu przez komara z grupy *Aedes* lub *Haemagogus*, okres wylęgania choroby wynosi 3-6 dni [61]. Większość osób zakażonych wirusem nie ma żadnych objawów lub jedynie łagodne, nieswoiste, takie jak gorączka,

bóle mięśniowe, bóle głowy, utrata apetytu oraz nudności i wymioty [61]. Objawy ustępują przeważnie po trzech, czterech dniach. Jednak u około 15% chorych po okresie remisji trwającym od kilku godzin do kilku dni rozwija się toksyczna faza choroby z szybko narastającą żółtaczką, z towarzyszącymi bólami brzucha, wymiotami oraz objawami skazy krwotocznej. U pacjentów tych dochodzi do niewydolności wielonarządowej z upośledzoną funkcją wątroby, nerek oraz OUN, prowadzącą do śpiączki [10,61]. Śmiertelność wśród tej grupy pacjentów sięga 80% [27]. Trzydzieści cztery kraje w Afryce oraz trzynaście krajów w Ameryce Południowej i Środkowej to endemiczne rejony występowania żółtej gorączki [53]. Począwszy od lat dziewięćdziesiątych ub. w. znacznie wzrasta odsetek osób zaszczepionych w afrykańskich krajach dużego ryzyka wystąpienia epidemii żółtej gorączki. Wynikiem tego skoordynowanego działania pod egidą WHO jest spadek zachorowalności na żółtą gorączkę w ostatnich latach [58]. Ostatnia epidemia w Afryce wystąpiła w pierwszej połowie 2016 r. Pierwotne ognisko zlokalizowano w Angoli, aczkolwiek zachorowania notowano również w sąsiedniej Demokratycznej Republice Kongo oraz Republice Kongo. Dzięki szybkiej reakcji WHO i wsparciu udzielonemu rządowi zagrożonych państw udało się dostarczyć 14 mln dawek szczepionki, co pozwoliło ograniczyć zasięg epidemii [60]. Najnowsze doniesienia ze stycznia 2017 r. wskazują na wybuch epidemii żółtej gorączki w niektórych prowincjach w Brazylii [56]. Mimo szerokiego dostępu do szczepionek zapobiegających infekcji wirusem żółtej gorączki dostępnych od 1938 r., choroba jest nadal poważnym zagrożeniem epidemiologicznym na świecie [34]. W samej Afryce w 2013 r. wystąpiło 84-170 tys. przypadków ciężkiej postaci tej choroby, a 29-60 tys. osób zmarło z powodu powikłań [55]. Choć niedokładne, dane te wskazują skalę problemu z jakim zmierzyć się musi społeczność międzynarodowa zrzeszona w ramach WHO. Owocem starań WHO o poprawienie sytuacji epidemiologicznej było wydanie w 2005 r. Międzynarodowych Przepisów Zdrowotnych (IHR – International Health Regulations). Szczepienie przeciwko żółtej gorączce jest jedynym szczepieniem, które zostało objęte regulacjami w ramach IHR. Jest obowiązkowe dla wszystkich osób podróżujących do krajów endemicznego występowania wirusa. Według listy z 14 lutego 2017 r. przedstawionej przez WHO szczepienia wszystkich podróżnych przybywających do danego kraju obowiązują jedynie w 15 krajach afrykańskich. Mimo to, należy pamiętać, że ryzyko zakażenia wirusem istnieje również w innych krajach Afryki oraz Ameryki Południowej [53]. W związku z tym, szczepienie jest zalecane wszystkim podróżnym powyżej 9 miesięcy życia udającym się w rejony zagrożone żółtą gorączką zgodnie z aktualnymi doniesieniami o zagrożeniu w poszczególnych krajach [52]. Zalecana i zaakceptowana przez WHO szczepionka przeciwko żółtej gorączce to szczepionka żywa atenuowana. W Polsce taką akceptację ma jedynie szczepionka, zawierająca atenuowane wirusy z hodowli na zarodkach kurzych. Szczepienie podstawowe obejmuje podanie jednej dawki [43,57]. Pacjent otrzymuje międzynarodowe świadectwo

szczepienia ważne po 10 dniach od podania szczepionki, ważne do końca życia [1]. Bezwzględny przeciwwskazaniem do otrzymania szczepienia jest m.in.: wiek poniżej 6 miesiąca życia, terapia lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi, objawowe zakażenie wirusem HIV lub bezobjawowe z liczbą limfocytów T CD4 poniżej 200 kom/μl. Do okoliczności wymagających zachowania szczególnej ostrożności przy szczepieniu zaliczane są: wiek między 6 a 9 miesiącem życia i powyżej 60 roku życia oraz bezobjawowe zakażenie HIV [43]. Mimo iż szczepionka jest uważana za bardzo bezpieczną, możliwe jest wystąpienie w wymienionych grupach ryzyka objawów niepożądanych, takich jak związana ze szczepieniem choroba wiscerotropowa i neurotropowa (yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease – YEL-AVD, yellow fever vaccine-associated neurotropic disease – YEL-AND) [4]. Rozpoznanie żółtej gorączki powinno być stawiane na podstawie objawów klinicznych pacjenta, dobrze zebranego wywiadu na temat odbytych podróży do rejonów endemicznego występowania wirusa, analizy historii szczepień oraz odpowiednio dobranych badań diagnostycznych. W 2010 r. ukazały się ogólnosiłowe wytyczne dotyczące diagnostyki żółtej gorączki [48]. Podstawowe testy diagnostyczne to badanie na obecność swoistych przeciwciał klasy IgM metodą ELISA oraz poszukiwanie genomu wirusa we krwi metodą RT-PCR. W celu zbadania poziomu przeciwciał krew powinna być pobrana przynajmniej po trzech dniach od wystąpienia objawów, natomiast badanie RT-PCR jest diagnostycznie skuteczne, jeśli krew pobrano do dziesięciu dni od wystąpienia pierwszych objawów. Podwyższone miano przeciwciał może być spowodowane również infekcją innym wirusami z rodziny *Flaviviridae*. Z tego powodu zaleca się dodatkowe oznaczanie przeciwciał swoistych dla wirusa dengi, wirusa gorączki Zachodniego Nilu oraz wirusa Zika w celach wykonania diagnostyki różnicowej. Zarówno najbliższym jak i jednocześnie referencyjnym laboratorium w Europie które zajmuje się diagnostyką żółtej gorączki jest Instytut im. Roberta Kocha w Berlinie [59]. Leczenie chorych ogranicza się do leczenia objawowego, które dobrze prowadzone zwiększa wskaźniki przeżywalności. Zalicza się do niego nawadnianie pacjenta, obniżanie temperatury ciała oraz leczenie niewydolności wątroby i nerek [55]. Terapia wspomagająca obejmująca podanie interferonu alfa w pierwszej dobie od wystąpienia objawów wydaje się obiecująca, lecz nie należy do standardowego postępowania [28].

WIRUS ZACHODNIEGO NILU

Innym wirusem z rodziny *Flaviviridae* jest wirus Zachodniego Nilu (wirus WN). Gorączka Zachodniego Nilu występuje w krajach Afryki Północnej i Środkowej w dorzeczu Nilu, na Bliskim Wschodzie, w Europie Wschodniej i w Azji Zachodniej. Na przełomie XX i XXI w. liczne zachorowania odnotowano w Ameryce Północnej. Rezerwuarem zakażenia są ptaki, a wektorem komary, głównie z rodzajów *Culex* i *Aedes* [23]. W Polsce pierwsze doniesienia na temat wirusa WN pochodzą

z 1995-1996 r., kiedy to stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko WNV u wróbli [29]. Na podstawie badań przeprowadzonych w Polsce w 2015 r., obejmujących 474 dzikich ptaków, 378 koni oraz 42 pacjentów z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, wykryto przeciwciała w 63 (13,29%) spośród 474 próbek surowicy dzikich ptaków oraz w jednej (0,26%) z 378 próbek surowicy koni [29]. Czternaście (33,33%) z 42 surowic pacjentów było pozytywnych; jeden wynik pozostawał wątpliwy. Pozytywne wyniki serologiczne u ludzi, ptaków oraz koni wskazują, że wirus WN może być ściśle powiązany z ekosystemem w Polsce [29]. Od czasu wykrycia wirusa WN, rzadkie ogniska choroby u ludzi w większości przypadków przebiegały bezobjawowo. Jednak od połowy lat 90 ub. w., ogniska zakażenia wirusem WN wiązały się z ciężkimi chorobami neurologicznymi: zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, mózgu oraz rdzenia kręgowego, odnotowywanymi w Algierii (1994 r., 1997 r.), Tunezji (1997 r.), Rumunii (1996 r.), Rosji (1999, 2007, 2010 r.), Izraelu (2000 r.), Stanach Zjednoczonych (1999, 2002-2013 r.), Sudanie (2002 r.), Kanadzie (2002 r., 2003 r., 2007 r.), w Grecji (2010 r.) i w Indiach (2011 r.) [23]. W każdym z tych ognisk, śmiertelność wśród chorych na zapalenie opon mózgowych i mózgu wynosiła około 10% i częściej dotyczyły pacjentów w podeszłym wieku [2,7,9,15,39,46]. Wyłęganie choroby trwa 2-14 dni; w łagodnej postaci występują: gorączka, bóle głowy, bóle mięśni. W przebiegu ciężkim objawy są nasilone, mogą się pojawić także nudności, wymioty, osłabienie mięśni, trudności w przełykaniu, zaburzenia koordynacji, utrudnienia w chodzeniu, zaburzenia świadomości. U osób z upośledzeniem odporności może dojść do zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub porażenia wiotkiego [49]. Chorobę podejrzewa się na podstawie wywiadu (pobyt w rejonach endemicznych choroby) i obrazu klinicznego. Rozpoznanie potwierdza się przez wykrycie przeciwciał IgM i/lub IgG swoistych dla gorączki Zachodniego Nilu, w surowicy lub w płynie mózgowo-rdzeniowym do 8 dni od wystąpienia objawów choroby (test MAC-ELISA). W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdza się pleocytozę z dominacją limfocytów [23]. Leczenie chorych jest objawowe, nie ma szczepionki przeciw gorączce Zachodniego Nilu. Profilaktyka polega na unikaniu ukłuć komarów przez stosowanie moskitier i repelentów.

WIRUS USUTU

Wirusem z rodziny *Flaviviridae* przenoszonym przez komary jest wirus Usutu (USUV). Po raz pierwszy został wyizolowany w 1959 r. w RPA z komara (*Culex neavei*), w następnych latach inne szczepy wykryto u różnych gatunków ptaków i komarów w Afryce [18]. W 2001 r. zanotowano wzrost liczby dzikich ptaków padających z powodu zakażenia USUV w Austrii, a od 2005/2006 na Węgrzech, w Szwajcarii i we Włoszech, w 2016 r. w Belgii i Holandii [29,30]. Pierwszy przypadek zakażenia USUV u ludzi, przebiegający z wysypką i gorączką, potwierdzono w 1981 r. w Republice Środkowej Afryki, w Europie – we Włoszech w 2009 r. W 2012 r. w Niem-

czech stwierdzono obecność przeciwciał przeciw/USUV u jednego z 4200 badanych ludzi, a w 2013 r. w Chorwacji opisano 3 pacjentów z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wywołane przez USUV [30]. USUV to przykład wirusa, który stał się nowym patogenem ludzi. Nie można przewidzieć rozprzestrzeniania się wirusa oraz jego chorobotwórczości u ludzi.

WIRUS POWASSAN

W ostatnich latach zaobserwowano również wzrost zakażeń flawiwirusami przenoszonymi przez kleszcze. Jest to związane m.in. ze zmianami klimatycznymi i większą przeżywalnością kleszczy. W ciągu ostatnich 10 lat w Stanach Zjednoczonych odnotowano prawie 75 przypadków zakażenia wirusem Powassan [40]. Wirus Powassan po raz pierwszy został wyizolowany w 1958 r. z mózgu 5-letniego chłopca, zmarłego na zapalenie mózgu [26]. Jego nazwa pochodzi od kanadyjskiej miejscowości Powassan, leżącej w prowincji Ontario, gdzie zamieszkiwał pierwszy opisany chory. Zakażenia tym wirusem odnotowano w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i w Rosji. W większości przypadków infekcja przebiega bezobjawowo. Jednak u części zakażonych może dojść do zajęcia ośrodkowego układu nerwowego, powodującego zapalenie mózgu i/lub zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. U prawie połowy pacjentów pozostają trwałe objawy neurologiczne, takie jak nawracające bóle głowy, zanik mięśni czy też problemy z pamięcią [40]. Śmiertelność z powodu zapalenia mózgu wywołanego przez wirusa Powassan wynosi 10%. Nie istnieje szczepionka zapobiegająca chorobie.

WIRUS KLESZCZOWEGO ZAPALENIA MÓZGU

Innym wirusem z rodziny *Flaviviridae* jest wirus kleszczowego zapalenia mózgu, wywołujący odkleszczowe zapalenie mózgu. Zakażenie przenoszone jest podczas ukłucia przez kleszcze *Ixodes*. Znane są trzy podtypy wirusa: europejski, syberyjski i dalekowschodni, wszystkie podtypy są blisko spokrewnione. Europejski podtyp wirusa jest głównie przenoszony przez kleszcze pospolite *Ixodes ricinus*, podczas gdy podtyp syberyjski i dalekowschodni przez kleszcze *Ixodes persulcatus* [47]. Innym sposobem zakażenia, choć znacznie rzadziej występującym, jest zakażenie drogą pokarmową po spożyciu niepasteryzowanego mleka koziego, owczego lub krowiego. Odkleszczowe zapalenie mózgu występuje w Europie Środkowej i Wschodniej oraz w Azji (Rosja, Mongolia, Chiny, Japonia, Korea Południowa) [23]. Najwięcej zachorowań w Europie rejestruje się w Austrii, Czechach i południowych Niemczech, przy czym liczba zachorowań w Austrii w ostatnich latach uległa znacznemu obniżeniu ze względu na masowe szczepienia przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu (około 80% mieszkańców zostało zaszczepionych) [17]. W Polsce rejonami endemicznymi choroby są województwa podlaskie i warmińsko-mazurskie. Zwykle wzrost liczby zachorowań obserwuje się po łagodnych zimach, co jest następstwem większej przeżywalności kleszczy. Zakaże-

nia u ludzi występują od kwietnia do listopada, z dwoma szczytami zachorowań: wiosennym (czerwiec, lipiec) i jesiennym (wrzesień, październik). Typowymi miejscami ukłuć kleszczy są odkryte części ciała – zwłaszcza głowa, szyja, kończyny. Choroba może mieć przebieg łagodny, skąpoobjawowy i wówczas o jej przebiegu może świadczyć obecność swoistych przeciwciał we krwi pacjenta lub może przebiegać z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego. Pierwsza faza choroby występuje zwykle po 1-2 tygodniach od ukłucia przez zainfekowanego kleszcza. Początkowo pojawiają się objawy grypopodobne, które utrzymują się około tygodnia. Druga faza choroby przebiega z gorączką, bólami głowy, nudnościami, wymiotami, utratą przytomności i innymi objawami zapalenia mózgu i/lub opon mózgowo-rdzeniowych (objawy mózgowe, mózdzkowe, rdzeniowe) [23,47]. U części pacjentów mogą się utrzymywać przez wiele miesięcy powikłania pod postacią niedowładów, zaników mięśniowych, przewlekłego bólu głowy czy też stanów depresyjnych. Rozpoznanie choroby opiera się na podstawie obrazu klinicznego pacjenta oraz badań serologicznych. Profilaktyka choroby polega na ochronie ciała przed kleszczami podczas przebywania w rejonach endemicznych przez noszenie odzieży z długimi rękawami i nogawkami oraz nakrycia głowy; stosowaniu repelentów oraz mechanicznym usuwaniu kleszczy. Ważnym sposobem zapobiegania odkleszczowemu zapaleniu mózgu jest szczepienie. Dwie początkowe dawki szczepionki podaje się w odstępie 4-12 tygodni, a dawkę trzecią 9-12 miesięcy po drugiej. Dawkę przypominającą podaje się po 3 latach [23].

PODSUMOWANIE

Opisane przykłady wskazują, iż *Flaviviridae* tworzą niejednorodną grupę wirusów, stanowiącą istotny problem zdrowia publicznego na świecie. Chociaż opisane wirusy są już dobrze poznane nadal są nieprzewidywalne pod względem: nasilenia wywoływanych objawów klinicznych oraz nietypowego ich przebiegu, nowych sposobów transmisji wirusów, zdolności do długotrwałego przetrwania w różnych warunkach klimatycznych, a także powstawania nowych gatunków, będących potencjalnym źródłem nowych patogenów dla ludzi. Pojawianie się nieznanych dotąd chorób zakaźnych nie jest nowym zjawiskiem, jednak w ostatnich dekadach zwraca uwagę tempo, w jakim pojawiają się nowe infekcje. Ponadto zmiany klimatyczne, urbanizacja i rozwój turystyki stworzyły możliwości rozprzestrzeniania się wirusów w nowych populacjach. Patogeny, które do tej pory opisywano tylko w Azji czy też w Afryce, coraz częściej pojawiają się także na terenie Europy. *Flaviviridae* tworzą bardzo liczną rodzinę wirusów, jednak spośród opisanych ponad 100 gatunków, jedynie część jest chorobotwórcza dla ludzi. Należy również wymienić wirusy, w przypadku których odnotowywano do tej pory nieznaczne zachorowania. Nie można wykluczyć, że część osób, które uległy zakażeniu nie została zdiagnozowana. Wirusy te mogą zagrażać osobom zamieszkującym rejonu ich występowania (m.in. Afryka, Australia, Ame-

ryka Południowa, Bliski Wschód) lub turystom. Przebieg zakażeń może być bezobjawowy i wówczas stwierdza się jedynie obecność swoistych przeciwciał bądź też mogą pojawiać się łagodne objawy grypopodobne z bólami stawów, gorączka krwotoczna lub obawy neurologiczne z zapaleniem mózgu i rdzenia (Alkhurma hemorrhagic fever virus (AHFV), Louping Ill virus (LIV), Bussuquara virus (BSQV), Koutango virus (KOUV), Kokobera virus (KOKV), Ilheus virus (ILHV), Ntaya virus (NTAV), Spondweni virus (SPOV), Banzi virus (BANV), Wesselsbron virus (WESSV)). Opisano również zachorowania, które doprowadziły do zgonu. Należy również zwrócić uwagę na wirusy zwierzęce. Wśród opisywanych w literaturze flawiwirusów, będących patogenami zwierząt, występu-

jących na terenie Australii, Afryki, Ameryki Południowej oraz na Bliskim Wschodzie należy wymienić m.in.: Gadgets Gully virus (GGYV), Kadam virus (KADV), Israel turkey meningoencephalomyelitis virus (ITV), Royal Farm virus (RFV), Yaounde virus (YOAV), Kautango virus (KOUV), Cacipacore virus (CPCV), Aroa virus (AROAV). Do tej pory nie odnotowano zakażeń tymi wirusami u ludzi [22]. Jednak warto zwrócić uwagę, że większość ludzkich patogenów pochodzi od zwierząt, stąd też nie można wykluczyć, iż wymienione wyżej wirusy, mogą stanowić potencjalne źródło nowych patogenów chorobotwórczych dla ludzi. Jednak przywydywanie tempa ewolucji wirusów oraz przekroczenia bariery gatunkowej jest trudne.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Amendment to International Health Regulations (2005), Annex 7 (yellow fever) <http://www.who.int/ith/annex7-ih.pdf> (23.04.2017)
- [2] Anukumar B., Sapkal G.N., Tandale B.V., Balasubramanian R., Gangale D.: West Nile encephalitis outbreak in Kerala, India, 2011. *J. Clin. Virol.*, 2014; 61: 152-155
- [3] Avoid bug bites. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/avoid-bug-bites> (01.03.2017)
- [4] Barrett A.D., Teuwen D.E.: Yellow fever vaccine – how does it work and why do rare cases of serious adverse events take place? *Curr. Opin. Immunol.*, 2009; 21: 308-313
- [5] Besnard M., Lastere S., Teissier A., Cao-Lormeau V., Musso D.: Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro. Surveill.*, 2014; 19: 20751
- [6] Cao-Lormeau V.M., Blake A., Mons S., Lastere S., Roche C., Vanhomwegen J., Dub T., Baudouin L., Teissier A., Larre P., Vial A.L., Decam C., Choumet V., Halstead S.K., Willison H.J. i wsp.: Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet*, 2016; 387: 1531-1539
- [7] Chowers M.Y., Lang R., Nassar F., Ben-David D., Giladi M., Rubinshtein E., Itzhaki A., Mishal J., Siegman-Igra Y., Kitzes R., Pick N., Landau Z., Wolf D., Bin H., Mendelson E., Pitlik S.D., Weinberger M.: Clinical characteristics of the West Nile fever outbreak, Israel 2000. *Emerg. Infect. Dis.*, 2001; 7: 675-678
- [8] Daep C.A., Muñoz-Jordán J.L., Eugenin E.A.: Flaviviruses, an expanding threat in public health: focus on dengue, West Nile, and Japanese encephalitis virus. *J. Neurovirol.*, 2014; 20: 539-560
- [9] Danis K., Papa A., Papanikolaou E., Dougas G., Terzaki I., Baka A., Vriani G., Kapsimali V., Tsakris A., Kansouzidou A., Tsiodras S., Vakalis N., Bonovas S., Kremastinou J.: Ongoing outbreak of West Nile virus infection in humans, Greece, July to August 2011. *Euro. Surveill.*, 2011; 16: 19951
- [10] Dąbrowska M.M., Flisiak R.: Skuteczność i bezpieczeństwo szczepienia przeciw żółtej gorączce osób wyjeżdżających na tereny endemiczne. *Przegl. Epidemiol.*, 2010; 64: 319-322
- [11] de Paula Freitas B., de Oliveira Dias J.R., Prazeres J., Sacramento G.A., Ko A.I., Maia M., Belfort R.Jr.: Ocular findings in infants with microcephaly associated with presumed Zika virus congenital infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol.*, 2016; 134: 529-535
- [12] Dejnirattisai W., Supasa P., Wongwiwat W., Rouvinski A., Barba-Spaeth G., Duangchinda T., Sakuntabhai A., Cao-Lormeau V.M., Malasit P., Rey F.A., Mongkolsapaya J., Screaton G.R.: Dengue virus sero-cross-reactivity drives antibody-dependent enhancement of infection with Zika virus. *Nat. Immunol.*, 2016; 17: 1102-1108
- [13] Diagnostic Tests for Zika Virus. <https://www.cdc.gov/zika/hc-providers/types-of-tests.html> (23.04.2017)
- [14] Dirlikov E.: Guillain-Barré syndrome during ongoing Zika virus transmission – Puerto Rico, January 1-July 31, 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2016; 65: 910-914
- [15] Drebot M.A., Lindsay R., Barker I.K., Buck P.A., Fearon M., Hunter F., Sockett P., Artsob H.: West Nile virus surveillance and diagnostics: a Canadian perspective. *Can. J. Infect. Dis.*, 2003; 14: 105-114
- [16] Faria N.R., da Silva Azevedo R.D., Kraemer M.U., Souza R., Cunha M.S., Hill S.C., Théze J., Bonsall M.B., Bowden T.A., Rissanen I., Rocco I.M., Nogueira J.S., Maeda A.Y., Vasani F.G., Macedo F.L. i wsp.: Zika virus in the Americas: early epidemiological and genetic findings. *Science*, 2016; 352: 345-349
- [17] Flisiak R.: Odkleszczowe zapalenie mózgu. <http://pediatria.mp.pl/choroby/chorobyzakazne/66751,odkleszczowe-zapalenie-mozgu> (23.04.2017)
- [18] Garigliany M., Linden A., Gilliau G., Levy E., Sarlet M., Franssen M., Benzarti E., Derouaux A., Francis F., Desmecht D.: Usutu virus, Belgium, 2016. *Infect. Genet. Evol.*, 2017; 48: 116-119
- [19] Gubler D.J.: Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1998; 11: 480-496
- [20] Guzman M.G., Halstead S.B., Artsob H., Buchy P., Farrar J., Gubler D.J., Hunsperger E., Kroeger A., Margolis H.S., Martínez E., Nathan M.B., Pelegrino J.L., Simmons C., Yoksan S., Peeling R.W.: Dengue: a continuing global threat. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2010; 8: S7-S16
- [21] Huang Y.J., Higgs S., Horne K.M., Vanlandingham D.L.: Flavivirus-mosquito interactions. *Viruses*, 2014; 6: 4703-4730
- [22] Kaslow R.A., Stanberry L.R., Le Duc J.W.: *Viral Infections of Humans. Epidemiology and Control*. Springer, Berlin 2014: 383-415
- [23] Korzeniewski K.: *Medycyna podróży*. Wyd. PZWL, Warszawa 2016: 133-134, 154, 156
- [24] Laboratory testing for Zika virus infection. <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/laboratory-testing/en/> (23.04.2017)
- [25] Malone R.W., Homan J., Callahan M.V., Glasspool-Malone J., Damodaran L., Schneider Ade B., Zimler R., Talton J., Cobb R.R., Ruzic I., Smith-Gagen J., Janies D., Wilson J., Zika Response Working Group.: Zika virus: medical countermeasure development challenges. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2016; 10: e0004530
- [26] McLean D.M., Donohue W.L.: Powassan virus: isolation of virus from a fatal case of encephalitis. *Can. Med. Assoc. J.*, 1959; 80: 708-711
- [27] Monath T.P.: Yellow fever as an endemic/epidemic disease and priorities for vaccination. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2006; 99: 341-347

- [28] Monath T.P.: Treatment of yellow fever. *Antiviral Res.*, 2008; 78: 116-124
- [29] Moniuszko-Malinowska A., Czupryna P., Dunaj J., Zajkowska J., Siemieniako A., Pancewicz S.: Zakażenia wirusem Zachodniego Nilu i Usutu – zagrożenie występowaniem w Polsce. *Przegl. Epidemiol.*, 2016; 70: 99-102
- [30] Murray N.E., Quam M.B., Wilder-Smith A.: Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. *Clin. Epidemiol.*, 2013; 5: 299-309
- [31] Musso D., Nhan T., Robin E., Roche C., Bierlaire D., Zisou K., Shan Yan A., Cao-Lormeau V.M., Brout J.: Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro. Surveill.*, 2014; 19: 20761
- [32] Musso D., Roche C., Robin E., Nhan T., Teissier A., Cao-Lormeau V.M.: Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg. Infect. Dis.*, 2015; 21: 359-361
- [33] Najważniejsze informacje na temat wirusa Zika <http://www.pzh.gov.pl/zika/> (23.04.2017)
- [34] Norrby E.: Yellow fever and Max Theiler: the only Nobel Prize for a virus vaccine. *J. Exp. Med.*, 2007; 204: 2779-2784
- [35] Oduyebo T., Petersen E.E., Rasmussen S.A., Mead P.S., Meaney-Delman D., Renquist C.M., Ellington S.R., Fischer M., Staples J.E., Powers A.M., Villanueva J., Galang R.R., Dieke A., Muñoz J.L., Honein M.A. i wsp.: Update: interim guidelines for health care providers caring for pregnant women and women of reproductive age with possible Zika virus exposure-United States, 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2016; 65: 122-127
- [36] Oldstone M.B.: Viruses, plagues, and history: past, present and future. Oxford University Press, 2009
- [37] Olszyńska-Krowicka M.: Denga jako gorączka krwotoczna. *Przegl. Epidemiol.* 2011; 65: 567-569
- [38] Petersen E., Meaney-Delman D., Neblett-Fanfair R., Havers F., Oduyebo T., Hills S.L., Rabe I.B., Lambert A., Abercrombie J., Martin S.W., Gould C.V., Oussayef N., Polen K.N., Kuehnert M.J., Pillai S.K.: Update: interim guidance for preconception counseling and prevention of sexual transmission of Zika virus for persons with possible Zika virus exposure – United States, September 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2016; 65: 1077-1081
- [39] Platonov A.E., Shipulin G.A., Shipulina O.Y., Tyutyunnik E.N., Frolochkina T.I., Lanciotti R.S., Yazyshina S., Platonova O.V., Obukhov I.L., Zhukov A.N., Vengerov Y.Y., Pokrovskii V.I.: Outbreak of West Nile virus infection, Volgograd Region, Russia, 1999. *Emerg. Infect. Dis.*, 2001; 7: 128-132
- [40] Powassan virus. Statistics & Maps. <https://www.cdc.gov/powassan/statistics.html> (23.04.2017)
- [41] Rasmussen S.A., Jamieson D.J., Honein M.A., Petersen L.R.: Zika virus and birth defects – reviewing the evidence for causality. *N. Engl. J. Med.*, 2016; 374: 1981-1987
- [42] Sarno M., Sacramento G.A., Khouri R., do Rosário M., Costa F., Archanjo G., Santos L.A., Nery N.Jr., Vasilakis N., Ko A.I., de Almeida A.R.: Zika virus infection and stillbirths: a case of hydrops fetalis, hydranencephaly and fetal demise. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2016; 10: e0004517
- [43] Stamaril. Charakterystyka produktu leczniczego. <http://www.prophmed.com.pl/pliki/stamaril.pdf> (23.04.2017)
- [44] Stettler K., Beltramello M., Espinosa D.A., Graham V., Cassotta A., Bianchi S., Vanzetta F., Minola A., Jaconi S., Mele F., Foglierini M., Pedotti M., Simonelli L., Dowall S., Atkinson B.: Specificity, cross-reactivity and function of antibodies elicited by Zika virus infection. *Science*, 2016; 353: 823-826
- [45] Thomas S.J., L’Azou M., Barrett A.D., Jackson N.A.: Fast-track Zika vaccine development – is it possible? *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 1212-1216
- [46] Tsai T.F., Popovici F., Cernescu C., Campbell G.L., Nedelcu N.I.: West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. *Lancet*, 1998; 352: 767-771
- [47] Vilibić-Čavlek T., Barbić L., Pandak N., Pem-Novosel I., Stevanović V., Kaić B., Mlinarić-Galinović G.: Tick-borne encephalitis virus: epidemiological and clinical picture, diagnosis and prevention. *Acta Med. Croatica*, 2014; 68: 393-404
- [48] Weekly Epidemiological Record, 2010, no. 47. <http://www.who.int/wer/2010/wer8547.pdf> (23.04.2017)
- [49] West Nile virus. Symptoms & Treatment. <https://www.cdc.gov/westnile/symptoms/index.html> (23.04.2017)
- [50] Westaway E.G., Brinton M.A., Gaidamovich S.Y., Horzinek M.C., Igarashi A., Kääriäinen L., Lvov D.K., Porterfield J.S., Russell P.K., Trent D.W.: Flaviviridae. *Intervirology*, 1985; 24: 183-192
- [51] Wirus Zika. <http://gis.gov.pl/zdrowie/choroby-zakazne/401-wirus-zika> (23.04.2017)
- [52] World Health Organization: International travel and health. <http://apps.who.int/bookorders/MDIbookPDF/Book/18000079.pdf> (21.01.2018)
- [53] World Health Organization: International travel and health, annex 1 – update – as of 14 February 2017. <http://www.who.int/ith/2017-ith-annex1.pdf?ua=1> (23.04.2017)
- [54] World Health Organization report. Global Strategy for dengue prevention and control, 2012–2020. <http://www.who.int/dengue-control/9789241504034/en/> (23.04.2017)
- [55] Yellow Fever. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs100/en/> (23.04.2017)
- [56] Yellow Fever – Brazil. Disease outbreak news. 27 January 2017. <http://www.who.int/csr/don/27-january-2017-yellow-fever-brazil/en/> (23.04.2017)
- [57] Yellow fever fact sheet N°100. World Health Organization. Updated May 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs100/en/> (23.04.2017)
- [58] Yellow fever global annual reported cases and YFV coverage, 1980-2015. http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/yf_coverage.jpg?ua=1 (23.04.2017)
- [59] Yellow fever laboratory diagnostic testing in Africa, Interim guidance July 2016
- [60] Yellow Fever Strategic Response Plan. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246103/1/WHO-YF-ENB-16.2-eng.pdf> (24.04.2017)
- [61] Yellow fever Symptoms and Treatment. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/yellowfever/symptoms/index.html> (23.04.2017)
- [62] Zika virus infection. Factsheet for health professionals. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/factsheet-health-professionals/Pages/factsheet_health_professionals.aspx (23.04.2017)

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.