

© Копча В. С., 2024  
УДК 616.98:578.833.28 -02-036.22-08  
DOI 10.11603/1681-2727.2024.4.15008

В. С. Копча

## ЕТІОЛОГІЧНІ, ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ГАРЯЧКИ ЗАХІДНОГО НІЛУ

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

*Вірус Західного Нілу (ВЗН) переважно інфікує комарів, птахів, коней і людей. Цей збудник може спричиняти безсимптомне інфікування або захворювання з різноманітними клінічними проявами – від легкої гарячки до смертельно небезпечних нейроінвазивних форм хвороби. Останнім часом в Європейському Союзі та сусідніх країнах зросла частота і тяжкість захворювань, зумовлених ВЗН, особливо в середземноморському регіоні. Ймовірно ця тенденція пов'язана з підвищенням як середньої температури повітря, так і кількості опадів, що є сприятливими для поширення ВЗН. Завдяки помітному та зростаючому географічному розповсюдженню переносника та високому ендемічному потенціалу ВЗН, він викликає дедалі більше побоювань для громадської охорони здоров'я.*

*Клінічний спектр симптоматичної гарячки Західного Нілу (ГЗН) у людей широкий. У близько 80 % людей інфекція перебігає безсимптомно, у 20 % виявляють неспецифічне гарячкове захворювання, ступінь тяжкості якого може варіювати від легкого до тяжкого, тоді як у невеликої групи пацієнтів (<1 %) розвивається потенційно летальне нейроінвазивне захворювання. Одужання від ГЗН може бути повільним, а рівень смертності досягає 10 %, хоча й залежить від віку та імунного стану пацієнтів.*

*Особливо непокоїть той факт, що наразі немає вакцини або специфічних протівірусних засобів для лікування таких хворих.*

**Ключові слова:** вірус Західного Нілу; молекулярна біологія; гарячка Західного Нілу; епідеміологічні особливості; клінічні прояви; діагностика; лікування.

Вірус Західного Нілу – це нейротропний вірус, що передається комарами і належить до родини *Flaviviridae*, яка включає інші патогени людини, такі як віруси денге, жовтої гарячки та японського енцефаліту.

ВЗН становить серйозну небезпеку для населення світу, оскільки географічне розширення ареалу його

членистоногих переносників спричинило драматичне багатофакторне розповсюдження інфекції, зумовленої ВЗН, серед людей, птахів і коней [1].

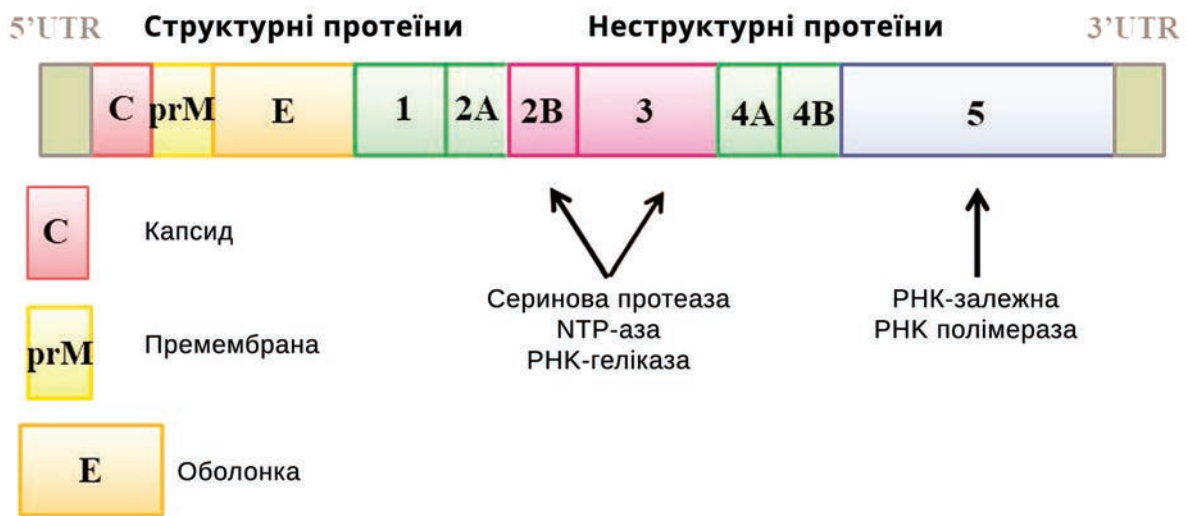
Систематичне вивчення вірусу розпочалося лише з 50-х років минулого століття в ендемічному регіоні дельти Нілу, від якого він отримав свою назву. Тоді у цій місцевості серед людей і тварин надзвичайно поширеними були виявлення ВЗН і високі показники серопревалентності, що стало важливим джерелом початкової інформації про вірус [2]. У 1957 р. в Ізраїлі, Індії та Єгипті, які вважаються ендемічними регіонами [3], стався перший спалах нейроінвазивного захворювання, зумовленого ВЗН. Пізніше, починаючи з 1990-х років, географічне поширення ВЗН включало ще й більшу частину Африки, Західну Азію, Близький Схід і деякі країни Європи [4].

Сьогодні, згідно з даними Європейського центру профілактики та контролю захворювань (ECDC), ВЗН, можливо, перебуває на новому етапі розповсюдження, порівняно з останніми роками.

### Структура віріону та геномна архітектура

ВЗН – це вірус з ікосаедричною оболонкою. Цей вірус має багатошарову організацію: зовнішній шар містить білки оболонки, тоді як серцевина нуклеокапсиду складається з геному вірусу та білка капсиду.

Геном ВЗН є одноланцюговою позитивною молекулою РНК [(+) ssRNA] приблизно 11 Kb. Цей геном включає одну відкриту рамку зчитування та дві кінцеві некодуючі ділянки на 3'- та 5'-кінцях (631 і 96 нуклеотидах, відповідно), які відповідають за утворення структур стовбурової петлі, що сприяють реплікації вірусу [5]. Геном кодує три структурні білки [капсид (С), премембрану (prM) і оболонку (Е)] і сім неструктурних білків (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) (мал. 1). Структурні білки забезпечують проникнення вірусу (Е) і злиття (prM, Е), тоді як білки NS відіграють важливу роль у реплікації вірусу та модулюють імунну відповідь хазяїна [5].



Мал. 1. Геном РНК вірусу Західного Нілу з 3'- і 5'-нетрансльованими ділянками (UTR) і вірусним поліпротеїном, що кодує структурний (капсидний, премембранний, оболонковий) і неструктурний (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) білки [6].

Капсидний білок (С) разом із вірусною РНК утворює ядро нуклеокапсиду; він також бере участь у збиранні віріону. Продукт гена prM кодує трансмембранний білок, який захищає глікопротеїни оболонки від неправильного раннього злиття з мембранами хазяїна та пізніше розщеплюється фурином і фуриноподібними протеазами в кислому транс-компаратменті Гольджі (TGN) [7].

Глікопротеїн оболонки (E) є основним визначальним фактором зовнішнього вигляду ВЗН і головним посередником як для прикріплення, так і для проникнення в клітину хазяїна. Його ектодомен складається з трьох структурних доменів: DI, DII, DIII. Центральний домен DI відповідає за структурну організацію білка E; DII сприяє злиттю мембран хазяїна та вірусу; DIII утворює складку, подібну до імуноглобуліну (Ig), і регулює зв'язування з рецептором. Будучи злитим білком класу II, його злита петля захищена кеп-білком, представленим пептидом pr [8]. Білки NS є фундаментальними регуляторами життєвого циклу ВЗН, особливо щодо реплікації вірусу та ухилення від імунітету.

ВЗН є членом серокомплексу вірусу японського енцефаліту, який має спільні перехресно нейтралізуючі антитіла з іншими вірусами, що спричиняють енцефаліт у людей, включаючи вірус японського енцефаліту, вірус енцефаліту Сент-Луїс та вірус енцефаліту Murray Valley. Крім того, ВЗН має спільні перехресно нейтралізуючі антитіла з рідкісними вірусами, або менш встановленими причинами захворювань у людей, включаючи віруси Usutu, Kokobera, Stratford, Alfuy, Koutango, Yaounde і Casipacore [9].

### Реплікація вірусу

ВЗН характеризується помітним клітинним тропізмом, хоча його схематично класифікують серед нейротропних флавівірусів. Він розмножується в різних типах клітин, починаючи з широкого спектру видів хребетних і безхребетних, включаючи птахів, земноводних, ссавців і комах. Вірус здатний інфікувати численні клітини людини, включаючи дендритні клітини (ДК), моноцити/макрофаги, В і Т-лімфоцити, ендотеліальні клітини, гепатоцити і нейрони [10].

Життєвий цикл ВЗН починається після того, як комар *Culex* проколює шкіру і вводить вірус у тканини хазяїна. На першому етапі вірус зв'язується з молекулами та рецепторами, що прикріплюються до клітинної поверхні, щоб проникнути в клітину хазяїна. Клітинними рецепторами для ВЗН є різні молекули, зокрема DC-SIGN та DC-SIGNR, манозний рецептор і глікозаміноглікани [11]. Крім того, ВЗН також зв'язується з інтегрином  $\alpha\beta 3$  через послідовність DIII RGD/RGE. Після приєднання ВЗН проникає в клітину головним чином через клатрин-опосередкований ендцитоз, що підтверджено в експериментах з антипсихотичним препаратом хлорпромазином, який використовується як інгібітор утворення ямок, вкритих клатрином [6]. Після інтерналізації в клітину хазяїна частинки ВЗН переносяться всередині ендосомальних везикул. Кислий показник рН всередині ендосом зумовлює швидкі конформаційні перебудови глікопротеїну E, що призводить до димер-тотримерного зсуву з оголенням вставленого в мембрану якоря, що спричиняє злиття ендосомальної мембрани з вірусною оболонкою [8].

Цей етап дозволяє вивільнити вірусний геном у цитоплазму клітини хазяїна, де РНК транслюється в поліпротеїн, який згодом розщеплюється NS3 та іншими протеазами з утворенням структурних (С-рМ-Е) і неструктурних білків (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) [12].

Неструктурні білки відіграють важливу роль у формуванні вірусного реплікаційного комплексу, мультибілкової структури, яка взаємодіє з мембранами хазяїна, керованими вірусом. Ці білки збираються та діють синергічно, щоб забезпечити реплікацію вірусу [9, 13]. Збирання віріонів відбувається на мембрані: спочатку білки капсиду зв'язуються та обертаються навколо реплікованої РНК, утворюючи слабо визначений нуклеокапсид. Потім нуклеокапсид покривається мембранами хазяїна, білками Е та рМ вірусу для отримання незрілих віріонів.

Незрілі частинки транспортуються шляхом секреції у TGN, де їх дозрівання регулюється фурином і фурино-подібними протеазами, які розщеплюють рМ на пептид р і зрілий білок М, що забезпечує конформаційні зміни, які сприяють злиттю білка Е. Тим часом віріони, що містяться у везикулах, транспортуються до плазматичної мембрани та вивільняються шляхом екзоцитозу [6].

#### Епідеміологія

Зберігання ВЗН у природі підтримується через ензоотичний цикл між птахами та орнітофільними комарами *Culex spp.* з випадковим залученням коней і людей, які є тупиковими хазяями [6, 14].

Основним переносником ВЗН є комарі роду *Culex* з деякими географічними відмінностями. Так, у Північній Америці, особливо в північно-центральної частині США, найважливішим переносником є *Culex pipiens pipiens*, у деяких західних регіонах домінує *Cx. tarsalis* [15]. *Cx. univittatus* є головним переносником в Африці та на Близькому Сході [16]; *Cx. quinquefasciatus*, *Cx. tritaeniorhynchus* і *Cx. vishnui* – в Азії [6], *Cx. pipiens*, *Cx. modestus* і *Coquillettidia richiardii* – в Європі [17]. В Італії Mancini et al. підтвердили роль *Cx. pipiens* як місцевого вектора передачі ВЗН [18]. Інші види комарів, такі як *Aedes albopictus*, *Aedes vexans*, *Ochlerotatus japonicus* і *Ochlerotatus triseriatus*, представляють додаткові вектори для передачі ВЗН. Варто зауважити, що ВЗН є «універсальним» вірусом, білок NS5/RdRp якого схильний до помилок, що, ймовірно, сприяє адаптивності збудника [14].

Подібно до інших вірусів, які розповсюджуються членистоногими, ВЗН може передаватися трансваріально (вертикальний шлях) і горизонтально між різними видами комарів [19].

Після споживання крові тварин з віремією інфіковані комарі передають ВЗН хребетним хазяям. Важливо,

що контамінована слина комарів містить активні білки, які діють як імуномодулювальні та антимікробні фактори [6].

На поширення ВЗН сильно впливають маршрути перелітних птахів з півночі до півдня. Природним резервуаром вірусу є кілька видів птахів, які вважаються основними факторами ампліфікації збудника. Так, ВЗН був виділений у кількох видів птахів, включаючи *Passeriformes* (співочі птахи), *Charadriiformes* (берегові птахи), *Strigiformes* (сови) і *Falconiformes* (яструби), які показали відповідний рівень вірусемії. Блакитна сойка, звичайний гракль, домашній зяблик, американська ворона та домашній горобець є найважливішими птахами, що розповсюджують ВЗН. Крім того, епідеміологічні дані підтверджують, що у містах найважливішу роль у передачі ВЗН відіграють саме домашні горобці [20].

Поєднуючи ці висновки з аналізом екосистеми, був виділений лісовий і міський цикл передачі збудника. Перший базується на орнітофільних комарах, які поширюють ВЗН між видами птахів, тоді як другий включає домашніх птахів і комарів *Cx. pipiens* і *Cx. molestus* [21].

Хоча основними хребетними хазяями є птахи, коні та люди, ВЗН іноді може інфікувати різні види котятих, собак, гризунів, рукокрилих, копитних, ведмедів, алігаторів і морських ссавців [22].

Важливо відзначити, що також можлива ятрогенна інфекція через переливання крові та її компонентів, а також при трансплантації органів, причому кілька таких випадків були зареєстровані у Сполучених Штатах і Європі [23]. Крім того, передача ВЗН може відбуватися трансплацентарно і, можливо, при статевому контакті [6].

Вірус має майже глобальне поширення через його здатність інфікувати кілька видів хребетних і безхребетних. ВЗН вперше був виділений у хворої жінки з гарячкою в Уганді у 1937 р., а перший випадок ГЗН з ураженням нервової системи був задокументований в Ізраїлі у 1957 р. під час одного з локальних серійних спалахів 50-х років [3, 24]. Перший задокументований спалах ГЗН в Європі стався в 1962-1963 рр. Тоді на півдні Франції в районі дельти річки Рони було діагностовано кілька випадків ГЗН серед людей і коней [25]. Однак найбільші спалахи ГЗН у людей відбулися в Бухаресті у 1996 р., а також в Росії у 1999 р., спричинивши відповідно 393 (17 смертей) і 183 випадки (з них 40 смертельних) [4]. Пізніше вірус було виділено в Португалії, Словаччині, Угорщині та Молдові. З середини 20-го століття було зареєстровано низку спалахів серед людей, коней і птахів на всіх континентах, включаючи Європу [6].

Причина зростання як ступеня тяжкості, так і частоти спалахів ГЗН після 1996 р. залишається неясною [2]. Ймовірно це можна пояснити вищим середнім віком

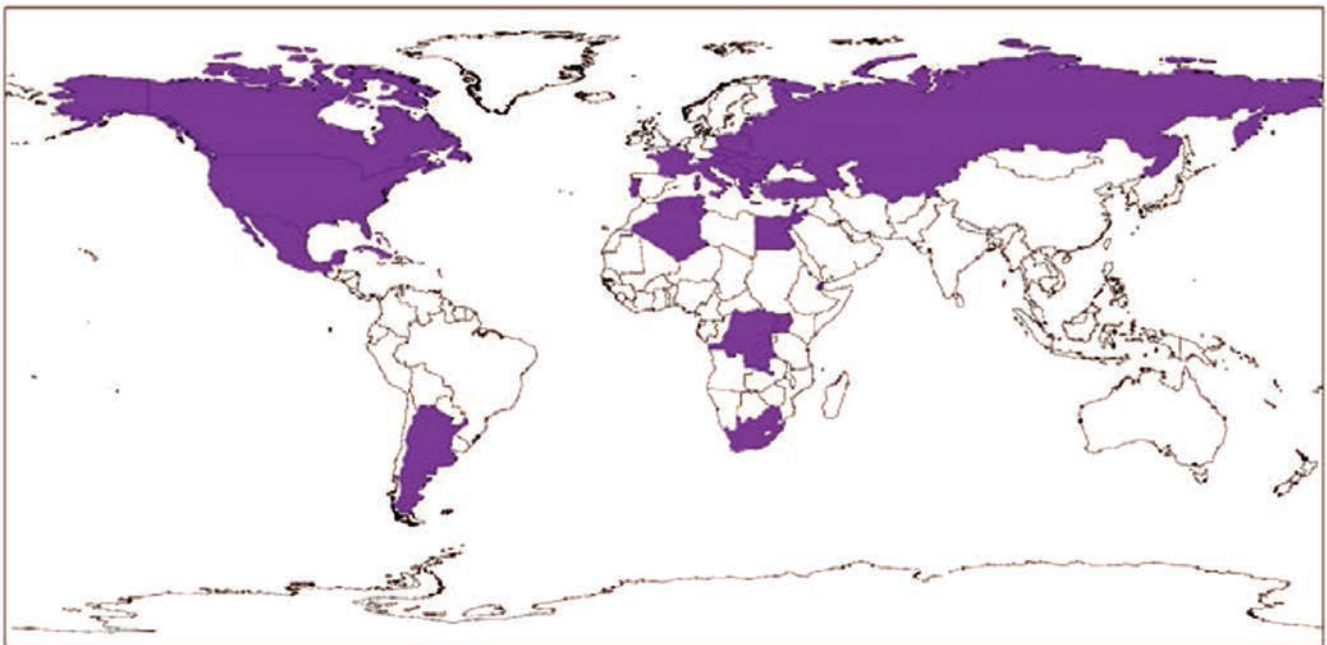
серонегативного до ВЗН населення цих регіонів та циркуляцією більш вірулентного штаму збудника [26]. Та визначальною рушійною силою поширення ВЗН є передусім кліматичні умови, адже потепління та збільшення (але не екстремальне) кількості опадів сприяють зростанню чисельності переносника та передачі вірусу [6].

Так, починаючи з 1960-х років, вірус став стрімко розповсюджуватись на північ, з першими випадками захворювання серед людей, зареєстрованими в Німеччині у 2018 р. та Нідерландах у 2020 р. [27].

ВЗН, імпортований з Ізраїлю чи Тунісу, спричинив уповільнене, але агресивне поширення в Північній Америці наприкінці 90-х років. Так, у звіті CDC від 1996 р. у районі Нью-Йорка було діагностовано ГЗН у 62 людей,

25 коней, а також встановлено загибель кількох птахів (воронових). Значна частина пацієнтів мала тяжкі неврологічні ураження. У цьому ж регіоні протягом грудня 2012 р. було зареєстровано вже 5 387 випадків захворювання людей із 243 летальними випадками [20]. Станом на серпень 2024 р. у США зареєстрували вже понад 59 000 випадків і більше 2 900 смертей від ГЗН, хоча за деякими оцінками, реальна кількість інфікованих людей перевищує 3 млн. Натепер вірус широко розповсюджений в Америці, Африці, Азії та Океанії [28].

Дійсно, масове перенесення ВЗН перелітними птахами сприяло випадковим спалахам у різних раніше незайманих регіонах, включаючи Європу [29] (мал. 2).



Мал. 2. Розповсюдження вірусу Західного Нілу у світі з вересня 2012 по 2018 р. згідно з даними Європейського центру профілактики та контролю захворювань і ВООЗ [29].

Останніми роками в Європі реєструють безпрецедентні спалахи ГЗН, причому важлива сезонність між червнем і листопадом [30]. Оскільки спалахи ставали дедалі частішими в Європі, у різних країнах було запроваджено кілька програм епідагляду [31, 32]. Тож шляхом ретельного моніторингу в ЄС/ЄЗ та сусідніх країнах захворюваність на ГЗН впала до спорадичного рівня. Та вже у грудні 2018 р. європейський CDC повідомив про 2 083 випадки ГЗН у країнах ЄС/ЄЗ. Найбільшу кількість підтверджених випадків хвороби у людей спостерігали в Італії (576), Сербії (415), Греції (311), Румунії (277) та Угорщині (215) [6].

Наприкінці літа 2022 р. у Нідерландах ВЗН знову було виявлено у сірої чаплі (*Ardea cinerea*), що підтверджує закріплення вірусу на цій території [33]. Згодом в Алжирі, Марокко, Тунісі, Єгипті, Ізраїлі, Румунії, Росії, Польщі, Чеській Республіці, Угорщині, Хорватії, Сербії, Франції, Португалії, Іспанії та Італії спостерігалися спалахи серед людей, включаючи численні випадки з неврологічними ускладненнями та смертельними випадками [6].

У 2018 та влітку 2024 р. виявляли циркуляцію цього вірусу і в Україні (Одеська, Донецька, Київська, Полтавська та Черкаська область), передусім у комарах, а

також точкові випадки серед людей [34]. Тож досі в період активності комарів зберігаються всі необхідні умови для формування стійкого ендемічного регіону ГЗН. Так, за даними ДУ «Центр громадського здоров'я» МОЗ України, за липень-вересень 2024 р. у країні було зареєстровано 88 випадків хвороби та смерть від неї 11 хворих, що складає 12,5 % [35]. Тому ГЗН вже може бути визнана ендемічною для України хворобою. Причому очевидною стає епідемічна циклічність розвитку цієї інфекції з інтервалом 10–14 років.

Слід зазначити, що досі є суттєві внутрішні відмінності між системами спостереження за ВЗН, прийнятими у різних країнах, які не дозволяють повноцінно порівнювати дані. Крім того, відомості про циркуляцію ВЗН, ймовірно, суттєво занижені через гіподіагностику хвороби.

### Молекулярна епідеміологія

Філогенетична класифікація ВЗН досі формується через значний прогрес у розшифруванні послідовності генома та спостережень за останні роки. Нинішній аналіз підтверджує, що на основі гомології нуклеїнових кислот можна виокремити принаймні 7 ліній ВЗН, причому основні лінії різняться на 25–30 % нуклеотидних послідовностей [36]. Лише лінії 1 і 2 були причетні до захворювання людини. Філогенетична класифікація не узгоджується з географічним розповсюдженням ВЗН, що можна пояснити широким розповсюдженням вірусу мігруючими видами птахів.

#### Лінія 1

Лінія 1 ВЗН має широке географічне поширення, включаючи Африку, Європу, Австралію, Азію, Північну та Центральну Америку, а також Близький Схід. Лінію 1 можна розділити на три підлінії, або клади (1a, 1b, 1c). Підлінія 1a найпоширеніша. Вона реєструється в Африці, Європі, Америці (включаючи штаб NY99) і на Близькому Сході. У 2011 р. підлінія 1a ВЗН була вперше виділена із сироватки крові пацієнта з гарячкою в Індії під час епідемії нейроінвазивного захворювання [37]. Донедавна підлінія 1a містила всі ізоляти, пов'язані зі спалахами людського енцефаліту, включаючи поточну епідемію у Північній Америці. Підлінія 1b, яку також називають вірусом Куп'їп, є незвичайною причиною захворювань людини, ендемічних для Австралії і, ймовірно, Південно-Східної Азії та Папуа-Нової Гвінеї [38]. Хоча зареєстровано небагато випадків захворювання людей, у 2011 р. в південно-східній Австралії сталася серйозна епідемія захворювання коней [39]. Підлінія 1c реєструється лише в Індії.

#### Лінія 2

До середини 2000-х рр. ВЗН лінії 2 переважно об'єктувався Африкою, де він був причиною легкої гаряч-

ки у людей, яка рідко прогресувала до тяжкої хвороби та зазвичай не була пов'язана зі спалахами [40]. Однак у 2004 та 2005 рр. ВЗН лінії 2 вперше був ідентифікований у диких птахів в Угорщині з подальшим швидким поширенням у більшу частину Центральної Європи [41]. Ці віруси лінії 2 були причетні до випадків нейроінвазивних захворювань у птахів, коней і людей із пов'язаною смертністю, включаючи зареєстровані випадки в Росії, Угорщині, Італії, Греції [40, 42].

Триваючу досі епідемію нейроінвазивних захворювань у Греції пов'язують саме із ВЗН лінії 2, який за результатами секвенування повного геному виявився дуже подібним до штаму 2004 р., виділеного в Угорщині [43]. ВЗН ліній 1 і 2 зараз вважаються ендемічними у південно-східній Європі, а з 2009 р. кількість випадків, зареєстрованих у цьому регіоні, зросла більш ніж на 700 % [40, 42].

#### Додаткові запропоновані лінії

ВЗН лінії 3 був вперше виділений поблизу кордону Австрії та Чеської Республіки в 1997 р. Вірус лінії 3 також називають вірусом Рабенсбурга на честь сусіднього австрійського міста, де були виділені перші інфіковані комарі *Culex pipiens*. На основі геномної та антигенної різноманітності було запропоновано віднести вірус Рабенсбурга до нового виду у групі вірусів японського енцефаліту [41]. Вірус лінії 3 не був виділений від людей. Тож його патогенний потенціал залишається невизначеним, особливо тому, що він не заражає клітинні культури ссавців або птахів, а також експериментальних птахів [44].

Для нових ізолятів флавівірусу, включаючи лінію 4 ВЗН, вперше виділену від кліща *Dermacentor marginatus* у Кавказьких горах Росії, були запропоновані додаткові підрозділи лінії [40]. Лінія 5 ВЗН була запропонована для групи ізолятів людини та комарів, що циркулювали в Індії ще в 1950-х рр. і кластеризується для формування сублінії 1c. Лінія 6 ВЗН була запропонована для вірусу, виділеного з комарів *C. pipiens* на півдні Іспанії в 2006 р., і найтісніше пов'язана з лінією 4. Вірус Koutango, вперше виділений в Сенегалі, наразі визнаний окремим видом, але може представляти додаткову лінію ВЗН 7 [45]. Патогенність для людини ліній 4, 6 і 7 ВЗН погано вивчена, оскільки досі про інфікування ними людини не повідомлялося.

### Клінічні прояви

Інкубаційний період коливається від 2 до 6 днів, а в імунікомпрометованих осіб може тривати до 15 днів. Вже через 1-3 доби після інфікування розвивається вірусемія, яка може утримуватися до 11 днів [6].

Клінічний спектр симптоматичної ГЗН у людей широкий. У близько 80 % людей інфекція перебігає без-

симптомно, у 20 % виявляють неспецифічне гарячкове захворювання, ступінь тяжкості якого може варіювати від легкого до важкого, тоді як у невеликої групи пацієнтів (<1 %) розвивається потенційно летальне нейроінвазивне захворювання.

Перебіг ГЗН часто подібний до гарячки денге, яка зазвичай супроводжується нездужанням, болем голови, ретроорбітальним болем, міалгією. Інші неспецифічні симптоми включають анорексію, нудоту, блювання, діарею, кашель і біль у горлі. Під час епідемічних спалахів також спостерігалися припливи, генералізована лімфаденопатія, гепатомегалія та спленомегалія [58], а іноді ще й екзантема на тулубі та кінцівках [6].

Симптоматику ВЗН-інфекції було краще визначено шляхом дослідження 576 пацієнтів, у яких виявлено випадкову вірусемію ВЗН під час скринінгових тестів при здачі крові [46]. Було встановлено, що лише у 26 % пацієнтів з вірусемією розвинулась ГЗН, яка визначається як наявність принаймні трьох індикаторних симптомів, що включають біль голови, загальну слабкість, гарячку, сильний біль у м'язах, біль у суглобах, остуду, біль в очах або недавно екзантему. Трохи більше 50 % донорів крові з вірусемією повідомили про принаймні один симптом, причому найпоширенішими скаргами були біль голови і загальна слабкість, приблизно половина пацієнтів із симптомами повідомили про гарячку. Із 44 % пацієнтів з вірусемією, які звернулися за медичною допомогою через свої симптоми, лише у 5 % була діагностована ГЗН [46].

Симптоми можуть тривати кілька днів або тижнів, залежно від віку пацієнта. Так, серед дітей превалює невисока й швидкоплинна гарячка; у молодих людей часто спостерігається субфебрильна або фебрильна температура тіла, що супроводжується болем голови і м'язів. У старших вікових групах ГЗН, як правило, перебігає тяжче й триваліше [6].

Прогресування до важкого неврологічного захворювання супроводжується розвитком менінгіту або енцефаліту. Ці симптоми зазвичай спостерігаються через кілька днів після початку захворювання. Причому 2/3 випадків Західно-Нільської нейроінвазивної хвороби проявляються як енцефаліт і 1/3 – як менінгіт [47].

ВЗН-менінгіт характеризується гарячкою та ознаками подразнення мозкових оболонок, включаючи біль голови, ригідність шиї та світлобоязнь, що іноді проявляється гострим млявим паралічем, подібним до поліомієлітного [6].

Енцефаліт проявляється у широкому клінічному діапазоні, від легкого, самообмеженого стану сплутаності свідомості до зміненого рівня свідомості з пов'язаними фокальними неврологічними ознаками,

включаючи атаксію, тремор, паркінсонізм (синдром Гі-йена-Барре), брадикінезію та міоклонію, м'язову слабкість, гіпотонію та арефлексію, краніальну нейропатію (одно- або двобічне ураження лицевого нерва). Аномалії мозочка включають атаксію, порушення ходи та координативності [6]. Смертність, пов'язана з епідемією ВЗН-енцефаліту у Північній Америці, становить приблизно 20 % [48], і в одному великому дослідженні на базі громади лише одна п'ята пацієнтів з діагнозом ВЗН-енцефаліту повернулася до свого догоспітального рівня функціонування [49]. Гострий млявий параліч реєструється у 17,5 % пацієнтів із нейроінвазивним захворюванням. Важливо, що цей параліч є вторинним відносно переднього мієліту, спричиненого прямою вірусною інвазією в клітини переднього рогу [50].

Відносно нерідкими є ще й хоріоретиніт та інші подібні прояви. Іншими ознаками ВЗН-інфекції можуть бути фульмінантний гепатит, панкреатит, рабдоміоліз, міокардит, міозит та орхіт [40]. Вроджена ВЗН-інфекція описана на пізніх термінах вагітності, однак, згідно з наявними доказами, суттєвого збільшення частоти аномалій плода після інфікування ВЗН під час вагітності не спостерігається [51].

Пошкодження спинного мозку призводять до гострого млявого паралічу, подібного до поліомієлітного, з гострим початком і гіпо- або арефлексією. При ураженні верхніх відділів спинного мозку з'являються міжреберні паралічі, порушуються функції діафрагми і може виникнути дихальна недостатність. Значне ураження спинного мозку призводить до квадриплегії [52].

Період реконвалесцентного періоду досить тривалий – це займає кілька місяців або рік. Більшість пацієнтів скаржаться на стійку адинамію, депресію, апатію і тривогу [52]. Рівень летальності при ГЗН оцінюється в межах 3-15 %. Декілька наглядових досліджень, координуваних Центрами з контролю та профілактики захворювань (CDC), з 2005 по 2009 рік, повідомляють про 12 975 випадків ГЗН, з яких 35 % перебігали з ураженням нервової системи, а 496 закінчилися летально [6].

У пацієнтів похилого віку (понад 65 років), із супутніми захворюваннями та імуносупресією захворювання перебігає тяжче з розвитком небезпечних для життя ускладнень, які можуть призвести до смерті [53]. Інші фактори ризику нейроінвазивних захворювань включають рак, діабет і зловживання алкоголем в анамнезі [52].

#### Лабораторна діагностика

Розпізнавання спалахів ГЗН вимагає комплексної оцінки різних факторів, таких як умови навколишнього середовища та клінічні симптоми.

Сьогодні для ідентифікації ВЗН у людей використовуються як серологічні, так і вірусологічні методи, засно-

вані відповідно на непрямому і прямому виявленні вірусу.

Запідозрити ГЗН дозволяють такі симптоми, як гарячка, енцефаліт чи менінгіт. Підтверджують діагноз імуноферментний аналіз – ELISA, або імунофлюоресценція, здійснені із сироваткою крові або спинномозковою рідиною пацієнтів. ELISA-тест має ряд переваг порівняно з іншими методами: висока точність, чутливість і специфічність, швидкість, відтворюваність і краща економічна ефективність [6, 54].

Метод ELISA дозволяє виявити IgM до ВЗН у зразках сироватки чи ліквору, що є серологічним підтвердженням недавнього інфікування. Антитіла класу IgM з'являються протягом 4–7 діб з моменту інфікування та можуть зберігатися більше одного року, тоді як IgG до ВЗН починають продукуватися через 8 діб після початку клінічних проявів, а їх авідність прогресивно зростає з часом. Зважаючи на неоднозначність тлумачення таких серологічних досліджень (специфічність IgM до ВЗН часто недостатня, а відповідні IgG можуть вказувати лише на колишнє інфікування [55]), для повноцінного підтвердження гострої інфекції необхідне використання більш специфічного тесту нейтралізації, що оцінює здатність антитіл пацієнта фактично нейтралізувати вірус [56]. Разом з цим виявлення IgM до ВЗН у спинномозковій рідині часто достатньо для підтвердження діагнозу Західно-Нільської нейроінвазивної хвороби – будучи найбільшими антитілами, вони не дифундують із сироватки крові крізь гематоенцефалічний бар'єр, тобто синтезуються внутрішньотекально.

Додатково до серологічних тестів ВЗН також можна виявити за допомогою методів молекулярної біології в різних зразках – лікворі, сироватці, плазмі крові, сечі або у тканинах. Методи включають виділення вірусу з подальшою їх ідентифікацією методом ПЛР зі зворотною транскриптазою або імунофлюоресцентним аналізом [57]. Тест ампліфікації нуклеїнових кислот для РНК ВЗН зазвичай використовується з метою скринінгу донорської крові. Щоправда ідентифікація вірусу у зразках крові ускладнюється короткочасною віремією. Припускають, що ВЗН триваліше може виявлятися у зразках сечі, ніж у плазмі, сироватці або лікворі [58].

#### Лікування

Незважаючи на недавній сплеск досліджень, а також зростаюче занепокоєння служби охорони здоров'я, ефективного препарату для лікування хворих на ГЗН не розроблено. Клінічні випробування відповідної специфічної терапії були проблемними, зокрема через складну логістику випробувань, пов'язану зі спорадичністю випадків і труднощами прогнозування спалахів з року в рік. Крім того, пацієнти, як правило, звертаються за

медичною допомогою пізно [52]. Наразі хворим на ВЗН-енцефаліт рекомендують підтримувальну терапію з наступною інтенсивною реабілітацією. Після встановлення нейроінвазивного захворювання центр уваги зміщується на профілактику вторинного ураження головного мозку шляхом лікування гіпотензії, гіпоксемії, внутрішньочерепної гіпертензії, гіперглікемії, анемії, а також судом [59]. Роль кортикостероїдів у нейроінвазивних захворюваннях залишається суперечливою через відсутність підтверджувальних доказів і занепокоєння, що імуносупресія може погіршити вислід. Нижче обговорюються різні варіанти протівірусної терапії, включаючи рибавірин, інтерферон  $\alpha$  (ІФН- $\alpha$ ), специфічний проти ВЗН імуноглобулін і деякі інші засоби. Крім цього, розглядалися принципово нові методи лікування, зокрема пригнічення нуклеїнових кислот, пептиди та малі молекули, спрямовані на вірусну транслокацію, реплікацію або активність протеази. Однак для оцінки їх ефективності критично бракує даних [60].

#### Рибавірин

Рибавірин є нуклеозидним аналогом широкого спектру дії з активністю *in vitro* проти ряду РНК- і ДНК-вірусів. Активність високих доз рибавірину до ВЗН була продемонстрована *in vitro* у ряді досліджень [61]. Однак дані досліджень на тваринах обмежені та суперечливі, які не чітко продемонстрували ефективність рибавірину. Так, у моделі на мишах спостерігався захисний ефект рибавірину у разі його використання з профілактичною метою або одразу після інокуляції вірусу. Попри це у хом'яків, які отримували рибавірин через 2 доби після інфікування, була продемонстрована підвищена смертність. Немає клінічних досліджень, які б оцінювали роль рибавірину у людей із ВЗН-інфекцією. Після великого спалаху ГЗН в Ізраїлі у 2000 р. ретроспективний огляд 37 осіб, які отримували рибавірин, повідомив про підвищення смертності у групі лікування. Однак це могло бути пов'язано з тяжчим ступенем хвороби у цих пацієнтів [62]. Зазначена невідповідність між ефективністю рибавірину *in vitro* та *in vivo* може бути пов'язана з низькою біодоступністю та обмеженим проникненням у центральну нервову систему (ЦНС). При пероральному прийомі рибавірину в дозі 2400 мг на добу досягнута концентрація в сироватці крові виявилася в 12–40 раз нижчою за концентрацію, необхідну для інгібіторного ефекту для ВЗН *in vitro* [61]. У рекомендаціях Американського товариства з інфекційних захворювань щодо енцефаліту є пряма заборона на використання рибавірину в пацієнтів з ВЗН-енцефалітом [63].

#### Інтерферон $\alpha$

Пригнічувальну дію ІФН- $\alpha$  на ВЗН-інфекцію у концентрації, яка легко досягається в сироватці крові лю-

дини, було продемонстровано на культурі клітин приматів. Про захисну роль ІФН після інфікування ВЗН свідчить помітне збільшення смертності серед експериментально інфікованих мишей з дефіцитом рецептора ІФН- $\alpha/\beta$  [64]. Подальші докази захисту тварин можна екстраполювати з мишачої моделі спорідненого вірусу енцефаліту Сент-Луїс, в якій раннє введення ІФН забезпечувало значне зниження смертності. Було продемонстровано, що потужні транскрипти РНК, які індують ІФН, захищали молочних і дорослих мишей, що зазнали летального зараження ВЗН [65]. Докази для використання ІФН- $\alpha$  у людей обмежуються повідомленнями про випадки його застосування при менінгоенцефаліті, результати яких неоднозначні [66]. Дуже варіабельний і динамічний клінічний перебіг нейроінвазивного ВЗН-захворювання вимагає, щоб ці повідомлення інтерпретувалися з обережністю. Крім того, ІФН не проникає в спинномозкову рідину, тому біологічний механізм реакції, про яку повідомляється у встановлених випадках менінгоенцефаліту, залишається нез'ясованим.

#### *Імуноглобулін*

На тваринних моделях кількох флавівірусів, у тому числі ВЗН, була підтверджена ефективність пасивного імунітету у формі імуноглобуліну або специфічних моноклональних антитіл [67]. Теоретично нейротропні віруси, включаючи ВЗН, можуть бути більш чутливими саме до гуморального імунітету, оскільки в нейроні немає основних молекул комплексу гістосумісності класу I, що унеможлиблює клітинну імунну відповідь. На тваринних моделях було доведено, що визначальне значення має час використання імуноглобуліну. Так, раннє лікування (на 1–2-у добу після інфікування), як правило, до розвитку клінічно маніфестного захворювання, пов'язане з майже 100 % виживанням мишей і хом'яків, але терапевтична користь помітно знижується, якщо введення імуноглобуліну було відтерміновано на 2–5 діб [68]. Опубліковані дані про людей обмежуються звітами про випадки, коли до такого лікування вдавалися лише на пізній стадії хвороби, через що його ефективність була суперечлива [69]. Клінічне випробування фази I/II (ідентифікатор ClinicalTrials.gov NCT00068055) не довело безпеку та ефективність імуноглобуліну, що містить антитіла до ВЗН, у пацієнтів з високим ризиком нейроінвазивного захворювання [70]. Тож, за винятком рідкісних клінічних сценаріїв використання імуноглобуліну як ранньої профілактики після встановленого інфікування ВЗН реципієнтів крові або внутрішніх органів [71], опублікованих даних залишається недостатньо для рекомендації імуноглобуліну як рутинного засобу для лікування ВЗН-інфекції.

#### *Інші препарати*

Для швидкого визначення ефективних, безпечних і легкодоступних кандидатів на роль етіотропних препаратів для хворих на ГЗН нині намагаються перепрофілювати раніше схвалені засоби для лікування інших недуг. Такими засобами виявилися фавіпіравір [72], що повсюдно використовується при COVID-19, а також принаймні чотири із 978 низькомолекулярних сполук, схвалених Управлінням з харчових продуктів (FDA, США). Так, встановлено, що цилнідипін, мікофенолат мофетил, нітазоксанід і терифлуномід ефективно припиняють реплікацію ВЗН у клітинах Vero та клітинах нейробластоми людини SH-SY5Y. Крім того, нітазоксанід (синтетичний бензамід) і терифлуномід (інгібітор дигідрооротатдегідрогенази, DHODH) захищали 20 і 40 % мишей від зараження летальною дозою ВЗН відповідно. Крім того, два інших інгібітори DHODH (ML390 і відофлудімум), також продемонстрували потужну активність проти ВЗН *in vitro* та *in vivo* [73].

#### **Можливості профілактики**

Зменшення ризиків ВЗН для суспільства вимагає інтегрованого підходу, що включає боротьбу з комарами, а також активні програми спостереження. У той час як вакцинація коней була широко впроваджена в деяких ендемічних регіонах, вакцина для людей не була зареєстрована.

*Боротьба з переносниками та засоби індивідуального захисту*

Профілактика інфікування ВЗН зводиться до різноманітних програм боротьби з комарами, зокрема спрямована на зменшення популяції переносників, а також передбачає індивідуальні стратегії запобігання укусам комарів і скринінг донорів крові й органів. Заходи індивідуального захисту в основному зводяться до використання москітних сіток та захисного одягу, засобів від комарів, включаючи репеленти від комарів передусім на основі N, N-диетил-м-толуаміду та перметрину, а також пасток для комарів [74].

#### *Спостереження*

Щоб зменшити ризик інфікування ВЗН, необхідно запровадити адекватні програми епіднадзора. Незалежно від того, чи йдеться про боротьбу з комарами, чи про пропаганду заходів індивідуального захисту, оперативні та комунікаційні елементи всіх підходів повинні ґрунтуватися на належному нагляді за переносниками, вірусами та їх хазяями, включаючи людей. Перші докази активності ВЗН можна виявити за допомогою серологічного нагляду за дозорними тваринами в рамках програм спостереження за арбовірусами після смерті популяцій диких птахів чи шляхом ідентифікації симптоматичного захворювання у різних видів ссавців, зокрема



коней [39, 40]. Скринінг продуктів донорської крові в ендемічних районах також став важливим інструментом спостереження за активністю ВЗН людини. Неабияке значення має підготовленість та обізнаність місцевих органів влади [75].

#### *Прогнозування спалахів*

Недавні епідемії ВЗН у Європі та Північній Америці дозволили визначити умови навколишнього середовища як потенційно важливі чинники активності вірусу, а також високий ризик, пов'язаний з міським середовищем [76]. На популяції резервуарів-хазяїв, включаючи міграцію популяцій птахів у нові регіони, може вплинути зміна умов довкілля, а також інші зміни, які приводять птахів-хазяїв, комарів-переносників і чутливі людські популяції в безпосередню близькість.

Незважаючи на те, що було докладено багато зусиль для розробки прогностичних моделей активності ВЗН у Північній Америці [77], їх якість не була задовільною. Через вплив урбанізації та зміни навколишнього середовища навряд чи будуть розроблені широкі моделі, які дозволятимуть прогнозувати спалахи в різних країнах чи на континентах [78]. Однак у прогнозуванні локальних спалахів залишається можливість розробки статистичних і математичних моделей [79].

#### *Вакцини*

На сьогодні доступних для людей вакцин немає, але створено кілька вакцин, дозволених для використання на конях.

Перша вакцина була розроблена компанією Fort Dodge Animal Health шляхом інактивації вірусу формаліном. Зараз ця вакцина комерціалізована у США як West Nile-Innovator™ і є ефективною та безпечною, оскільки жодних повідомлень про побічні реакції на вакцинацію у коней не було.

Друга вакцина (Recombitek™) також комерціалізована у США для коней. Вона викликає ефективне вироблення антитіл до ВЗН, використовуючи гетерологічний кістяк вірусу [80]. Крім цього, зазначена вакцина полікомпонентна і містить ще й вектори віспи канарок (Recombitek™), жовтої гарячки (Chimerivax™) і вірусу денге 4 (WN-DEN4) [6].

У фазі II клінічного дослідження, здійсненого за участю здорових дорослих людей, було продемонстровано, що введення однієї дози ChimeriVax-West Nile викликає синтез нейтралізуючих антитіл вже через 4 тиж після вакцинації [80].

Химерна вакцина WN-DEN4, яка використовує ослаблений вірус гарячки денге як основу для генів ВЗН

prM-E, проходить клінічні випробування на дорослих пацієнтах у Школі громадської охорони здоров'я Джона Хопкінса [6].

У 2005 р. Центр дослідження вакцин при Національному інституті алергії та інфекційних хвороб розробив нову вакцину на основі плазмід ДНК. Декілька клінічних випробувань підтвердили її безпеку, переносність та ефективність для вироблення нейтралізуючих антитіл до ВЗН [6].

У цілому від 2004 до 2016 р. було проведено дев'ять клінічних випробувань різних вакцин для людини, але попри те, що всі вони загалом добре переносилися та викликали імунну відповідь, жодна з них не дійшла до третьої фази клінічного дослідження, після якої вакцини схвалюють для використання [81].

Важливою перешкодою для подальшого розвитку вакцин проти ВЗН є співвідношення «витрати та вигоди» від такого втручання. Було припущено, що універсальні програми вакцинації навряд чи будуть економічно ефективними [82]. Але серед людей похилого віку, враховуючи їх схильність до нейроінвазивних форм хвороби, розробка такої вакцини була б дуже доцільна. Крім того, поява нових вірусів лінії 2, що викликають захворювання людей і тварин у Європі, вимагає, щоб вакцини були ефективними проти кількох варіантів ВЗН [83].

#### **Висновки**

Інфекція, спричинена вірусом Західного Нілу, викликає все більше занепокоєння через схильність вірусу розповсюджуватися на нові географічні території, спричиняючи значну захворюваність і смертність серед ссавців, включаючи людей.

Поява глобальної загрози вірусу Західного Нілу для раніше безпечних регіонів зумовлена зміною умов навколишнього середовища та діяльністю людини, що сприяє збільшенню популяції переносників.

Вирішальне значення для боротьби з гарячкою Західного Нілу матиме отримання відповідних етіотропних чи специфічних препаратів, з урахуванням їх здатності проникати в центральну нервову систему, а також розробка вискоєфективних і безпечних вакцин для людей.

Поточні зусилля з епідагляду мають бути зосереджені на ранньому виявленні активності вірусу Західного Нілу у популяціях комарів, птахів і коней. Необхідно й надалі посилювати національні та міжнародні програми епідагляду та колективну обізнаність про інфекцію, зумовлену цим збудником.

## Література

- Habarugira, G., Suen, W.W., Hobson-Peters, J., Hall, R.A., & Bielefeldt-Ohmann, H. (2020). West Nile virus: an update on pathobiology, epidemiology, diagnostics, control and "one health" implications. *Pathogens*, 9(7), 589.
- Sejvar, J.J. (2003). West Nile virus: an historical overview. *Ochsner Journal*, 5(3), 6-10.
- Goldblum, N., Sterk, V.V., & Paderski, B. (1954). West Nile fever: The clinical features of the disease and the isolation of West Nile virus from the blood of nine human cases. *American Journal of Epidemiology*, 59(1), 89-103.
- Heidecke, J., Lavarello Schettini, A., & Rocklöv, J. (2023). West Nile virus eco-epidemiology and climate change. *PLOS Climate*, 2(5), e0000129.
- Huston, N.C., Tsao, L.H., Brackney, D.E., & Pyle, A.M. (2024). The West Nile virus genome harbors essential riboregulatory elements with conserved and host-specific functional roles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 121(29), e2312080121.
- Chianese, A., Stelitano, D., Astorri, R., Serrettiello, E., Della Rocca, M.T., Melardo, C., ... & Franci, G. (2019). West Nile virus: an overview of current information. *Translational Medicine Reports*, 3(1).
- Terrell, J.R., Le, T.T., Paul, A., Brinton, M.A., Wilson, W.D., Poon, G.M., ... & Siemer, J.L. (2024). Structure of an RNA G-quadruplex from the West Nile virus genome. *Nature Communications*, 15(1), 5428.
- Ramos-Lorente, S.E., Berzal-Herranz, B., Romero-López, C., & Berzal-Herranz, A. (2024). Recruitment of the 40S ribosomal subunit by the West Nile virus 3' UTR promotes the cross-talk between the viral genomic ends for translation regulation. *Virus Research*, 343, 199340.
- Sarkar, S., & Armitage, B.A. (2021). Targeting a potential G-quadruplex forming sequence found in the West Nile virus genome by complementary gamma-peptide nucleic acid oligomers. *ACS Infectious Diseases*, 7(6), 1445-1456.
- Ahlers, L.R., & Goodman, A.G. (2018). The immune responses of the animal hosts of West Nile virus: a comparison of insects, birds, and mammals. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8, 96.
- Huston, N.C., Tsao, L.H., Brackney, D.E., & Pyle, A.M. (2024). The West Nile virus genome harbors essential riboregulatory elements with conserved and host-specific functional roles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 121(29), e2312080121.
- Habarugira, G., Suen, W.W., Hobson-Peters, J., Hall, R.A., & Bielefeldt-Ohmann, H. (2020). West Nile virus: an update on pathobiology, epidemiology, diagnostics, control and "one health" implications. *Pathogens*, 9(7), 589.
- Wang, H.R., Liu, T., Gao, X., Wang, H.B., & Xiao, J.H. (2024). Impact of climate change on the global circulation of West Nile virus and adaptation responses: a scoping review. *Infectious Diseases of Poverty*, 13(1), 38.
- Heidecke, J., Lavarello Schettini, A., & Rocklöv, J. (2023). West Nile virus eco-epidemiology and climate change. *PLOS Climate*, 2(5), e0000129.
- Ayers, V.B., Huang, Y.J.S., Lyons, A.C., Park, S.L., Higgs, S., Dunlop, J.I., ... & Vanlandingham, D.L. (2018). *Culex tarsalis* is a competent vector species for Cache Valley virus. *Parasites & Vectors*, 11, 1-6.
- Braack, L., Gouveia de Almeida, A.P., Cornel, A.J., Swanepoel, R., & De Jager, C. (2018). Mosquito-borne arboviruses of African origin: review of key viruses and vectors. *Parasites & Vectors*, 11, 1-26.
- Sule, W.F., Oluwayelu, D.O., Hernández-Triana, L.M., Fooks, A.R., Venter, M., & Johnson, N. (2018). Epidemiology and ecology of West Nile virus in sub-Saharan Africa. *Parasites & Vectors*, 11, 1-10.
- Mancini, G., Montarsi, F., Calzolari, M., Capelli, G., Dottori, M., Ravagnan, S., ... & Savini, G. (2017). Mosquito species involved in the circulation of West Nile and Usutu viruses in Italy. *Vet. Ital*, 53(2), 97-110.
- Koch, R.T., Erazo, D., Folly, A.J., Johnson, N., Dellicour, S., Grubaugh, N.D., & Vogels, C.B. (2023). Genomic epidemiology of West Nile virus in Europe. *One Health*, 100664.
- Vidaña, B., Busquets, N., Napp, S., Pérez-Ramírez, E., Jiménez-Clavero, M.Á., & Johnson, N. (2020). The role of birds of prey in West Nile virus epidemiology. *Vaccines*, 8(3), 550.
- Eder, M., Cortes, F., Teixeira de Siqueira Filha, N., Araújo de França, G.V., Degroote, S., Braga, C., ... & Turchi Martelli, C.M. (2018). Scoping review on vector-borne diseases in urban areas: transmission dynamics, vectorial capacity and co-infection. *Infectious diseases of poverty*, 7, 1-24.
- Mundhra, S. (2024). West Nile Virus: A Comprehensive Overview of Epidemiology and Pathology. *Emerging Human Viral Diseases, Volume II: Encephalitic, Gastroenteric, and Immunodeficiency Viral Infections*, 193-219.
- Schneider, J., Bachmann, F., Choi, M., Kurvits, L., Schmidt, M.L., Bergfeld, L., ... & Corman, V.M. (2022). Autochthonous West Nile virus infection in Germany: Increasing numbers and a rare encephalitis case in a kidney transplant recipient. *Transboundary and emerging diseases*, 69(2), 221-226.
- Bassal, R., Shohat, T., Kaufman, Z., Mannasse, B., Shinar, E., Amichay, D., ... & Lustig, Y. (2017). The seroprevalence of West Nile Virus in Israel: A nationwide cross sectional study. *PLoS One*, 12(6), e0179774.
- Chianese, A., Stelitano, D., Astorri, R., Serrettiello, E., Della Rocca, M.T., Melardo, C., ... & Franci, G. (2019). West Nile virus: an overview of current information. *Translational Medicine Reports*, 3(1).
- de Freitas Costa, E., Streng, K., Avelino de Souza Santos, M., & Counotte, M.J. (2024). The effect of temperature on the boundary conditions of West Nile virus circulation in Europe. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 18(5), e0012162.
- Barzon, L., Montarsi, F., Quaranta, E., Monne, I., Pacenti, M., Michelutti, A., ... & Capelli, G. (2022). Early start of seasonal transmission and co-circulation of West Nile virus lineage 2 and a newly introduced lineage 1 strain, northern Italy, June 2022. *Eurosurveillance*, 27(29), 2200548.
- A virus for which there is no cure is spreading across Europe and the United States. It is carried by mosquitoes (01.10.2024). *newsyou.info*. Retrieved from <https://newsyou.info/2024/10/yevropoyu-i-ssha-shiritsya-virus-vid-yakogo-nemaye-likiv-jogo-perenosyat-komari> [in Ukrainian]
- World Health Organization (WHO). West Nile virus. Geneva, Switzerland: WHO; 2017. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/westnilevirus>. Accessed: February 28, 2019.
- Chianese, A., Stelitano, D., Astorri, R., Serrettiello, E., Della Rocca, M.T., Melardo, C., ... & Franci, G. (2019). West Nile virus: an overview of current information. *Translational Medicine Reports*, 3(1).
- Ferraccioli, F., Riccetti, N., Fasano, A., Mourelatos, S., Kioutsoukis, I., & Stilianakis, N.I. (2023). Effects of climatic and environmental factors on mosquito population inferred from West Nile virus surveillance in Greece. *Scientific Reports*, 13(1), 18803.
- Marchino, M., Paternoster, G., Favretto, A.R., Balduzzi, G., Berezowski, J., & Tomassone, L. (2021). Process evaluation of integrated West Nile virus surveillance in northern Italy: an example of a One Health approach in public health policy. *Evaluation and Program Planning*, 89, 101991.

33. de Freitas Costa, E., Streng, K., Avelino de Souza Santos, M., & Counotte, M.J. (2024). The effect of temperature on the boundary conditions of West Nile virus circulation in Europe. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 18(5), e0012162.
34. Are mosquitoes to blame? An interview with the deputy head of the Ministry of Health about three infectious diseases that can concern Ukrainians (6/09/2024). *life.pravda.com.ua*. Retrieved from <https://life.pravda.com.ua/health/tri-infekciyni-hvorobi-pro-yaki-varto-pam-yatati-ukrajincyam-303566/> [in Ukrainian].
35. 19 thousand suspicious cases of MSEK. Sanitary doctor Kuzin - about corruption, mosquitoes and the next pandemic (13/10/2024). *www.bbc.com*. Retrieved from <https://www.bbc.com/ukrainian/articles/cz9p25x4jp1o> [in Ukrainian].
36. Srihi, H., Chatti, N., Ben Mhadheb, M., Gharbi, J., & Abid, N. (2021). Phylodynamic and phylogeographic analysis of the complete genome of the West Nile virus lineage 2 (WNV-2) in the Mediterranean basin. *BMC Ecology and Evolution*, 21, 1-13.
37. Balakrishnan, A., Butte, D.K., & Jadhav, S.M. (2013). Complete genome sequence of West Nile virus isolated from Alappuzha district, Kerala, India. *Genome Announcements*, 1(3), 10-1128.
38. Tajima, S., Ebihara, H., & Lim, C. K. (2024). Amino Acids at Positions 156 and 332 in the E Protein of the West Nile Virus Subtype Kunjin Virus Classical Strain OR393 Are Involved in Plaque Size, Growth, and Pathogenicity in Mice. *Viruses*, 16(8), 1237.
39. Frost, M.J., Zhang, J., Edmonds, J.H., Prow, N.A., Gu, X., Davis, R., ... & Kirkland, P.D. (2012). Characterization of virulent West Nile virus kunjin strain, Australia, 2011. *Emerging infectious diseases*, 18(5), 792.
40. Gray, T.J., & Webb, C.E. (2014). A review of the epidemiological and clinical aspects of West Nile virus. *International journal of general medicine*, 193-203.
41. Bakonyi, T., Ivanics, É., Erdélyi, K., Ursu, K., Ferenczi, E., Weissenböck, H., & Nowotny, N. (2006). Lineage 1 and 2 strains of encephalitic West Nile virus, central Europe. *Emerging infectious diseases*, 12(4), 618.
42. Baturin, A.A., Tkachenko, G.A., Ledeneva, M.L., Lemasova, L.V., Bondareva, O.S., Kaysarov, I.D., ... & Teteryatnikova, N.N. (2021). Molecular genetic analysis of West Nile virus variants circulating in European Russia between 2010 and 2019. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*, 98(3), 308-318.
43. Balatsos, G., Beleri, S., Tegos, N., Bisia, M., Karras, V., Zavitsanou, E., ... & Patsoula, E. (2024). Overwintering West Nile virus in active *Culex pipiens* mosquito populations in Greece. *Parasites & Vectors*, 17(1), 286.
44. Ramos-Lorente, S.E., Berzal-Herranz, B., Romero-López, C., & Berzal-Herranz, A. (2024). Recruitment of the 40S ribosomal subunit by the West Nile virus 3' UTR promotes the cross-talk between the viral genomic ends for translation regulation. *Virus Research*, 343, 199340.
45. Llorente, F. (2023). West Nile Virus Infection. *Pathogens*, 12(2), 151.
46. Zou, S., Foster, G.A., Dodd, R.Y., Petersen, L.R., & Stramer, S.L. (2010). West Nile fever characteristics among viremic persons identified through blood donor screening. *The Journal of infectious diseases*, 202(9), 1354-1361.
47. Riccetti, N., Ferraccioli, F., Fasano, A., & Stilianakis, N.I. (2023). Demographic characteristics associated with West Nile virus neuroinvasive disease—A retrospective study on the wider European area 2006–2021. *Plos one*, 18(9), e0292187.
48. Ronca, S.E., Ruff, J.C., & Murray, K.O. (2021). A 20-year historical review of West Nile virus since its initial emergence in North America: Has West Nile virus become a neglected tropical disease?. *PLoS neglected tropical diseases*, 15(5), e0009190.
49. Sah, R., Borde, K., Mohanty, A., Chandran, D., Hussein, N.R., Lorenzo, J.M., & Dhama, K. (2022). Recent outbreaks of West Nile Virus (WNV) in the United States of America and European countries; current scenario and counteracting prospects—correspondence. *International Journal of Surgery*, 106, 106946.
50. Téllez-Zenteno, J.F., Hunter, G., Hernández-Ronquillo, L., & Hagher, E. (2013). Neuroinvasive West Nile virus disease in Canada. The Saskatchewan experience. *Canadian journal of neurological sciences*, 40(4), 580-584.
51. Watts, D.M., Rodriguez, C.M., Palermo, P.M., Suarez, V., Wong, S.J., Orbegozo, J., ... & Handel, G.A. (2020). Serosurvey for dengue virus infection among pregnant women in the West Nile virus enzootic community of El Paso Texas. *PLoS One*, 15(11), e0242889.
52. Fulton, C.D., Beasley, D.W., Bente, D.A., & Dineley, K.T. (2020). Long-term, West Nile virus-induced neurological changes: A comparison of patients and rodent models. *Brain, Behavior, & Immunity-Health*, 7, 100105.
53. Kotsev, S., Christova, I., & Pishmisheva-Peleva, M. (2020). West Nile fever—clinical and epidemiological characteristics. Review of the literature and contribution with three clinical cases. *Folia Medica*, 62(4), 843-850.
54. Girl, P., Euringer, K., Coroian, M., Mihalca, A.D., Borde, J.P., & Dobler, G. (2024). Comparison of Five Serological Methods for the Detection of West Nile Virus Antibodies. *Viruses*, 16(5), 788.
55. Gómez-Vicente, E., García, R., Calatrava, E., Olivares Duran, M.J., Gutiérrez-Bautista, J.F., Rodríguez-Granger, J., ... & Sampedro-Martínez, A. (2022). Comparative evaluation of chemiluminescent immunoassay and enzyme-linked immunosorbent assays for the diagnosis of West Nile virus infections. *APMIS*, 130(4), 215-220.
56. Rusenova, N., Rusenov, A., & Monaco, F. (2024). A Retrospective Study on the Seroprevalence of West Nile Virus Among Donkeys and Mules in Bulgaria. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 24(5), 274-277.
57. Cvjetković, I.H., Radovanov, J., Kovačević, G., Turkulov, V., & Patić, A. (2023). Diagnostic value of urine qRT-PCR for the diagnosis of West Nile virus neuroinvasive disease. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 107(1), 115920.
58. Pappa, S., Chaintoutis, S.C., Dovas, C.I., & Papa, A. (2021). PCR-based next-generation West Nile virus sequencing protocols. *Molecular and Cellular Probes*, 60, 101774.
59. Tang, H., Liu, Y., Ren, R., Liu, Y., He, Y., Qi, Z., ... & Zhao, P. (2022). Identification of clinical candidates against West Nile virus by activity screening in vitro and effect evaluation in vivo. *Journal of Medical Virology*, 94(10), 4918-4925.
60. Sinigaglia, A., Peta, E., Riccetti, S., & Barzon, L. (2020). New avenues for therapeutic discovery against West Nile virus. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 15(3), 333-348.
61. Tang, W.D., Tang, H.L., Peng, H.R., Ren, R.W., Zhao, P., & Zhao, L.J. (2023). Inhibition of tick-borne encephalitis virus in cell cultures by ribavirin. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1182798.
62. Castaneda, L., & Poquiz, P. (2024). West Nile Virus Encephalitis Disguised as a Cerebrovascular Accident. *Proceedings of UCLA Health*, 28.
63. Tunkel, A.R., Glaser, C.A., Bloch, K.C., Sejvar, J.J., Marra, C.M., Roos, K.L., ... & Whitley, R.J. (2008). The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*, 303-327.
64. Lin, S.C., Zhao, F.R., Janova, H., Gervais, A., Rucknagel, S., Murray, K.O., ... & Diamond, M.S. (2023). Blockade of interferon signaling decreases gut barrier integrity and promotes severe West Nile virus disease. *Nature communications*, 14(1), 5973.

65. Rodríguez-Pulido, M., Martín-Acebes, M.A., Escribano-Romero, E., Blázquez, A.B., Sobrino, F., Borrego, B., ... & Saiz, J.C. (2012). Protection against West Nile virus infection in mice after inoculation with type I interferon-inducing RNA transcripts. *PLoS One*, 7(11), e49494.
66. McIver, K. (2021). Recovery from a severe West Nile Virus infection in a one-year-old stallion following interferon alpha-2b treatment: an equine model for human therapy.
67. Wessel, A.W., Doyle, M.P., Engdahl, T.B., Rodriguez, J., Crowe, J.E., & Diamond, M.S. (2021). Human monoclonal antibodies against NS1 protein protect against lethal West Nile virus infection. *Mbio*, 12(5), 10-1128.
68. Rizzo, S., Imperato, P., Mora-Cárdenas, E., Konstantinidou, S., Marcella, A., & Sblattero, D. (2020). Selection and characterization of highly specific recombinant antibodies against West Nile Virus E protein. *Journal of biotechnology*, 311, 35-43.
69. Hrušková, J., Bhide, K., Petroušková, P., Tkáčová, Z., Mochnáčová, E., Čurlík, J., ... & Kulkarni, A. (2022). Engineering the single domain antibodies targeting receptor binding motifs within the domain III of West Nile virus envelope glycoprotein. *Frontiers in Microbiology*, 13, 801466.
70. Petersen, L.R. (2008). Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of West Nile virus infection. *UpToDate*. *UpToDate*, Waltham.
71. Weiß, R., Issmail, L., Rockstroh, A., Grunwald, T., Fertey, J., & Ulbert, S. (2023). Immunization with different recombinant West Nile virus envelope proteins induces varying levels of serological cross-reactivity and protection from infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1279147.
72. AlQahtani, M., Kumar, N., Aljawder, D., Abdulrahman, A., Mohamed, M.W., Alnashaba, F., ... & Atkin, S.L. (2022). Randomized controlled trial of favipiravir, hydroxychloroquine, and standard care in patients with mild/moderate COVID-19 disease. *Scientific Reports*, 12(1), 4925.
73. Tang, H., Liu, Y., Ren, R., Liu, Y., He, Y., Qi, Z., ... & Zhao, P. (2022). Identification of clinical candidates against West Nile virus by activity screening in vitro and effect evaluation in vivo. *Journal of Medical Virology*, 94(10), 4918-4925.
74. Fonzo, M., Bertonecello, C., Tudor, L., Miccolis, L., Serpentino, M., Petta, D., ... & Trevisan, A. (2024). Do we protect ourselves against West Nile virus? A systematic review on knowledge, attitudes, and practices and their determinants. *Journal of Infection and Public Health*.
75. Moua, Y., Kotchi, S.O., Ludwig, A., & Brazeau, S. (2021). Mapping the habitat suitability of West Nile virus vectors in Southern Quebec and Eastern Ontario, Canada, with species distribution modeling and satellite earth observation data. *Remote Sensing*, 13(9), 1637.
76. García-Carrasco, J.M., Muñoz, A.R., Olivero, J., Segura, M., & Real, R. (2021). Predicting the spatio-temporal spread of West Nile virus in Europe. *PLoS neglected tropical diseases*, 15(1), e0009022.
77. Wimberly, M.C., Davis, J.K., Hildreth, M.B., & Clayton, J.L. (2022). Integrated forecasts based on public health surveillance and meteorological data predict West Nile virus in a high-risk region of North America. *Environmental Health Perspectives*, 130(8), 087006.
78. García-Carrasco, J.M., Muñoz, A.R., Olivero, J., Segura, M., & Real, R. (2021). Predicting the spatio-temporal spread of West Nile virus in Europe. *PLoS neglected tropical diseases*, 15(1), e0009022.
79. Holcomb, K.M., Staples, J.E., Nett, R.J., Beard, C.B., Petersen, L.R., Benjamin, S.G., ... & Johansson, M.A. (2023). Multi-model prediction of West Nile virus neuroinvasive disease with machine learning for identification of important regional climatic drivers. *GeoHealth*, 7(11), e2023GH000906.
80. Gould, C.V., Staples, J.E., Huang, C.Y.H., Brault, A.C., & Nett, R.J. (2023). Combating West Nile virus disease—time to revisit vaccination. *New England Journal of Medicine*, 388(18), 1633-1636.
81. A virus for which there is no cure is spreading across Europe and the United States. It is carried by mosquitoes (01.10.2024). *newsyou.info*. Retrieved from <https://newsyou.info/2024/10/yevrotoy-i-ssha-shiritsya-virus-vid-yakogo-nemaye-likiv-jogo-perenosyat-komari> [in Ukrainian].
82. Curren, E.J., Shankar, M.B., Fischer, M., Meltzer, M.I., Erin Staples, J., & Gould, C.V. (2021). Cost-effectiveness and impact of a targeted age-and incidence-based West Nile virus vaccine strategy. *Clinical Infectious Diseases*, 73(9), 1565-1570.
83. Hendy, D.A., Johnson-Weaver, B.T., Batty, C.J., Bachelder, E.M., Abraham, S.N., Staats, H.F., & Ainslie, K.M. (2023). Delivery of small molecule mast cell activators for West Nile Virus vaccination using acetalated dextran microparticles. *International journal of pharmaceuticals*, 634, 122658.

## ETIOLOGICAL, EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS OF WEST NILE FEVER

V. S. Kopcha

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

**SUMMARY.** West Nile virus (WNV) primarily infects mosquitoes, birds, horses, and humans. This pathogen can cause asymptomatic infection or disease with various clinical manifestations - from mild fever to fatal neuroinvasive forms of the disease. Recently, the frequency and severity of diseases caused by WNV have increased in the European Union and neighboring countries, especially in the Mediterranean region. This trend is probably related to the increase in both the average air temperature and the amount of precipitation,

which are favorable for the spread of WNV. Due to the marked and increasing geographical distribution of the vector and the high endemic potential of WNV, it is of increasing public health concern.

The clinical spectrum of symptomatic West Nile fever (WNF) in humans is wide. About 80 % of people are asymptomatic, 20 % develop a nonspecific febrile illness that can range in severity from mild to severe, while a small group of patients (<1 %) develop potentially fatal neuroinvasive disease. Recovery from WNF can be slow, and the mortality rate is as high as 10 %, although it depends on the age and immune status of patients. The fact that there is currently no vaccine or specific antiviral agents for the treatment of such patients is particularly worrying.

**Key words:** *West Nile virus; molecular biology; West Nile fever; epidemiological features; clinical manifestations; diagnosis; treatment.*

**Відомості про автора:**

Копча Василь Степанович – д. мед. наук, професор кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського; e-mail: kopcha@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9499-3733>

**Information about the author:**

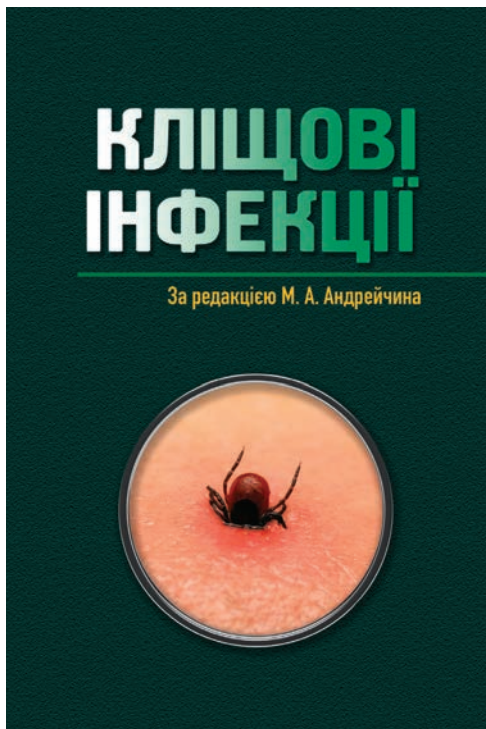
Kopcha V. S. – DSc (Medicine), Professor of the Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Diseases Department, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: kopcha@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9499-3733>

Конфлікт інтересів: немає.

Author has no conflict of interest to declare.

Отримано 5.11.2024 р.



**У ВИДАВНИЦТВІ «УКРМЕДКНИГА» ВИЙШЛА  
НОВА КНИГА!**

**Кліщові інфекції** : навч. посіб. / [М. А. Андрейчин, М. М. Корда, Н. Ю. Вишнеvsька та ін.] ; за ред. М. А. Андрейчина. – Тернопіль : ТНМУ, 2024. – 336 с.

У навчальному посібнику висвітлено сучасні уявлення про причини активізації кліщових інфекцій та появу нових нозологічних форм. Ґрунтовно описано дев'ять найбільш розповсюджених хвороб людини із наведенням найновіших наукових даних (Лайм-бореліоз, гранулоцитарний анаплазмоз людини, бабезіоз та інші). Відомості про кожну інфекцію містять основні дані щодо історії її відкриття, актуальності, етіології, епідеміології, патогенезу, клінічних проявів, діагностики, лікування і профілактики, а також тестові питання для самоконтролю отриманих знань.

Для студентів медичних університетів, інтернів, епідеміологів, інфекціоністів і сімейних лікарів.

З питань замовлення навчального посібника звертайтеся у відділ реклами і збуту ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського за телефонами (38)0973797486; (0352)52-80-09, або пишіть на e-mail [ukrmedknyga@tdmu.edu.ua](mailto:ukrmedknyga@tdmu.edu.ua)