

М.А. Андрейчин, Н.А. Ничик, Н.Г. Завіднюк, Я.І. Йосик

## ЖОВТА ГАРЯЧКА: ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА ТА ПРОФІЛАКТИКА

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

**Мета роботи** – узагальнити дані про етіологію, епідеміологічні особливості, клінічні прояви та лабораторну діагностику жовтої гарячки (ЖГ), подати основні рекомендації ВООЗ і CDC стосовно її профілактики та лікування.

Наведено найновіші дані про ЖГ, особливості її розповсюдження. Вірус ЖГ (ВЖГ) належить до родини флавівірусів. Основним резервуаром збудника у природних осередках є мавпи, додатковим – можливо їжаки, сумчасті, гризуни, у яких інфекція перебігає латентно. ВЖГ потрапляє до людини при укусі інфікованого комара. Хвороба реєструється в Африці, Центральній та Південній Америці. Природний осередок ЖГ на обох континентах підтримується завдяки циркуляції вірусу серед лісових комарів і диких приматів. Передача збудника людині відбувається в лісовому (джунглевому, сільському), проміжному та міському осередках. Найнебезпечніший в епідеміологічному плані є останній, який реалізується серед неімунних людей, внаслідок переміщення заражених осіб або шляхом випадкового перевезення інфікованих комарів. Тяжкий клінічний перебіг та ускладнення свідчать про особливу небезпеку цієї хвороби для людства. Інкубаційний період зазвичай становить 3-6 діб, рідко може досягати 10 діб. У типових випадках спостерігається три періоди хвороби: початковий гарячковий, період ремісії зі зниженням температури тіла і період венозного стазу. Летальність складає 5-10 %, в період епідемії – до 60 % і вище. Для ЖГ можливі також легкі, стерті, абортивні форми без жовтяниці й геморагічного синдрому. Для верифікації діагнозу впродовж 5 днів з моменту появи симптомів використовують полімеразну ланцюгову реакцію зі зворотною транскрипцією та серологічну діагностику (ELISA). Ефективного етіотропного методу лікування ще не розроблено, використовуються лише патогенетичні засоби. Натепер єдиним методом боротьби з цією інфекцією, згідно з рекомендаціями ВООЗ і CDC, є вакцинація. Щеплення необхідно зробити принаймні за 10 днів до подорожі в ендемічну місцевість. Обов'язково вакцинують праців-

ників профільних лабораторій з групи ризику зараження. З 11 липня 2016 року ВООЗ прийняла рішення про виключення повторної вакцинації, оскільки одноразова доза забезпечує пожиттєвий імунітет.

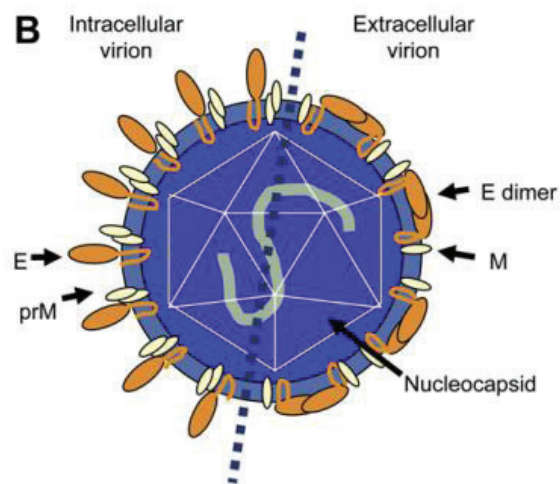
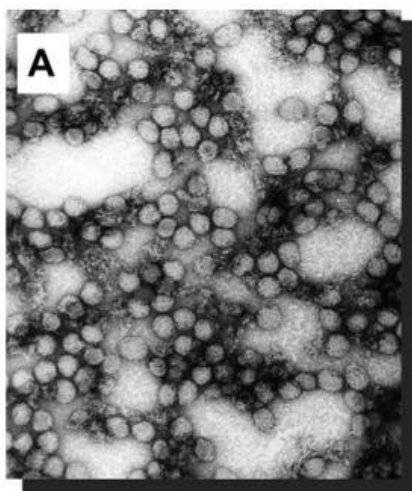
**Ключові слова:** жовта гарячка; комарі роду *Aedes*; біологічна безпека; кровотеча; патогенетична терапія; профілактика.

### Історія дослідження

ЖГ відома в Африці з XVII століття. Звідти, очевидно, вона була завезена в Європу та Америку внаслідок тогочасної рабовласницької торгівлі між цими континентами [1]. У Західній півкулі перша зареєстрована епідемія захворювання, яке, як вважається, було ЖГ, відбулася на півострові Юкатан (Мексика) в 1648 р. [2]. Протягом XVIII і XIX століть спалахи ЖГ спустошували Південну та Центральну Америку, а також портові міста на східному узбережжі Північної Америки та в Європі [3]. Хоча давно зрозуміло, що хвороба не передається від людини до людини, джерелом помилково вважали хвороботворні «міазми». Учений-кубинець Карлос Фінлей вперше, наприкінці 1800-х років, заідеологізував, що захворювання поширюють комарі. Військовий лікар Уолтер Рід з колегами, відряджені на Кубу урядом США для вивчення причин ЖГ, підтвердили, що збудника ЖГ людині передають комарі (мал. 2). Далі було доведено, що хворобу спричиняє агент, якого можна відфільтрувати з крові інфікованих осіб. У 1927 р. англійському професору патології А. Стоксу в Гані (Африка), вперше вдалося виділити вірус з крові 27-річного хворого на ім'я Азібі (так стали іменувати в подальшому класичний штам вірусу), при цьому вчений заразився через укуси комара й помер від жовтої гарячки. У 1930-х роках Макс Тейлер та його колеги [2] отримали штам вірусу, названий 17D, який не спричиняв хворобу у мавп і людей, але залишався високо імуногенним. З цього штаму виготовлено вакцину від ЖГ, що використовується і сьогодні. У 1951 р. М. Тейлер за ці дослідження отримав Нобелівську премію. Майже одночасно була розроблена інша жива атенуйована

вакцина Дакар зі штамів ВЖГ, виділених у Сенегалі в 1927 р. Ця вакцина широко застосовувалася з 1940-х до 60-х років у франкомовних африканських країнах, завдяки чому практично викорінено цю хворобу. Її використання було припинено в 1980 р.

Кампанії зі знищення *Aedes aegypti*, проведені на Кубі та в Панамі, були дуже успішними щодо ліквідації захворювань у містах. На жаль, ліквідація ЖГ виявилася неможливою, оскільки ця гарячка є зоонозним захворюванням, що підтримується комарами та приматами в джунглях.



Мал. 1. Структура віріону ВЖГ (власність CDC) [2].

Діаметр віріону становить приблизно 40 нм, поверхневі виступи мають 5-10 нм. Е-глікопротеїн є основним компонентом поверхні віріону [6] і проявляє більшу частину біологічної активності, включаючи зв'язування з рецепторами поверхні клітини-хазяїна, з'єднання та злиття з нею віріона при низькому рівні рН та імуногенності. Геном, упакований всередині ВЖГ – це одноланцюгова, позитивно заряджена молекула РНК з довжиною 11 кб [7].

На молекулярному рівні, ВЖГ та інші флавівіруси здаються простими, виробляючи лише 10 білків в інфікованій клітині. Однак все частіше виявляється, що взаємодія вірусу з клітиною є надзвичайно складною, оскільки вірус адаптується експлуатувати організм хазяїна для власної репродукції, протидії чи уникнення противірусних реакцій. Ці патогени модулюють рецептори розпізнавання зразків, стресові гранули та мембранозні структури для проведення основних процесів у життєвому циклі [8]. З'ясувавши ці процеси на молекулярному рівні, вчені сподіваються виявити точки враз-

### Етіологія

ВЖГ – належить до роду *Flavivirus*, родини *Flaviviridae* (лат. *flavus* – жовтий). Окрім ЖГ віруси з цього роду спричиняють низку інших хвороб людей та тварин [5], зокрема гарячку Денге, японський кліщовий енцефаліт, гарячку Західного Нілу.

Зрілі віріони ВЖГ є ікосаедричними і містять нуклеокапсид, що складається з капсидних (С) білкових субодиниць, оточених ліпідним бішаром, отриманим з мембран хазяїна. Вірусний конверт наповнений димерами (Е) глікопротеїну та мембранного (М) білка (мал. 1).

ливості в циклі ампліфікації вірусу, на які можуть бути спрямовані противірусні препарати, а також використати при розробці вакцин.

Збудник стійкий до висушування і заморожування (зберігається більше року), рН 8,0, дії 50 % розчину гліцерину, але швидко інактивується при високій температурі, під дією звичайних концентрацій хлоровмісних дезінфектантів, етеру, формаліну.

### Епідеміологія

Основним резервуаром ВЖГ у природних осередках (джунглевих лісах) є мавпи, можливо їжаки, сумчасті, гризуни, у яких інфекція може перебігати латентно. ВЖГ потрапляє до людини шляхом укусу членистоногого вектора (комара). Незважаючи на наявність вірусу в крові та тілесних секретах під час гострої інфекції, флавівірусні інфекції не є контагіозними (тобто не передаються безпосередньо від людини до людини). Тому наявність резервуарів збудника та високий рівень популяції вектора є необхідними передумовами для спалахів та епідемій. Крім того, для підтримки ВЖГ важли-

ва вертикальна або трансваріальна передача вірусу в комарах (мал. 2) [2].



Мал. 2. Комар *Aedes aegypti*.

#### Цикли передачі вірусу жовтої гарячки

ВЖГ уражає людей та приматів у тропічних районах Африки та Центральної та Південної Америки, передається між приматами зі слиною заражених комарів. Природна епідеміологія ЖГ на обох континентах – це циркуляція вірусу між лісовими комарами та дикими приматами. Вторинна передача людині відбувається в 3 циклах: лісовому (джунглевому, сільському), проміжному та міському [10]. Лісовий цикл передачі ЖГ відбувається в тропічних лісах Африки та Південної Америки, де вірус ендемічно передається між кількома видами мавп і комарів, що мешкають в лісовому басейні. Іноді вірус «випадково» передається людям, які відвідують ці місцевості, спричиняючи спорадичні випадки, як правило, у чоловіків – працівників лісового господарства. Проміжний цикл передачі ЖГ призводить до спалахів у селах Африканської савани, коли інфіковані комарі напівдомашніх видів харчуються як на мавпах, так і на людях. Цей тип спалахів був найбільш поширеним в Африці в останні десятиліття.

Основна загроза, що викликає занепокоєння, виникає внаслідок міського циклу передачі, при потрапленні вірусу в райони з високою густиною населення, що веде до великомасштабних епідемій. У міському циклі люди є основним хазяїном, а так званий «домашній» комар *Ae. aegypti*, є вектором. Міські спалахи ЖГ відбуваються серед неімунних людей, поширюються шляхом переміщення заражених людей, або шляхом випадкового перевезення інфікованих комарів. Будь-який епідемічний спалах, в якому *Ae. aegypti* є вектором, ВООЗ класифікує як міський, незалежно від території, тоді як спалахи, що включають інші види комарів, класифікуються як лісові [11]. На краю джунглів цикли змішуються, а інфіковані робітники, які повертаються з джунглів, часто започатковують міський спалах.

#### Епідеміологія жовтої гарячки сьогодні

У минулому спустошливі епідемії міської ЖГ відбувалися в Європі, Африці, Південній, Центральній та навіть Північній Америці [12]. За відсутності лісового циклу передачі, вдосконалення та реалізації санітарно-гігієнічних норм і програм боротьби з комарами, міські епідемії ЖГ припинилися в північноамериканських та європейських містах, останній задокументований спалах в Новому Орлеані в 1905 р. Проте, ЖГ продовжує уражати понад 200 тисяч людей щороку в тропічних регіонах Африки, Південної та Центральної Америки, з 30 тис. смертельними випадками [13]. Сорок чотири країни в Африці, Південній та Центральній Америці знаходяться в сучасній ендемічній зоні, де майже 900 млн людей перебувають під загрозою зараження [14]. Більшість випадків ЖГ трапляються в Африці на південь від Сахари, включаючи періодичні, непередбачувані міські спалахи. Тривожне відродження циркуляції вірусу та розширення ендемічних зон було виявлено в Африці та Південній Америці, вказуючи на можливість появи міських епідемій [15, 16].

#### Жовта гарячка в Африці

На цьому континенті ВЖГ виявлено у багатьох видів приматів, що спричиняє субклінічну інфекцію та збалансоване співіснування між хазяїном і вірусом. В африканських джунглях вірус найчастіше переноситься комаром *Aedes africanus*. Оскільки *Ae. africanus* годується переважно вночі, і на мавпах, рідко кусаючи людину, випадки справжньої джунглевої ЖГ у людей в Африці практично не трапляються. Зараження людини лісовим вірусом, як правило, відбувається через напівдомашній вид комарів *Aedes simpsonii*, відомий як «перехресний вектор», оскільки він харчується як на приматах, так і на людях. Це здається незначною відмінністю, проте вона має важливі епідеміологічні наслідки.

У зв'язку з масовими кампаніями з вакцинації в 1940-х роках та зусиллями по знищенню ділянок розмноження *Ae. aegypti*, в Африці жорстко контролювалися випадки міської ЖГ, особливо у франкомовних країнах, де вакцинація за допомогою французької нейротропної вакцини (FNV) була визнана обов'язковою [17]. Однак у 1960-х рр. у Західній Африці та в Ефіопії, де покриття вакцинацією знизилося або її не було, виявлено тисячі випадків ЖГ, хоча ця хвороба раніше там не виявлялася. Подальше поширення інфекції в кінці 1980-х років лише в Нігерії призвело до приблизно 120 тис. випадків зі смертністю 20 %. Це пояснюється частішим перенесенням ЖГ в райони, де вакцинація не проводилася чи була недостатньою.

З кожним роком ризик міських епідемій ЖГ в африканських містах стає більшим. Використання вакцини FNV було припинено в 1980-х роках через ризик



поствакцинального енцефаліту, а поточне охоплення щепленням 17D вакциною є недостатнім. Іншим важливим фактором є надзвичайно швидка урбанізація в Африці, де міста стають все більшими та чисельнішими, а населення міста збільшується на 4 % щорічно. Ефект зміни сільського населення на міське полягає в тому, що більшість неімунної популяції перебуває у районах з поганим житлом, недостатньою санітарією та обмеженою каналізацією стічних вод. Питна вода часто зберігається поблизу житлових приміщень у великих відкритих контейнерах, що є сприятливим місцем для розмноження комарів *Ae. aegypti*.

В останнє десятиліття спостерігається збільшення числа африканських країн, які повідомляють про спалахи ЖГ. Це свідчить про зростання циркуляції вірусу серед неімунної популяції людей та відродження захворювань у географічних районах, які вже давно були вільними від ЖГ. Спалахи швидко припинялися за допомогою аварійних кампаній вакцинації, що включали введення мільйонів доз вакцини у групах ризику. Наприклад, в результаті спалаху 2001 р. в Абіджані 2,61 мільйона чоловік були вакциновані в 12-денний період.

#### **Жовта гарячка в Америці**

Історично, міська ЖГ була основним ендемічним та епідемічним захворюванням у містах Південної та Центральної Америки. Подібно до ситуації в Африці, у 1940-х рр. реалізація програми боротьби з комарами та кампанії масової вакцинації, призвели до зникнення міських спалахів ЖГ. Проте, зрозуміло, що викоринити гнізда комарів *Haemagogus spp* чи приматів – резервуарів у джунглях неможливо, тому випадки лісової ЖГ продовжуються, в основному в басейнах річок Оріноко та Амазонки. Для деяких приматів, захворювання є смертельним, і це, можливо, відображає пізнішу появу ВЖГ в Америці. Багато трупів таких тварин у лісах свідчать про локальну активність ЖГ [18].

Протягом останніх декількох років Панамериканська організація охорони здоров'я (РАНО) повідомляє, що в південній частині континенту, Колумбії та Венесуелі в Андській області, інтенсивно зростає циркуляція лісового ВЖГ, і цей процес також втягує Аргентину, Парагвай та Бразилію, Тринідад і Тобаго в Карибському морі. Викликає занепокоєння те, що комарі *Ae. aegypti* знову заселили більшість міських центрів у Центральній та Південній Америці, включаючи міста, в яких раніше мали місце спалахи ЖГ, до того ж зараз вони заселені неімунними людьми. Оскільки рівень охоплення імунізацією значно знизився, ці території перебувають під більшим ризиком розвитку міських епідемій, ніж будь-коли за останні 50 років. Остання документально підтверджена міська епідемія ЖГ в Америці відбулася 1928 р. в Ріо-де-Жанейро, Бразилія [15,19]. Зовсім недавно, після

34-річної відсутності, ЖГ повернулася в Парагвай 2008 р. Виникла термінова необхідність у двох мільйонах вакцинних доз із глобального запасу (який суттєво скоротився через африканські епідемії того самого року). Спалах успішно був зупинений саме завдяки масовій вакцинації.

#### **Жовта гарячка у мандрівників**

ВЖГ становить значну загрозу для невакцинованих мандрівників в ендемічних зонах ЖГ [20]. Ризик інфікування залежить від стану вакцинації, місця призначення туру, сезону, тривалості візиту та активності подорожнього. Легкість міжнародних подорожей також підвищує можливість ввезення та поширення ЖГ у нові райони, в яких є *Ae. aegypti*, які становлять потенційну небезпеку для частин Азії, Австралії, Європи та Північної Америки. Протягом останніх десятиліть було задокументовано кілька випадків імпортування ВЖГ людьми в неендемічні райони. З 1964 р. серед європейських і північноамериканських туристів після повернення додому із Західної Африки та Південної Америки було зареєстровано 9 випадків ЖГ, але ще не відбувалося вторинної передачі [21]. Не зрозуміло, чому ВЖГ не поширився на нові регіони, де є *Ae. aegypti*, зокрема в Азії, але, очевидно, що традиційні географічні бар'єри для ЖГ руйнуються. Незважаючи на те, що спалахи ЖГ в розвинених країнах, ймовірно, будуть виявлені та швидко зупинені, вплив на громадську думку та медичну систему буде значним.

#### **Усунення загрози майбутньої міської епідемії жовтої гарячки**

Стратегія контролю за ЖГ – це імунізація дітей у віці від 6 міс. і старше, кампанії масової вакцинації для запобігання епідемії, виявлення спалахів та швидке реагування і контроль *Ae. aegypti* в містах. У 1988 р. ВООЗ рекомендувала включити вакцинацію проти ЖГ в програму імунізації новонароджених. Станом на 2009 р. це зробили 22 африканські країни та 14 країн Південної Америки.

Ініціативна програма «Жовта гарячка» була започаткована в 2006 р., щоб зупинити можливі спалахи ЖГ у світі, які здатні призвести до масштабних міських епідемій, що торкнеться мільйонів людей. Ця програма дозволяє оцінити ризик спалахів ЖГ на районному рівні в зоні екологічного ризику, повідомлення про підозри або підтвердження випадків з 1960 р. в цьому або прилеглих районах, кількість цих випадків з 1960 р., сприйнятливість населення (тобто частка, яка не охоплена вакцинацією). На першому етапі реалізації цієї програми в 2007 р. виявлено, що 12 африканських країнах зі значною кількістю неімунного населення мають високий ризик епідемії, і тому зусилля по імунізації було посилено. Обсяг вакцинації в Південній Америці та деяких

африканських країнах збільшено, як і в багатьох інших країнах [22].

#### Патогенез жовтої гарячки

Зараження людини відбувається при укусі інфікованим комаром. Під час інкубаційного періоду вірус по лімфатичних судинах проникає в регіонарні лімфатичні вузли, в яких відбувається його реплікація. Через декілька діб він надходить у кров і поширюється по всьому організму. Після первинної реплікації вірусу в лімфоїдних елементах у місці його інокуляції розвивається віремія, яка супроводжується підвищенням у крові рівня TNF-а, IL-6 й інших медіаторів, з чим пов'язують розвиток лихоманки та інших загальнотоксичних симптомів хвороби. Період вірусемії триває 3-6 діб. У цей час вірус потрапляє головним чином в ендотелій судин, печінку, нирки, селезінку, кістковий і головний мозок. У зв'язку з вираженим тропізмом збудника до кровноносної системи виникає підвищена проникність стінок судин, особливо капілярів, прекапілярів і венул. Через тиждень спостерігається повторне підвищення в крові вмісту TNF-alfa, що супроводжується другою хвилею лихоманки. Розвивається коагуляційний некроз гепатоцитів, переважно в центрі і в мезолобулярних відділах печінкових часточок з утворенням характерних еозинофільних тілець Каунсільмена зі слабо вираженою мононуклеарною запальною інфільтрацією. В Купферовських клітинах (зірчасті ендотеліоцити) і в уражених гепатоцитах виявляють антигени ВЖГ. Крім змін цитоплазми, в ядрах клітин печінки виявляють ацидофільні включення (тільца Торреса). Вони виникають внаслідок реплікації вірусу в клітинах і змін в їхніх ядрах. Незважаючи на істотні зміни в печінці, одужання супроводжується відновленням її функцій без розвитку цирозу. У ряді випадків причиною смерті є ураження нирок, де розвивається гострий некроз тубулярного епітелію. Характерна жирова дистрофія і некроз міокарда з ураженням провідної системи серця, що зумовлюють виникнення аритмій і зменшення серцевого викиду крові. В головному мозку розвиваються набряк, геморагічні зміни й іноді енцефаліт. В уражених тканинах виявляють антиген ВЖГ. Причинами геморагічного синдрому є пряме вірусне ураження ендотелію мікросудин, зниження синтезу факторів згортання внаслідок некротичного гепатиту в поєднанні з тромбоцитопенією внаслідок ДВЗ-синдрому і порушення тромбоцитогенезу. Нейтралізуючі антитіла, що виробляються протягом одного тижня, забезпечують елімінацію ВЖГ з крові з формуванням у реконвалесцентів стійкого (пожиттєвого) імунітету. Вважається, що інфекція гетерологічними флавівірусами, наприклад вірусом гарячки Денге, може створювати протективний ефект щодо ЖГ [9].

#### Клінічна картина

Інкубаційний період при жовтій лихоманці зазвичай становить 3-6 діб, рідко може досягати 10 діб. У типових випадках спостерігається три періоди хвороби: початковий гарячковий, період ремісії зі зниженням температури тіла і період венозного стазу.

Захворювання починається гостро, без продромальних явищ. Температура тіла швидко піднімається до високих цифр і вже протягом першої доби досягає 39-40 °С [13]. Підйом температури супроводжується ознобом, сильним головним болем, болями в м'язах спини і кінцівок. Приєднуються нудота та блювання, спочатку з домішкою слизу, потім жовчі. Характерні гіперемія обличчя, шиї та верхньої частини тулуба, виражена ін'єкція склер, набряклість повік, одутлість обличчя («амарильна маска»). Відзначаються світлобоязнь, сльозотеча. Слизова оболонка ротової порожнини й язик яскраво червоні, з рота відчувається специфічний запах «м'ясної крамниці» (симптом Феррарі). Хворі страждають безсонням. Печінка і селезінка помірно збільшені, можлива болючість при пальпації. На 3-4-й день може з'явитися жовте забарвлення склер, кон'юнктив і м'якого піднебіння, знижується артеріальний тиск крові, приєднується ціаноз. Стан хворого погіршується. Можливі носові кровотечі, кровоточивість ясен; домішки крові в блювотинні. У разі тяжкого перебігу хвороби (блискавична форма) хворий може померти.

У випадку легкого перебігу хвороби на 4-5-й день настає стадія ремісії. Температура тіла знижується до нормальних значень. Загальний стан поліпшується, припиняються нудота і блювання, обличчя блідне, зникає одутлість. Захворювання може перейти в стадію одужання.

При тяжкому перебігу ЖГ лихоманка може тривати протягом 8-10 діб. Зазвичай температура тіла знижується до нормальних значень під кінець 3-ї доби. Потім вона знову підвищується, не досягаючи початкових високих значень. Однак через кілька годин стан хворого різко погіршується (у 15-25 % пацієнтів), що свідчить про перехід захворювання в найважчий, третій період – період венозного стазу. Він характеризується розвитком максимальної жовтяниці, геморагічного синдрому і гострої ниркової недостатності. Типові кровоточивість ясен, криваве блювання кольору кавової гущі, носові, маткові та кишкові кровотечі, мелена, на шкірі та слизових оболонках – різні за розмірами крововиливи на тлі поліморфного висипу. Артеріальний тиск крові падає, тони серця ослаблені, пульс слабкого наповнення, тахікардія змінюється брадикардією до 40 в 1 хв при високій температурі тіла (симптом Фаже). Стан хворого обтяжується ураженням нирок (олігурія, анурія). Можуть приєднувати-

ся явища токсичної енцефалопатії: марення, психомоторне збудження, розлади свідомості. Зазначені зміни найбільш виражені на 6-7-й день хвороби. Ці дні є критичними для хворого [23-25]. Смерть настає при явищах гострої ниркової, печінкової і серцево-судинної недостатностей. Летальність складає 5-10 %, в період епідемії – до 60 % і вище.

За сприятливого перебігу з 8-9-го дня хвороби загальний стан хворих поступово поліпшується, нормалізуються клінічні та лабораторні показники, однак жовтяниця може зберігатися декілька тижнів. Повне одужання настає повільно. Подальше спостереження за перехворілими необхідне лише для контролю залишкових явищ і ускладнень. Виробляється повноцінний пожиттєвий імунітет.

Для ЖГ можливі також легкі, стерті, абортівні форми без жовтяниці й геморагічного синдрому.

#### Ускладнення

При ЖГ можливий розвиток інфекційно-токсичного шоку; важкого ураження головного мозку; запальних уражень серцевого м'яза (міокардит); гангрені м'яких тканин і кінцівок; приєднання вторинних бактерійних інфекцій (пневмонії, паротиту, сепсису тощо) [26].

#### Діагностика

Аналіз крові вказує на лейкопенію до  $(1,5-2,0) \times 10^9/\text{л}$ , нейтропенію, тромбоцитопенію, збільшену ШОЕ, гіпербілірубінемію (за рахунок обох фракцій пігменту), підвищення активності амінотрансфераз; у сечі – білірубін, уробілін, багато альбуміну, еритроцити, лейкоцити, циліндри. У випадку розвитку ДВЗ-синдрому – відповідні зміни системи згортання крові (низький рівень фібриногену, інших факторів згортання крові, поява продуктів розпаду фібриногену, позитивні етаноловий та  $\beta$ -нафтоловий тести) [25].

Для верифікації діагнозу впродовж 5 днів з моменту появи симптомів (фаза вірусемії) використовують полімеразну ланцюгову реакцію зі зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР). Якщо результат аналізу негативний, необхідно взяти зразок крові після фази вірусемії для проведення серологічного аналізу [27]. Зразки крові, взяті між 5-м і 7-м днем (виявлення вірусної РНК можливе до 7 днів з моменту появи симптомів) доцільно досліджувати за допомогою ЗТ-ПЛР і серологічного методу [28].

Після 5-го дня хвороби (фаза після вірусемії) рекомендовано проведення серологічних досліджень (ELISA) на IgM. Негативний результат виключає діагноз ЖГ. Позитивний результат вказує лише на ймовірність діагнозу, оскільки можлива перехресна реакція з іншими флавівірусами. Тому необхідно паралельно робити серологічні аналізи на інші збудники (наприклад, віруси Зіка, денге або Західного Нілу) залежно від епідеміологічної

ситуації у відповідній країні. Якщо результат негативний, підтверджують діагноз ЖГ [27].

Досліджують також зразки парних сироваток, взятих від хворих з інтервалом в один тиждень, на наявність IgG та проводять реакцію нейтралізації бляшкоутворення вірусів (РНБВ, у зразках парних сироваток або в одичинному зразку, якщо шукають декілька флавівірусів). РНБВ має вищу специфічність, порівняно з виявленням специфічних IgM і IgG, але проводиться лише у спеціалізованих лабораторіях. Результати необхідно трактувати з обережністю в регіонах, де тривають активні кампанії вакцинації, оскільки можуть виявлятися поствакцинальні антитіла (особливо протягом 30 днів після вакцинації). Наразі немає доступних комерційних наборів для проведення аналізу ELISA на IgM.

Розробляються також новітні методи досліджень – безпосереднє виявлення вірусу в посіві на культурах (у клітинних лініях Vero, AP-61, SW-13, BHK-21), зразку тканини головного мозку (інтрацеребральне зараження мишей-сосунків) або зразку клітин москітів, а також метод ізотермічної ампліфікації нуклеїнових кислот вірусу [29, 30].

Для підтвердження діагнозу ЖГ Всесвітня організація охорони здоров'я (2015) рекомендує брати до уваги відсутність даних про щеплення від ЖГ впродовж 30 днів до маніфестації захворювання, а також враховувати один з наведених критеріїв: виявлення антитіл IgM до ЖГ або чотирикратного підвищення титрів антитіл IgM чи IgG до ЖГ під час порівняння результатів у зразках сироваток у гострій фазі й фазі одужання або виявлення специфічних нейтралізуючих антитіл до ЖГ.

Якщо щеплення від ЖГ впродовж 14 днів до маніфестації не проводилося, слід враховувати один з нижчезказаних критеріїв:

- виявлення геному вірусу ЖГ у зразках крові або інших органів методом ПЛР,
- виявлення антигена ЖГ у зразках крові, печінки або інших органів методом імуноферментного аналізу,
- виділення вірусу ЖГ [31].

#### Диференційна діагностика

ЖГ необхідно диференціювати з гарячкою Ріфт Валлі, денге, Чикунгунья, Зіка (табл. 1), Ласса, Ебола, Марбург, Крим-Конго, південноамериканськими геморагічними гарячками (ПАГГ), малярією, лептоспірозом, гострим гепатитом, кором, грипом, менінгококовою інфекцією.

Для гарячок Ласса, Ебола та Марбург буде характерним проживання в ендемічному регіоні чи подорож до нього, контакт з біологічними рідинами під час розбирання туш інфікованих тварин чи споживання їх м'яса;

Порівняння основних симптомів вірусних гарячок, що передаються через комарів *Aedes* [32]

Ознака	Хвороба				
	ЖГ	Гарячка долини Ріфт	Денге	Чикунгунья	Зіка
Інкубаційний період	3-6 діб	2-6 діб	4-7 діб	3-7 діб	2-10 діб
Гарячка	39-40 °С	39-40 °С	вище 38 °С 4-7 діб	вище 38 °С 2-3 діб	немає чи субфебрильна 1-2 доби
Біль голови	+++	++	++	+	+
Висипання	++	+/-	++	++	+++
Свербіж	-	-	+	+	++/+++
Артралгії	++	++	+++	+++	+
Міалгії	+++	+++	++	+	+
Нудота, блювання	+++	-	++ (кров'ю)	-	-
Ураження очей	++	++++	+	+/-	++
Жовтяниця	+/-	+/-	-	-	-
Ураження нирок	+++	-	+/-	-	-
Низький вміст лейкоцитів і тромбоцитів	++	++	+++	+	-
Небезпека кровотечі	+++	++	+++	+/-	-
Шок	+/-	-	++	-	-
Одужання	7-10 діб	< 3 тижнів	6-7 діб	< 1 тижня	4-7 діб

для гарячки Марбург – контакт з кажанами, перебування у печерах, добувні роботи. Гарячку Ебола важко відрізнити від інших вірусних геморагічних гарячок. Для гарячки Ласса специфічними симптомами будуть порушення слуху аж до його втрати, біль у горлі і сухий непродуктивний кашель. Жовтяниці при цих гарячках, як правило, не буває. Виявлення РНК вірусів та специфічних антитіл до них буде підтвердженням діагнозів.

При геморагічній гарячці Крим-Конго в анамнезі – проживання в ендемічному регіоні чи подорож до нього, укуси кліщів, догляд за худобою або контакт з інфікованими біологічними рідинами; характерний макульозний або геморагічний висип на шкірі, можливе ураження печінки, ЗТ-ПЛР позитивна на РНК вірусу ККГГ, при проведенні серологічного аналізу знаходять антитіла до цього вірусу.

Для ПАГГ характерними критеріями є проживання в ендемічному регіоні чи подорож до нього, контакт з екскрементами інфікованих щурів або контакт з інфікованою особою. Наявні неврологічні симптоми (наприклад, судомні напади), але немає жовтяниці. Позитивний результат ЗТ-ПЛР на РНК вірусів Хунін, Гуанаріто, Ма-

чупо, Чапаре або Себія. Серологічний аналіз вказує на антитіла до цих вірусів [33].

Для *малярії* характерна тріада клінічних проявів: типові напади гарячки з чіткою періодичністю, гепатоспленомегалія, анемія. У крові знаходять малярійного плазмодія.

*Лептоспіроз* має триваліший перебіг і спричиняє не настільки тяжкий токсикоз. Характерними є гарячка, гостра ниркова недостатність, можливий розвиток геморагічного синдрому. Тяжку форму іктерогеморагічного лептоспірозу важко відрізнити від ЖГ. У випадку ураження печінки спостерігається жовтяниця, незначне підвищення активності амінотрансфераз. Підтвердженням діагнозу є виявлення лептоспір у крові та сечі, серологічні дослідження. Сприяє одужанню лікування антибіотиками.

*Гострі вірусні гепатити* починаються поступово або підгостро з переджовтяничного періоду, перебіг якого супроводжується катаральним, диспепсичним, артралгічним або астеновегетативним синдромами. У розпалі хвороби не спостерігаються гіперемія і одутість обличчя, гарячка, озноб, ураження нирок. Геморагічний синдром виникає лише при дуже тяжкому ступені хво-



роби. За допомогою ІФА і ПЛР виявляють маркери вірусів гепатитів.

*Кір* починається з катарального синдрому, прослідковується певна етапність висипань з наступним висівкоподібним луценням. За допомогою серологічних досліджень виявляють специфічні антитіла IgM.

*Менінгококова інфекція* починається гостро, у клінічній картині генералізованої форми на перший план виступає менінгіт або сепсис із рясною геморагічною висипкою, багато елементів зірчастої форми з некрозом епітелію. Аналіз крові засвідчує гіперлейкоцитоз із зсувом формули вліво, збільшену ШОЕ. Діагноз підтверджується виявленням менінгокока в посівах з носоглотки, крові та ліквору [34].

#### **Лікування**

Ефективних протівірусних препаратів від ЖГ досі немає. Основою лікування клінічного захворювання є підтримувальна терапія [22, 25, 35].

У разі підозри на вірусну геморагічну гарячку, поки не буде підтверджено діагноз ЖГ, можна застосовувати рибавірин, оскільки препарат помірно ефективний проти інших вірусних геморагічних гарячок – 33 мг/кг внутрішньовенно, доза насичення, далі 16 мг/кг через кожні 6 годин протягом 4 днів, далі 8 мг/кг через кожні 8 годин протягом 6 днів [36]. Як тільки буде підтверджено діагноз ЖГ, його застосування припиняють [37].

Хворих з підозрою на ЖГ слід негайно госпіталізувати для проведення підтримувальної терапії і спостереження. Необхідна ізоляція та захист від укусів москітів до 5 днів після появи лихоманки, щоб не допустити передачі збудника іншим особам..

Основне лікування передбачає відповідний режим, належне харчування та профілактику гіпоглікемії; для запобігання здуття шлунка й аспірації рекомендовано застосування назогастрального зонда; для профілактики шлункової кровотечі – призначення антагоністів H<sub>2</sub>; артеріальний тиск крові підтримують шляхом відновлення втрати рідини і введенням вазоактивних препаратів; проводять кисневу терапію; корекція ацидозу; у випадку кровотеч – вливання свіжозамороженої плазми; у разі ниркової недостатності – проведення гемодіалізу; при приєднанні вторинних інфекцій – антибіотики, при вираженому больовому синдромі та гіперпірексії – знеболювальні та жарознижувальні засоби. Потрібно уникати призначення нестероїдних протизапальних препаратів, зокрема, аспірину, через ризик кровотеч, пов'язаний з їх застосуванням [13].

Пацієнтів з поліорганною недостатністю, тяжкими геморагічними ускладненнями і/або резистентною до терапії гіпотензією госпіталізують у відділення інтенсивної терапії. Оскільки чинником термінальних клінічних проявів і смерті є «цитокінова буря», можливе гіпотетич-

не застосування глюкокортикоїдів і антагоністів цитокінів [38].

З новітніх методів лікування на різних стадіях доклінічної розробки перебувають модифікатори імунної реакції та інгібітори гелікази і протеази (основні ферменти вірусу ЖГ). Однак, жоден з цих засобів не можна буде застосовувати ще впродовж кількох років [22, 39].

Експериментальні дослідження виявили, що специфічні антитіла, інтерферон-альфа й інтерферон-гамма забезпечують захисну дію до і протягом кількох годин після зараження вірусом ЖГ, але не ефективні з моменту появи клінічних симптомів [22]. З огляду на це, такі засоби можуть бути корисними лише в якості постконтактної профілактики у людей (наприклад, після контакту в умовах лабораторії).

#### **Профілактика**

Оскільки етіотропне лікування ЖГ не розроблене, профілактика має вирішальне значення. На цю інфекцію поширюються Міжнародні медико-санітарні правила, розроблені ВООЗ. Рекомендованими заходами є вакцинація та запобігання укусів комарів.

#### **Вакцинація**

ВООЗ рекомендує щеплення живою атенуйованою вакциною 17D особам (віком  $\geq 9$  міс.), які подорожують або проживають у регіонах з ризиком зараження ЖГ. Щеплення необхідно зробити принаймні за 10 днів до подорожі. Обов'язково проводиться вакцинація працівникам профільних лабораторій з групи ризику зараження [40].

Щеплення проводять підшкірно, однією дозою одноразово, оскільки це забезпечує пожиттєвий імунітет. З 11 липня 2016 року ВООЗ прийняла рішення про виключення повторної вакцинації [41].

Консультативний комітет з питань вакцинації (ККВ) Центру контролю та профілактики захворювань (ЦКЗ) США також рекомендує проводити додаткові щеплення для таких категорій подорожніх [40]:

- жінкам, які були вагітні під час проведення першої вакцинації (їм необхідно зробити додаткове щеплення перед наступною подорожжю з ризиком зараження);
- особам, яким була проведена пересадка гемопоетичних стовбурових клітин після проведення вакцинації (їм необхідно зробити додаткове щеплення перед наступною подорожжю з ризиком зараження)
- інфікованим ВІЛ на момент останньої вакцинації (їм необхідно робити щеплення кожні 10 років, якщо у них зберігається ризик зараження).

У випадку спалаху ЖГ, якщо кількості вакцин недостатньо, ВООЗ рекомендує застосовувати одну п'яту стандартної дози (дробне дозування) [42].



Ряд країн вимагають підтвердження вакцинації для дозволу на в'їзд. Міжнародне свідоцтво про вакцинацію та профілактику щодо ЖГ вважається дійсним впродовж життя щепленого. Однак лікарі і мандрівники повинні ознайомлюватися з вимогами до в'їзду відповідних країн [40].

### Неспецифічна профілактика

Подорожнім до ендемічних регіонів потрібно носити сорочки з довгими рукавами і заправляти їх, довгі штани і головні убори. На відкриті ділянки шкіри необхідно застосовувати репеленти від комах, що містять ДЕТА і пікарідин. Засоби, які містять перметрин (наприклад, перманон), наносять на одяг, взуття, намети, антимоскітні сітки та інші предмети для забезпечення кращого захисту. Піковий час щодо небезпеки укусів для більшості видів москітів триває від заходу сонця до світанку. Однак *Aedes aegypti*, найбільш ефективний вектор вірусу жовтої гарячки в Африці, живиться у денний час. ЦКЗ рекомендує особливу увагу приділяти застосуванню репелентів і захисного одягу в денний час, а також увечері і рано вранці, або уникати перебування надворі

у цей час у регіонах з ризиком зараження жовтою гарячкою [43].

В ендемічних районах систематично проводять – профілактичну дезінсекцію (осушення дрібних водоймищ) і винищувальну (знищення комах, їх личинок).

Про випадок ЖГ чи іншої вірусної геморагічної гарячки потрібно негайно повідомити місцеві служби охорони здоров'я (не виключена ймовірність зв'язку з можливим біотерористичним актом) [44-46].

При виявленні осіб, підозрілих на ЖГ або з підтвердженим діагнозом, згідно з Міжнародними медико-санітарними правилами, кожна держава зобов'язана негайно (протягом 24 годин) інформувати ВООЗ [47]. Основними завданнями епідагляду є: здійснення моніторингу захворюваності, складання прогнозів, виявлення епідемічних спалахів на ранніх стадіях, оцінка проведених протиепідемічних заходів. У країнах з підвищеним ризиком ЖГ, здійснюють епідеміологічне розслідування кожного захворювання. Діагноз ЖГ слід якомога швидше підтвердити лабораторним методом.

### Література

- Barrett A. D. Epidemiology and ecology of yellow fever virus / A. D. Barrett, T. P. Monath // *Advances in Virus Research*. – 2003. – N 61. – P. 291–315.
- Gardner Ch. L. Yellow fever: A reemerging threat / Ch. L. Gardner, K. D. Ryman // *Clinics in Laboratory Medicine*. – 2010. – Vol. 30, N 1. – P. 237–260. doi: [10.1016/j.cll.2010.01.001].
- Tomlinson W. Centennial year of yellow fever eradication in New Orleans and the United States, 1905–2005 / W. Tomlinson, R. S. Hodgson // *La state medical society*. – 2005. – Vol. 157, N 2. – P. 216–217.
- Staples J. E. Yellow fever: 100 years of discovery / J. E. Staples, T. P. Monath // *JAMA*. – 2008. – Vol. 300, N 8. – P. 960–962.
- Gould E.A. Pathogenic flaviviruses / E. A. Gould, T. Solomon // *Lancet*. – 2008. – Vol. 9611, N 371. – P. 500–509.
- Chambers T. J. Production of yellow fever virus proteins in infected cells: identification of discrete polyprotein species and analysis of cleavage kinetics using region-specific polyclonal antisera / T. J. Chambers, D. W. McCourt, C. M. Rice // *Virology*. – 1990. – Vol. 177, N 1. – P. 159–174.
- Waigmann H. *Viral infections and treatment* / H. Waigmann, K. Deres, G. Hewlett // *Marsel Dekker, inc.* – New York: Basel, 2001. – P. 590.
- Pathogenesis of flavivirus infections: using and abusing the host cell / M.D. Fernandez-Garcia, M. Mazzon, M. Jacobs [et al.] // *Cell Host Microbe*. – 2009. – Vol. 5, N 4. – P. 318–328.
- Monath T.P. Pathogenesis and Pathophysiology of Yellow Fever / T. P. Monath, A. D. T Barrett // *Advances in Virus Research*. – N 60. – P. 343–395. doi: 10.1016/S0065-3527(03)60009-6.
- Monath T. P. Facing up to re-emergence of urban yellow fever / T. P. Monath // *Lancet*. – 1999. – Vol. 9164, N 353. – P. 1541.
- Bres P. L. A century of progress in combating yellow fever / P. L. Bres // *Bull World Health Organ*. – 1986. – Vol. 64, N 6. – P. 775–786.
- Monath T. P. Yellow fever as an endemic/epidemic disease and priorities for vaccination / T. P. Monath // *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*. – 2006. – 99, N 5. – P. 341–347.
- Monath T. P. Yellow fever: an update / T. P. Monath // *Lancet Infect Dis*. – 2001. – Vol. 1, N 1. – P. 11–20.
- Brunette G. W. CDC health information for international travel 2010 / G. W. Brunette, P. E. Kozarsky, A. J. Magill // *Elsevier*. – 2009. – Online.
- Briand S. Assessment of yellow fever epidemic risk: an original multi-criteria modeling approach / S. Briand, A. Beresniak, T. Nguyen // *PLoS Neglected Tropical Diseases*. – 2009. – N 3. – P. 483.
- Bryant J. E. Out of Africa: a molecular perspective on the introduction of yellow fever virus into the Americas / J. E. Bryant, E. C. Holmes, A. D. Barrett // *PLoS Pathogens*. – 2007. – Vol. 5, N 3. – P. 75.
- Monath T. P. Yellow fever: Victor, Victoria? Conqueror, conquest? Epidemics and research in the last forty years and prospects for the future. / T. P. Monath // *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. – 1991. – 45, N 1. P. 1–43.
- Barrett A. D. Yellow fever: a disease that has yet to be conquered / A. D. Barrett, S. Higgs // *Annual Review of Entomology*. – 2007. – N 52. – P. 209–229.
- Mutebi J. P. Phylogenetic and evolutionary relationships among yellow fever virus isolates in Africa / J. P. Mutebi, H. Wang, J. E. Bryant // *Journal of Virology*. – 2004. N 75. – P. 6999–7008.
- Monath T. P. Prevention of yellow fever in persons traveling to the tropics / T. P. Monath, M. S. Cetron // *Clinical Infectious Diseases*. – 2002. – Vol. 34, N 10. – P. 1369–1378.
- Onyango C. O. Yellow fever outbreak, Imatong, southern Sudan / C. O. Onyango, V. O. Ofula, R. C. Sang // *Emerging Infectious Diseases journal*. – 2004. – Vol. 10, N 6. – P. 1063–1068.
- Monath T. P. Treatment of yellow fever. / T. P. Monath // *Antiviral Research*. – 2008. – Vol. 78, N 1. – P. 116–124.

23. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д. К. Львова. – М.: МИА, 2013. – С. 731-733.
24. Yellow fever Outbreak. The Uganda Experience / WHO // ARI meeting. Dar es Salaam, Tanzania. – <https://reliefweb.int/disaster/ep-2016-000059-uga>
25. Barnett E. D. Yellow fever: epidemiology and prevention // Clin. Infect. Dis. 2007. – Vol. 44. – P. 850–856.
26. Жовта лихоманка: що потрібно знати та як уберегтися? – 1.10.2018. – [https://phc.org.ua/news/show/zhovta-lihomanka-shcho-potribno-znati-ta-yak-uberegtisya?fbclid=IwAR1L3UFMGo\\_IW0NK4vhp4HvD5yRbETRJR4\\_7vtxzMAPGReSXMnXDo9IYOg](https://phc.org.ua/news/show/zhovta-lihomanka-shcho-potribno-znati-ta-yak-uberegtisya?fbclid=IwAR1L3UFMGo_IW0NK4vhp4HvD5yRbETRJR4_7vtxzMAPGReSXMnXDo9IYOg)
27. Pan American Health Organization; World Health Organization. Laboratory diagnosis of yellow fever virus infection. February 2017. – 15.05.2017. – <http://www.paho.org/> (last accessed 15 March 2017).
28. CDC health information for international travel (Yellow Book). Chapter 3: infectious diseases related to travel – yellow fever. 2017. – <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/yellow-fever>.
29. Drosten C. Rapid detection and quantification of RNA of Ebola and Marburg viruses, Lassa virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, dengue virus, and yellow fever virus by real-time reverse transcription-PCR / C. Drosten, S. Götting, S. Schilling // Journal of Clinical Microbiology. – 2002. – N 40. – P. 2323–2330.
30. Domingo C. Advanced yellow fever virus genome detection in point-of-care facilities and reference laboratories / C. Domingo, P. Patel, J. Yillah // Journal of Clinical Microbiology. – 2012. – N 50. – P. 4054–4060.
31. World Health Organization. Yellow fever: case definitions for public health surveillance. 16 March 2017. – <https://www.who.int/ith/updates/20160727/en/>.
32. Андрейчин М.А. Проблеми хвороби Зіка у світі / М.А. Андрейчин, Н.Г. Завіднюк, Н.А. Ничик // Інфекційні хвороби. – 2016. – № 1 (83). – С. 56-62.
33. Yellow fever. – 1.12.2016. – <https://bestpractice.bmj.com/topics/uk-ua/906/differentials>.
34. Інфекційні хвороби в практиці дільничного і сімейного лікаря / За ред. М.А. Андрейчина. – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2007. – 615 с.
35. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). General recommendations on immunization – recommendations of the ACIP. MMWR Recomm Rep. 2011. – N 60. – P. 1–64.
36. Vasconcelos P. F. Epidemic of jungle yellow fever in Brazil, 2000: implications of climatic alterations in disease spread /
- P. F. Vasconcelos, Z. G. Costa, E. S. Travassos da Rosa // Journal of Medical Virology. – 2001. – N 65. – P. 598–604.
37. Huggins J. W. Prospects for treatment of viral hemorrhagic fevers with ribavirin, a broad-spectrum antiviral drug / J. W. Huggins / Reviews of Infectious Diseases. – 1989. – N 11. – P. 750–761.
38. Ter Meulen J. Activation of the cytokine network and unfavorable outcome in patients with yellow fever / J. Ter Meulen, M. Sakho, K. Koulemou // The Journal of Infectious Diseases. – 2004. – N 190. – P. 1821–1827.
39. Julander J. G. Experimental therapies for yellow fever / J. G. Julander // Antiviral Research. – 2013. – N 97. – P. 169–179.
40. Staples J. E. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Yellow fever vaccine booster doses: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015 / J. E. Staples, J. A. Bocchini Jr, L. Rubin // MMWR. – 2015. – N 64. – P. 647–650.
41. Gotuzzo E. Efficacy and duration of immunity after yellow fever vaccination: systematic review on the need for a booster every 10 years. / E. Gotuzzo, S. Yactayo, E. Córdova // The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. – 2013. – N 89. – P. 434–444.
42. World Health Organization Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. Fractional dose yellow fever vaccine as a dose-sparing option for outbreak response. July 2016. – 15.05.2017 – <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246236/WHO-YF-SAGE-16.1-eng.pdf;jsessionid=A7C157B0710F32DD8EDBFD6061602F73?sequence=1>
43. Mirzaian E. Mosquito-borne illnesses in travelers: a review of risk and prevention / E. Mirzaian, M. J. Durham, K. Hess // Pharmacotherapy. – 2010. – N 30. – P. 1031–1043.
44. Franz D. R. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents / D. R. Franz, P. B. Jahrling, A. M. Friedlander // JAMA. – 1997. – N 278. – P. 399–411.
45. Borio L. Working Group on Civilian Biodefense. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: medical and public health management / L. Borio, T. Inglesby, C. J. Peters // JAMA. – 2002. – N 287. – P. 2391–2405.
46. Bossi P. Bichat guidelines for the clinical management of haemorrhagic fever viruses and bioterrorism-related haemorrhagic fever viruses. / P. Bossi, A. Tegnell, A. Baka // Euro Surveill. 2004. – N 9. – P. 11–12.
47. Епідеміологія: підручник для студентів вищих медичних закладів / М.А. Андрейчин, З.П. Василюшин, Н.О. Виноград; за ред. І.П. Колеснікової. – Вінниця: Нова Книга, 2012. – 576 с.

## References

1. Barrett, A.D., & Monath, T.P. (2003). Epidemiology and ecology of yellow fever virus. *Advances in Virus Research*, 61, 291-315.
2. Gardner, Ch.L., & Ryman, K.D. (2010). Yellow Fever: A re-emerging threat. *Clinics in Laboratory Medicine*, 30 (1), 237-260, doi: [10.1016/j.cll.2010.01.001].
3. Tomlinson, W., & Hodgson, R.S. (2005). Centennial year of yellow fever eradication in New Orleans and the United States, 1905-2005. *La State Medical Society*, 157 (2), 216-217.
4. Staples, J.E., & Monath, T.P. (2008) Yellow fever: 100 years of discovery. *JAMA*, 300 (8), 960-962.
5. Gould, E.A., & Solomon, T. (2008). Pathogenic flaviviruses. *Lancet*, 9611 (371), 500-509.
6. Chambers, T.J., McCourt, D.W., & Rice, C.M. (1990). Production of yellow fever virus proteins in infected cells: identification of discrete polyprotein species and analysis of cleavage kinetics using region-specific polyclonal antisera. *Virology*, 177 (1), 159-174.
7. Waigmann, H., Deres, K., Hewlett, G., & Welker, L. (2001) *Viral infections and treatment*. Marsel Dekker, inc. New York: Basel, 590.
8. Fernandez-Garcia, M.D., Mazoni, M., Jacobs, M., & Amara, A. (2009). Pathogenesis of flavivirus infections: using and abusing the host cell. *Cell Host Microbe*, 5 (4), 318-328.
9. Monath, T.P. Pathogenesis and pathophysiology of yellow fever. *Advances in Virus Research*, 60, 343-395. doi: 10.1016/S0065-3527(03)60009-6.
10. Monath, T.P. (1999). Facing up to re-emergence of urban yellow fever. *Lancet*, 9164 (353), 1541.
11. Bres, P.L. (1986). A century of progress in combating yellow fever. *Bull World Health Organ*, 64 (6), 775-786.

12. Monath, T.P. (2006). Yellow fever as an endemic/epidemic disease and priorities for vaccination. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 99 (5), 341-347.
13. Monath, T.P. (2001). Yellow fever: an update. *Lancet Infect Dis.*, 1 (1), 11-20.
14. Brunette, G.W., Kozarsky, P.E., Magill, A.J. (2009). *CDC health information for international travel 2010*. Elsevier, Online.
15. Briand, S. Beresniak, A., & Nguyen, T. (2009). Assessment of yellow fever epidemic risk: an original multi-criteria modeling approach. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 3, 483.
16. Bryant, J.E., Holmes, E.C., & Barrett, A.D., (2007). Out of Africa: a molecular perspective on the introduction of yellow fever virus into the Americas. *PLoS Pathogens*, 5 (3), 75.
17. Monath, T.P. (1991). Yellow fever: Victor, Victoria? Conqueror, conquest? Epidemics and research in the last forty years and prospects for the future. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 45 (1), 1-43.
18. Barrett, A.D., Higgs, S. (2007). Yellow fever: a disease that has yet to be conquered. *Annual Review of Entomology*, 52, 209-229.
19. Mutebi, J.P., Wang, H., & Bryant, J.E. (2004) Phylogenetic and evolutionary relationships among yellow fever virus isolates in Africa. *Journal of Virology*, 75, 6999-7008.
20. Monath, T.P., & Cetron, M.S. (2002). Prevention of yellow fever in persons traveling to the tropics. *Clinical Infectious Diseases*, 34 (10), 1369-1378.
21. Onyango, C.O., Ofula, V.O., Sang, R.C. (2004). Yellow fever outbreak, Imatong, southern Sudan. *Emerging Infectious Diseases Journal*, 10 (6), 1063-1068.
22. Monath, T.P. (2008). Treatment of yellow fever. *Antiviral Research*, 78 (1), 116-124.
23. Lvov, D.K., Alekseev K.P., Alimbarova, L.M., Alimper, T.I., Alhovskiy, S.V., Andronova, L.V... & Yuzakov, A.G. (2013). *Rukovodstvo po virusologii. Virusy i virusnyie infektsii cheloveka i zhyvotnykh [Virology guide. Viruses and viral infections of humans and animals]*. Moscow: MIA [in Russian].
24. WHO. (2016). *Yellow fever Outbreak. The Uganda Experience*. ARCI meeting. Dar es Salaam, Tanzania, May. <https://reliefweb.int/disaster/ep-2016-000059-uga>
25. Barnett, E.D. (2007). Yellow fever: epidemiology and prevention. *Clin. Infect. Dis.*, 44, 850-856.
26. (2018). *Zhovta lykhomanka: shcho potribno znaty ta yak uberehtysya? [Yellow fever: what you need to know and how to be protected?]*. Retrieved from: [https://phc.org.ua/news/show/zhovta-lyhomanka-shcho-potribno-znati-ta-yak-uberehtysya?fbclid=IwAR1L3UFMGo\\_IW0NK4vhp4HvD5yRbETRJU r4\\_7vtxzMApGRreSXMnXD09IYOg](https://phc.org.ua/news/show/zhovta-lyhomanka-shcho-potribno-znati-ta-yak-uberehtysya?fbclid=IwAR1L3UFMGo_IW0NK4vhp4HvD5yRbETRJU r4_7vtxzMApGRreSXMnXD09IYOg) [in Ukrainian]
27. Pan American Health Organization; World Health Organization. (2017). Laboratory diagnosis of yellow fever virus infection. <http://www.paho.org/> (last accessed 15 March 2017).
28. CDC (2017). *CDC health information for international travel (Yellow Book). Chapter 3: infectious diseases related to travel – yellow fever*. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/yellow-fever>.
29. Drosten, C. (2002). Rapid detection and quantification of RNA of Ebola and Marburg viruses, Lassa virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, dengue virus, and yellow fever virus by real-time reverse transcription-PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, 40, 2323-2330.
30. Domingo, C., Patel, P., & Yillah, J. (2012). Advanced yellow fever virus genome detection in point-of-care facilities and reference laboratories. *Journal of Clinical Microbiology*, 50, 4054-4060.
31. World Health Organization. (2017). *Yellow fever: case definitions for public health surveillance*. <https://www.who.int/ith/updates/20160727/en/>.
32. Andreichyn, M.A., Zavidniuk N.H., & Nychyk, N.A. (2016). Problemy khvoroby Zika u sviti [Problems of Zika's disease in the world]. *Infektsiini khvoroby – Infectious Diseases*, 1 (83), 56-62 [in Ukrainian]
33. Bestpractice (2016). *Yellow fever*. <https://bestpractice.bmj.com/topics/uk-ua/906/differentials>.
34. Andreichyn, M.A., Vasylieva, N.A., Ivakhiv, O.L., Ishchuk, I.S., Kachor, V.O., Kopcha, V.S... & Nychyk, N.A. (2007). *Infektsiini khvoroby v praktytsi dilnychnoho i simeinoho likaria [Infectious diseases in practice of district and family doctor]*. Ternopil: TDMU, Ukrmedknyha [in Ukrainian].
35. Advisory Committee on Immunization Practices (2011). General recommendations on immunization – recommendations of the ACIP. *MMWR Recomm Rep.*, 60, 1-64.
36. Vasconcelos, P.F., Costa, Z.G., & Travassos da Rosa, E.S. (2001). Epidemic of jungle yellow fever in Brazil, 2000: implications of climatic alterations in disease spread. *Journal of Medical Virology*, 65, 598-604.
37. Huggins, J.W. (1989). Prospects for treatment of viral hemorrhagic fevers with ribavirin, a broad-spectrum antiviral drug. *Reviews of Infectious Diseases*, 11, 750-761.
38. Ter Meulen, J., Sakho, M., & Koulemou, K. (2004) Activation of the cytokine network and unfavorable outcome in patients with yellow fever. *The Journal of Infectious Diseases*, 190, 1821-1827.
39. Julander, J.G. (2013). Experimental therapies for yellow fever. *Antiviral Research*, 97, 169-179.
40. Staples, J.E., Bocchini Jr, J.A., & Rubin, L. (2015). Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Yellow fever vaccine booster doses: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR*, 64, 647-650.
41. Gotuzzo, E., Yactayo, S., & Córdova, E. (2013). Eacy and duration of immunity after yellow fever vaccination: systematic review on the need for a booster every 10 years. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 89, 434-444.
42. World Health Organization Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. *Fractional dose yellow fever vaccine as a dose-sparing option for outbreak response*. July 2016. – 15.05.2017 – World Health Organization Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. *Fractional dose yellow fever vaccine as a dose-sparing option for outbreak response*. July 2016. – 15.05.2017 – <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246236/WHO-YF-SAGE-16.1-eng.pdf;jsessionid=A7C157B0710F32DD8EDBFD6061602F73?sequence=1>
43. Mirzaian, E., Durham, M.J., Hess, K. (2010). Mosquito-borne illnesses in travelers: a review of risk and prevention. *Pharmacotherapy*, 30, 1031-1043.
44. Franz, D.R., Jahrling, P.B., Friedlander, A.M. (1997). Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA*, 278, 399-411.
45. Borio, L., Inglesby, T., & Peters, C.J. (2002). Working Group on Civilian Biodefense. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: medical and public health management. *JAMA*, 287, 2391-2405.
46. Bossi, P., Tegnell, A., & Baka, A. (2004). Bichat guidelines for the clinical management of haemorrhagic fever viruses and bioterrorism-related haemorrhagic fever viruses. *Euro Surveill*, 9, 11-12.
47. Andreychyn, M.A., Vasylyshyn, Z.P., Vynohrad, N.O., Hrafova M.T., Hlushko-Makivska A.P., Holubiatnikova, M.A... & Chumachenko, T.O. (2012) *Epidemiolohiia: pidruchnyk dlia studentiv vyshchyykh medychnykh zakladiv [Epidemiology: textbook for students of medical universities]*. Vinnytsia: Nova Knyha [in Ukrainian].



## YELLOW FEVER: EPIDEMIOLOGY, CLINIC, DIAGNOSTICS AND PREVENTION

M.A. Andreychyn, N.A. Nychyk, N.H. Zavidniuk, Ia.I. Iosyk  
I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

**SUMMARY.** *The aim of the work is to summarize the data on etiology, epidemiological features, clinical manifestations and laboratory diagnostics of yellow fever (YF), to submit the main recommendations of the WHO and the CDC in relation to its prevention and treatment. The most recent data about YF, the peculiarities of its distribution are given. The YF virus (YFV) belongs to the Flavivirus family. The main reservoir of the pathogen in the nature is monkeys, additional – perhaps hedgehogs, marsupials, rodents, in which the infection duration can be latent. YFV gets into the person by biting an infected mosquito. The disease is registered in tropical areas of Africa and Central and South America. The natural epidemiology of YF on both continents – is the circulation of the virus between forest mosquitoes and wild primates. The transmission to a human occurs in forest (jungle, rural), intermediate and urban focuses. The urban transmission cycle is the most dangerous epidemiologically, which is implemented among non-immune people, as a result of the infected persons' movement, or by accidentally transporting of the infected mosquitoes. The severe clinical course and complications testify a special danger of this disease for humanity. The incubation period is usually 3–6 days, it can rarely reach 10 days. Typically, there are three periods of illness: an initial febrile, a period of remission with decrease of body temperature and a period of venous stasis. Mortality is 5–10 %, during the epidemic – up to 60 % and above. For YF light, abortive forms of the disease without jaundice and hemorrhagic syndrome are also possible. For the diagnosis verification within 5 days from the onset of symptoms, a polymerase chain reaction with reverse transcription and serological diagnosis (ELISA) are used. An effective etiotropic method of treatment has not yet been developed, only pathogenetic remedies are used. Currently, the only way to fight this infection, according to WHO and CDC recommendations, is immunization. Vaccinations should be done at least 10 days before travel in the endemic area. Employees of specialized laboratories in the risk group of infection and must be vaccinated. Since July 11, 2016, the WHO has decided to exclude re-vaccination, because a single dose provides lifelong immunity.*

**Key words:** yellow fever; mosquitoes of the genus *Aedes*; biological safety; bleeding; pathogenetic therapy; prevention.

### Відомості про авторів:

Андрейчин Михайло Антонович – академік НАМНУ, професор, д. мед. н., завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; andreychyn@tdmu.edu.ua

Ничик Наталя Анатоліївна – к. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; nuchuk@tdmu.edu.ua

Завіднюк Наталя Григорівна – к. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; zavidnyuk\_ng@tdmu.edu.ua

Йосик Ярина Іванівна – к. мед. н., асистент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; yosyk\_yariv@tdmu.edu.ua

### Information about authors:

Andreychyn M.A. – academician of the NAMS of Ukraine, Doctor of Medicine, Head of the Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Illnesses Department of I. Horbachevsky Ternopil State Medical University; andreychyn@tdmu.edu.ua

Nychuk N.A. – Candidate of Medicine, Associate Professor of the Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Illnesses Department of I. Horbachevsky Ternopil State Medical University; nuchuk@tdmu.edu.ua

Zavidniuk N.H. – Candidate of Medicine, Associate Professor of the Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Illnesses Department of I. Horbachevsky Ternopil State Medical University; zavidnyuk\_ng@tdmu.edu.ua

Iosyk Ia.I. – Candidate of Medicine, assistant of the Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Illnesses Department of I. Horbachevsky Ternopil State Medical University; E-mail: yosyk\_yariv@tdmu.edu.ua

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 28.10.2018 р.