

# Gorączka Doliny Rift zagraża Europie

Gliński Zdzisław

z Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

W ostatnim dziesięcioleciu uwaga naukowców i praktyków, lekarzy weterynarii i medycyny, koncentrowała się na kilku problemach zasadniczych dla profilaktyki i diagnostyki gorączki Doliny Rift. Dotyczyły one m.in. charakteru odporności przeciwwzakaźnej i związanych z nią testów diagnostycznych, produkcji i oceny skuteczności szczepionek, kompleksowych metod profilaktyki, a zwłaszcza możliwości wystąpienia choroby u zwierząt i ludzi w Europie, Azji i USA (1). Niektóre z tych problemów zostaną przedstawione w tym artykule.

Z chwilą gdy w 1977 r. stwierdzono pierwsze ogniska gorączki Doliny Rift (RVF) w Egipcie, a w 2000 r. w Arabii Saudyjskiej i Jemenie, a więc poza terenami Afryki Subsaharyjskiej, pojawiło się zagrożenie rozprzestrzenienia choroby na kraje europejskie basenu Morza Śródziemnego (2). Sprzyja temu zarówno globalizacja handlu zwierzętami, jak migracje zwierząt oraz przesunięcia się granicy występowania wektorów wirusa RVF na północ (3, 4). Są nimi komary z rodzajów *Aedes*, *Culex*, a także *Anopheles* i *Mansonia*. Okazało się przy tym, że europejskie rasy owiec są wrażliwe na zakażenie, które w Europie mogą przenosić komary *Culex pipiens* i *Aedes albopictus* (5). W efekcie transmisja choroby w Europie jest ściśle uzależniona od obecności zwierząt wrażliwych na zakażenie i siedlisk komarów wektorów wirusa RVF (6). Spośród 50 gatunków komarów, które mogą przenieść wirus RVF w Europie, występują *Culex pipiens* i komar tygrysi *Aedes albopictus* (7), którego obecność stwierdzono w Albanii, Grecji, Chorwacji, we Francji, w Monako, Czarnogórze, we Włoszech, w Słowenii i Hiszpanii. Ocieplenie klimatu może przyczynić się do zasiedlenia przez tego komara nowych terenów leżących na północy Europy (8). Niebezpieczeństwo jest tym większe, że gorączka Doliny Rift jest nie tylko zoonozą, która przebiega w postaci grypopodobnej, gorączki krwotocznej lub zapalenia opon i mózgu (1), ale i dlatego, że wirus RVF może być wykorzystany jako broń biologiczna (9).

Gorączka Doliny Rift jest ostrą chorobą wirusową bydła, owiec, kóz, bawołów i wielbłądów o dużej śmiertelności u zwierząt młodych, powodującą ronienia. Szerzy się poprzez ukąszenie komarów zakażonych wirusem RVF oraz przez bezpośredni kontakt z krwią, płynami ciała lub tkankami zakażonych zwierząt. Jest notyfikowana do Światowej Organizacji Zdrowia Zwierząt (OIE; 10) i WHO, a w Polsce podlega obowiązkowi zwalczania (11).

## Epidemiologia

Wirusową etiologię choroby ustalono w 1913 r., badając epidemię zachorowań owiec w Dolinie Rift w Kenii (12). Następnie epizootie wśród objawów wysokiej gorączki, dużej śmiertelności i ronień występowały

## Rift Valley fever – a threat for Europe

Gliński Z., Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Science in Lublin

Rift Valley fever (RVF) is a viral disease that primarily affects animals and has the zoonotic capacity. Infection with RVF virus can cause severe clinical conditions. RVFV (*Phlebovirus*; *Bunyaviridae*), is increasingly considered a global threat, given the presence and changing distribution of competent vectors throughout Europe and the Americas. The virus was first identified in 1931 during an investigation into an epidemic among sheep on a farm in the Rift Valley in Kenya. Human RVFV infections generally manifest as a self-limiting febrile illness, but in some individuals, the disease can progress to a fatal encephalitis or hemorrhagic syndrome. This review article is designed to assist the reader in understanding the varied aspects of RVFV related disease in animals and humans.

**Keywords:** Rift Valley fever, zoonosis, animals, humans.

u owiec, bydła i kóz, bawołów i wielbłądów w Zambii, Zimbabwe, Ugandzie, Namibii, Egipcie w 2000 r., Arabii Saudyjskiej i Jemenie, w latach 2006–2007 w Somalii i Kenii, w 2007 r. w Tanzanii, w latach 2007–2008 w Sudanie, 2008–2009 na Madagaskarze, w 2008, 2009 i 2010 w Afryce Południowej, 2010 r. w Mauretanii, Botswanie i Namibii, 2016 r. w Chinach i Nigrze, w 2018 r. w Sudanie i Gambii (1). W tropikalnych regionach Afryki epizootie mają charakter cykli powtarzających się co 5–20 lat, co wiąże się z silnymi opadami deszczu, powodziami i masowym pojawianiem się komarów. W okresach międzyepidemicznych wirus RVF przeżywa w jajach komarów w wysuszonej glebie. W Unii Europejskiej w latach 2010–2014 r. stwierdzono 3 przypadki zachorowania ludzi na gorączkę Doliny Rift (13).

## Etiologia

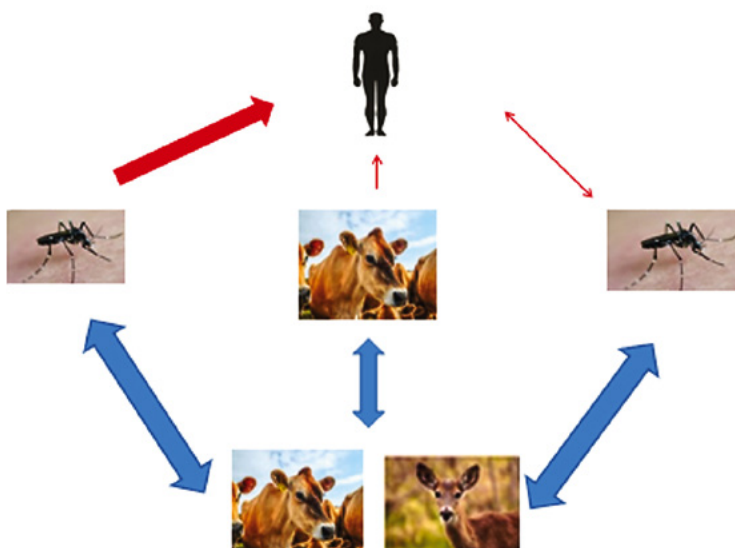
Przyczyną choroby jest wirus z rodzaju *Phlebovirus* (*Bunyaviridae*) o wirionie kulistym lub pleomorficznym, średnicy 80–120 nm z osłonką lipidową i glikoproteinowymi wypustkami. Trzysegmentowy genom (L, M, S) jest zbudowany z jednoniciowego RNA o ujemnej polaryzacji. Genom koduje 6 głównych białek: polimerazę (L)-glikoproteinę Gn (57 kDa) i Gc (55 kDa), białko nukleokapsydu (N), 2 białka niestrukturalne NSs i NSm. Polimeraza RNA (244 mol wt) odpowiada za replikację i transkrypcję wirusowego RNA, glikoproteina Gn/Gc jest aktywna w procesie zakażenia komórki. Białko NSs, odpowiadające za wirulencję (14), jest antagonistą interferonu (INF), a tym samym hamuje odpowiedź immunologiczną związaną z INF, hamuje transkrypcję i degradację kinazy (PKR) i uszkadza chromosomy gospodarza (15). Białko NSm (78 mol wt) hamuje apoptozę (16) i pobudza wirus do replikacji w organizmie komara (17), a białko N (27 mol wt)

odpowiada za indukcję odpowiedzi immunologicznej związanej z komórkami T. Wyróżnia się 7 głównych genetycznych rodów (lineages) wirusa RVF, przy czym brak zależności pomiędzy występowaniem danego genotypu i jego lokalizacją (18). Przyczyną różnic genetycznych jest reasortacja lub rekombinacja segmentu RNA pomiędzy wirusami różniącymi się filogenetycznie, które na tym samym terenie i w tym samym czasie zakażały zwierzęta i komary. Stwierdza się ją w segmencie S dla rodu B, w segmencie M dla szczepu Kenya 2006–2007 #0608 i dla segmentu L dla szczepu 73HB1230 (19). Występuje jeden serotyp wirusa, ale jego izolaty różnią się zjadliwością, co wpływa na występowanie u człowieka różnych zespołów chorobowych. Wirus replikuje się w cytoplazmie zakażonych komórek. W hodowli komórek zarodka lub dorosłych myszy, hodowli komórek zarodka chomika wywołuje zmiany cytotatyczne. Wirus przeżywa w 4°C przez kilka miesięcy, w 56°C 2 godz., jest odporny na działanie środowiska zasadowego, ginie w pH poniżej 6,8. Ulega inaktywacji pod działaniem rozpuszczalników tłuszczów (eter, chloroform, dezoksyholan), niskich stężeń formaliny, silnych stężeń podchlorynu sodu i potasu. Ginie pod wpływem 0,5% roztworu fenolu w 4°C po 6 miesiącach.

### Źródła i drogi zakażenia

Najważniejszym źródłem zakażenia są komary, głównie z rodzajów *Aedes* i *Culex*, które przekazują wirus RVF podczas kąsania zarówno drogą horyzontalną, jak i transowarialnie. U owiec w ostrym przebiegu choroby w szczycie wirerii stwierdza się do  $10^{8,5}$  mysich LD<sub>50</sub> / 0,02 ml krwi (20). Zwierzęta i ludzie zakażają się też przez kontakt bezpośredni z płynami ciała, zwłaszcza z wodami, błonami płodowymi i poronionymi płodami oraz środowiskiem zanieczyszczonym przez wirus RVF (21). Ta droga transmisji odgrywa ważną rolę w drugiej fazie epizootii choroby (ryc. 1). Transmisja wirusa jest często uzależniona od aktualnej sytuacji ekologicznej w ognisku choroby.

**Ryc. 1.**  
Transfer  
wirusa gorączki  
Doliny Rift



W ognisku pierwotnym wirus krąży pomiędzy wektorami i zwierzętami wrażliwymi na zakażenie, przy czym wirus utrzymuje się dzięki transmisji transowarialnej u komarów z rodzaju *Aedes*. Z ognisk pierwotnych chorobę przenoszą do ognisk wtórnych zakażone przeżuwacze, a szerzy się za pośrednictwem lokalnie występujących komarów, najczęściej z rodzajów *Culex*, *Mansonia* i *Anopheles*, które zakażają się od zwierząt. Komary są mechanicznymi przenosicielami wirusa RVF. Rezerwuarem wirusa jest bydło, mały, wolno żyjące gryznie, nietoperze. W organizmie dzikich zwierząt wirus krąży w okresach pomiędzy epizootiami (22). Wirus występuje w mleku chorych zwierząt i w poronionych płodach.

Najbardziej podatne na zakażenie przy śmiertelności przekraczającej 70% są jagnięta, szczenięta, koźleta, myszy i szczury. Średnio wrażliwe na zakażenie (przy śmiertelności w granicach 10–70%) są owce i cielęta, a słabo wrażliwe (przy śmiertelności poniżej 10%) jest bydło, kozy, bawoły i małpy. Serokonwersja występuje u wielbłądów, koni, kotów, psów, świń, osłów i królików. Niewrażliwe na zakażenie wirusem RVF są ptaki, płazy i gady (23).

### Patogeneza

Podczas kąsania przez komara wirus RVF przedostaje się do regionalnych węzłów chłonnych, gdzie się replikuje i stamtąd jest roznoszony do wątroby i po całym organizmie. U zwierząt i u człowieka pierwsze zmiany pojawiają się w wątrobie. Zarówno w zakażeniu naturalnym, jak i eksperymentalnym, w chorobie o ostrym przebiegu rozwija się zapalenie wątroby, wirus po przekroczeniu bariery krew/mózg zakaża komórki nerwowe, powodując ich martwicę, uszkadza też naczynia krwionośne. Następstwem uszkodzenia płodów przez wirus są ronienia niezależne od okresu trwania ciąży (23, 24).

W patogenezie choroby wyróżnia się 3 scenariusze zależnie od nasilenia zakażenia. W ostrym, śmiertelnym zakażeniu rozwija się silna wiremia szybko kończąca się śmiercią. Według drugiego scenariusza, w łagodnym bezobjawowym zakażeniu, rzadko występuje wiremia, a w przypadku gdy się pojawi, szybko ustępuje i szybko następuje wyzdrowienie. W trzecim scenariuszu po fazie wiremicznej z gorączką następuje powrotna faza wirerii i gorączki spowodowana wtórnym rozsiewem wirusa do różnych narządów wewnętrznych, zwłaszcza do ośrodkowego układu nerwowego i siatkówki oka, dająca ciężkie powikłania (25).

Na początku zakażenia replikacja wirusa zależy od odpowiedzi immunologicznej związanej z interferonem. Po 4–8 dniach po zakażeniu pojawiają się przeciwciała neutralizujące wirus skierowane głównie przeciw glikoproteinie G wirusa i przeciwciała zawarte w klasie IgM i IgG dla nukleoproteiny N i niestrukturalnego białka NSs (26). Te przeciwciała neutralizujące wirus działają ochronnie (27) i ich podanie chroni zwierzę przed zakażeniem letalną dawką wirusa (28). O istotnym udziale odpowiedzi komórkowej w RVF świadczą eksperymenty na myszach z deficytem komórek B lub brakiem komórek T zakażonych

wirusem RVF. Komórki B CD4 są niezbędne do likwidacji wirusa nawet w przypadku odpowiedzi związanej z przeciwciałami. U 1/3 myszy z niedoborem komórek B CD4 efektem zakażenia są ciężkie objawy neurologiczne. Komórki CD4 więc nie tylko odgrywają kluczową rolę w patogenezie choroby, ale też zapobiegają zakażeniu ośrodkowego układu nerwowego (29).

## Objawy kliniczne

Objawy kliniczne zależą od gatunku i wieku zwierzęcia. Najbardziej wrażliwe są owce i kozy, a najczęściej chorują noworodki i młode osobniki. Najważniejszą cechą RVF jest bardzo duży odsetek poronień i śmiertelności noworodków, głównie owiec, kóz i bydła. Powtarzające się 5–25-letnie cykle epizootii są związane ze zmianą odporności stadnej (wymierają odporne zwierzęta i pojawiają się osobniki w pełni wrażliwe na zachorowanie) oraz okresowymi powodziami (30). Po krótkim okresie inkubacji i wzrostu gorączki do 41–42°C w ciągu 30–40 godz. pada nawet do 95% noworodków i bardzo młodych jagniąt. Jagnięta w wieku od 2 tygodni do 3 miesięcy giną albo chorują na łagodną formę choroby. U jagniąt w wieku ponad 3 miesiące i owiec jedynym objawem mogą być wymioty lub gorączka, krwawa biegunka, żółtaczka, śluzowo-ropny z domieszką krwi wyciek z nozdrzy. Śmiertelność wynosi 20–30%. W łagodnej postaci choroby przy niskiej śmiertelności, bo nieprzekraczającej 10%, aż 80% ciężarnych owiec roni. U kóz po okresie inkubacji 1–6 dni występuje gorączka 40–41°C, śluzowo-ropny wyciek z nozdrzy, wymioty, utrata apetytu, osłabienie, biegunka, żółtaczka. Śmiertelność wynosi 20–30%, a roniecia nawet 100%. U kozłat po 12–36 godz. inkubacji występuje gorączka (40–42°C), utrata apetytu i osłabienie, bóle brzucha, biegunka, żółtaczka. Śmiertelność kozłat w wieku poniżej tygodnia dochodzi do 100%, a u starszych nie przekracza 20%. Powikłaniem u jagniąt i kozłat w wieku poniżej tygodnia jest zapalenie wątroby, zapalenie opon mózgowych i mózgu, retinopatia i utrata wzroku.

Cielęta często chorują na ostrą postać choroby przy gorączce 40–42°C, z biegunką o nieprzyjemnym zapachu, dusznością i śmiertelnością wahającą się od 10 do 70%. U krów poronienia są często jedynym objawem choroby przy śmiertelności wynoszącej 10–15%. W jawnej postaci choroby u krów po 1–6-dniowym okresie inkubacji występuje gorączka 40–42°C, ślinotok, utrata apetytu, osłabienie, cuchnąca biegunka, spadek mleczności, wyciek z nozdrzy. Śmiertelność nie przekracza 10% (31, 32). Śmiertelność u bawołów i małą azjatyckich nie przekracza 10%. Zakażenie wirusem RVF przebiega bezobjawowo u dromaderów, świń, psów, kotów, małą afrykańskich, królików, świńek morskich. Ptaki, gady i płazy są odporne na zakażenie.

## Zmiany anatomopatologiczne

W silnie powiększonej i przekrwionej wątrobie występują podtorebkowe wybroczyny i ogniska martwicy o średnicy około 1 mm. Wątroba poronionych płodów ma barwę brązowożółtą. W tkance podskórnej i pod

błonami surowiczymi występują wybroczyny i wylewy krwawe. Węzły chłonne są powiększone, przekrwione z ogniskami martwicy. Śluzówka trawieńca i pęcherzyka żółciowego jest obrzękła. Część korowa nerek jest przekrwiona i pokryta wybroczynami. Występuje krwotoczne zapalenie jelit. U około 50% chorych w komórkach wątroby występują kwasochłonne pałeczkowate śródjądrowe ciała wtrętowe (32, 33).

## Rozpoznanie

Wystąpienie masowych ronień lub nagłych padnięć u przeżuwaczy i szybkie szerzenie się choroby na terenach enzootycznych, a niekiedy też zachorowanie ludzi na zespół gorączkowy, nasuwają podejrzenie RVF. Rozpoznanie kliniczne musi być potwierdzone badaniem serologicznym krwi zwierząt, izolacją wirusa w hodowlach komórkowych oraz testem RT-PCR. Materiałem do badań jest osocze lub surowica krwi, wycinki wątroby, śledziony, nerek, mózgu, węzły chłonne, krew z serca zwierząt padłych lub poronionych płodów.

Wirus izoluje się na pierwotnej hodowli komórek chomika (BHK), hodowli zarodków i dorosłych myszy. W hodowli komórkowej ssaków po 5–6 dniach komórki ulegają zaokrągleniu, a następnie w ciągu 12–24 godz. destrukcji. Testem immunofluorescencji wykrywa się RVFV zarówno w zakażonych hodowlach komórkowych, jak i w preparatach histologicznych wątroby, śledziony i mózgu. W teście immunodiffuzji w żelu agarowym używa się homogenatów wątroby, śledziony i mózgu. Badaniem histopatologicznym wątroby stwierdza się obecność typowych zmian dla RVF, a test immunofluorescencji pozwala zidentyfikować antygen RVF w zakażonych komórkach.

Spośród testów serologicznych do diagnostyki choroby w handlu międzynarodowym jest zalecany test mikroneutralizacji, redukcji łyśinek (PRNT), neutralizacji na myszach. Odczyn zahamowania hemaglutynacji z inaktywowanym antygenem RVFV może być wykonywany na terenach wolnych od choroby.

Laboratoryjne potwierdzenie przypadków klinicznych uzyskuje się w zależności od stadium rozwoju choroby albo w oparciu o identyfikację RVFV testem RT-PCR lub obecność w surowicy przeciwciał przeciwko RVFV w teście ELISA na obecność przeciwciał IgM i IgG. Potwierdzeniem jest dodatni wynik testu RT-PCR i testu serologicznego, względnie dodatni wynik badania par surowic pobranych w odstępie 2–4 tygodni w teście ELISA na obecność przeciwciał IgM i IgG. Test RT-PCR służy do wykrycia kopii żywego wirusa, antygeny wirusowego lub wirusowego kwasu nukleinowego i wypada dodatnio już w 1–10 dni od wystąpienia objawów (34). Jest też stosowany do wykrycia obecności wirusa w organizmie wektorów. ELISA pozwala wykryć przeciwciała IgM i IgG. Testem walidowanym jest sAgELISA (35). IgM-capture ELISA umożliwia wykrycie zakażenia w początkowym okresie. W krajach wolnych od choroby w testach diagnostycznych zaleca się użycie inaktywowanego wirusa.

OIE do pierwotnej izolacji wirusa zaleca hodowlę komórkową Vero, pierwotną hodowlę komórek



nerki chomika (BHK), hodowlę komórek komara AP61 (36), a jako alternatywę zakażenie domózgowe 1–6-dniowych myszy homogenatem tkanek (37).

### Szczepionki i szczepienia

Szczepienia są główną bronią w profilaktyce gorączki Doliny Rift na terenach endemicznych i obszarach zagrożonych wystąpieniem choroby. W tym celu wykorzystuje się szczepionki oparte o żywy atenuowany wirus, jak i wirus inaktywowany. Według Światowej Organizacji Zdrowia Zwierząt (OIE) w krajach endemicznego występowania gorączki Doliny Rift oraz w krajach, w których istnieje ryzyko jej zawleczenia, należy stosować szczepionki atenuowane lub inaktywowane. Powinny być one sporządzone ze szczepów atenuowanych namnożonych na hodowlach komórkowych. Natomiast w krajach wolnych od choroby preferuje się szczepionki inaktywowane. Procedury z żywym wirusem mogą być prowadzone przez wyspecjalizowany personel stosujący procedury zachowania bezpieczeństwa biologicznego.

W 2018 r. były dostępne w handlu 3 szczepionki przeznaczone dla zwierząt domowych. Szczepionka żywa atenuowana oparta o szczep Smithburn wyizolowany od komara w Ugandzie w 1948 r., atenuowany przez ponad 200 pasażów przez mózg myszy i namnożona na linii komórkowej BHK. Już jedna dawka tej szczepionki wystarcza do nabycia silnej długotrwałej odporności. Jednak powikłaniem szczepień u ciężarnych zwierząt są poronienia. Odporność po szczepieniu utrzymuje się przez 3 lata. Nie można przy tym odróżnić osobników szczepionych od zakażonych naturalnie. Druga atenuowana szczepionka jest oparta o klon 13 RVFV pozbawiony na drodze naturalnej selekcji genu Ss, namnożony na hodowli komórek Vero. Klon 13 wirusa RVF jest naturalnym mutantem szczepu 74HB59 izolowanym od człowieka w 1974 r., pozbawionym zjadliwości przez pasaż na hodowli komórek Vero. Szczepionka cechuje się dobrą immunogennością i jest przeznaczona dla zwierząt domowych i nie daje powikłań u owiec i bydła (38). Trzecią szczepionką zalecaną przez OIE jest szczepionka inaktywowana oparta o szczep terenowy izolowany w Afryce Południowej i Egipcie, namnożony na linii komórkowej BHK i przeznaczona dla zwierząt. Natomiast wycofano inaktywowaną szczepionkę dla człowieka TSL-GSD-200. Do jej produkcji użyto szczepu RFVV wyizolowanego od komara w Ugandzie w 1944 r. Szczep namnożono na hodowli diploidalnej linii komórkowej płodu płuc małpy *Macacus rhesus* (37). Szczepionki inaktywowane, ze względu na słabe właściwości immunogenne i krótko trującą odporność poszczepienną, wymagają powtórzenia szczepień dwukrotnie lub nawet kilkakrotnie, ażeby uzyskać trwałą odporność, przy czym corocznie należy zwierzęta doszczepiać dawką przypominającą szczepionki. Ogólnym zaleceniem jest szczepienie zwierząt jeszcze przed epizootią. Szczepienie w ognisku choroby może zwiększyć ryzyko zachorowania.

W opracowaniu są szczepionki nowej generacji z wykorzystaniem technik biologii molekularnej i inżynierii genetycznej (39). Obecnie w USA zwierzęta

i ludzie szczepi się jednorazowo atenuowaną szczepionką MP-12 opartą o RVFV pozbawiony genów NSs i NSm. Daje ona długo trującą odporność. Szczepionka jest skuteczna i bezpieczna. Można ją stosować u zwierząt ciężarnych i w okresie laktacji oraz u jagniąt. Potomstwo szczepionych matek uzyskuje odporność siarową, która chroni przed zakażeniem wirusem RVF (40). Szczepionka MP-12 jest też wykorzystywana u zwierząt do szczepień interwencyjnych na terenach zagrożonych chorobą i u ludzi wyjeżdżających na te tereny (41).

Oprócz 2 żywych atenuowanych szczepionek, MP-12 i szczepionki opartej o szczep Smithburn, opracowano, chociaż nie we wszystkich przypadkach wdrożono do powszechnego stosowania, całą gamę szczepionek: żywe szczepionki zmodyfikowane genetycznie, szczepionki białkowe rekombinowane, szczepionki DNA, szczepionki zawierające cząsteczki wirusopodobne jako immunogeny (VLPs, Virus-like particles), wirusowe replikony i szczepionki wektorowe (42).

Żywa genetycznie zmodyfikowana szczepionka zawierająca rekombinowany mutant ZH 501 jest bezpieczna dla myszy i owiec. W szczepionce plazmidowej DNA glikoproteinę Gn wirusa szczepu ZH548 sklonowano w eukariotycznym wektorze i następnie amplitfikowano w systemie *Escherichia coli* DH56 (43). W innej szczepionce DNA ma miejsce ekspresja genów Gn i Gc. W pełni chroni ona myszy przed zakażeniem zjadliwym wirusem (44). W badaniach na myszach stwierdzono, że cDNA kodujący białko nukleokapsydu wirusa RVF indukuje silną odpowiedź immunologiczną uwarunkowaną przeciwciałami zobojętniającymi wirus i pobudza proliferację limfocytów (45). Rekombinowana szczepionka podjednostkowa oparta o glikoproteiny Gn i Gc indukuje silną odporność humoralną i umożliwia odróżnienie owiec szczepionych od zakażonych naturalnie (46). Szczepionki podjednostkowe oparte na białkach rekombinowanych mogą cechować się słabą immunogennością z powodu nieprawidłowego fałdowania docelowego białka lub słabej prezentacji dla układu odpornościowego. Jednak szczepionki oparte o cząsteczki wirusopodobne (VLP) reprezentują specyficzną klasę szczepionek podjednostkowych, które naśladują strukturę autentycznych cząstek wirusa. Są one łatwo rozpoznawane przez układ odpornościowy i prezentują antygeny wirusowe w bardziej autentycznej konformacji niż inne szczepionki podjednostkowe (47). Szczepionki VLP dla RVF chronią myszy i szczury przed zakażeniem i pozwalają odróżnić zwierzęta szczepione od zakażonych naturalnie (48, 49). Replikony wirusowe i szczepionki wektorowe stanowią przyszłość w wakcynologii RVF. Szczepionka replikonowa (VRP) syntetyzuje wirusową RNA i białka, nie ma genów ekspresji glikoprotein, dzięki czemu wirus nie szerzy się w szczepionym organizmie. Chroni 100% myszy nawet przed zakażeniem 100 tys. LD<sub>50</sub> po 96 godz. po szczepieniu (50). Jednorazowe szczepienie jagniąt replikonową szczepionką RVFV (NSR) chroni przed wiremią i zachorowaniem. Replikony zawierają segment genomu S kodujący albo eGFP (S-eGFP) lub Gn (S-Gn). Jednak we krwi jagniąt szczepionych po zakażeniu zjadliwym

wirusem RVF stwierdza się niewielkie stężenia wirusowego RNA i u ciężarnych owiec wirus może zakażać płód. Szczepionka replikonowa S-Gn indukuje silniejszą odpowiedź humoralną i komórkową, jest bezpieczna i może być zalecana do stosowania u zwierząt i ludzi (51).

Wektory wirusowe okazały się najbardziej przydatne do produkcji antygenów ochronnych i szczepionek podjednostkowych (52, 53). Jako wektory RVFV wykorzystano wirus krowianki Ankara, wirus choroby Newcastle, adenowirus szympansov, *Poxvirus* oraz *Herpesvirus* koni typu 1. Rekombinowana szczepionka z ekspresją glikoproteiny Gn i Gc RVFV z wirusem ospy owiec jako wektorem (rKS1/RVFFV) działa ochronnie u myszy. Owce szczepione dwukrotnie chroni przed zakażeniem wirusem RVF i wirusem ospy owiec oraz nie wywołuje ronień. Odporność jest związana z przeciwciałami neutralizującymi większość terenowych izolatów wirusa RVF obecnych w Afryce (54). Szczepionka jest bezpieczna dla ludzi z powodu inaktywacji w trakcie produkcji szczepionki genu kinazy tymidyny (55). Szczepionka podjednostkowa z użyciem wirusa choroby Newcastle jako wektora z ekspresją glikoproteiny Gn RVFV (NDLF-Gn) w iniekcji domięśniowej indukuje przeciwciała zarówno dla RVFV, jak i wirusa choroby Newcastle. Jednak podanie donosowe szczepionki nie indukuje wykrywalnego miana przeciwciał (56). Indukowane szczepieniem domięśniowym miano przeciwciał (1:8–1:32) w zupełności wystarcza do ochrony cieląt przed zakażeniem letalną dawką wirusa RVF (57). Wirus choroby Newcastle działa adiuwancyjnie na odpowiedź związaną z limfocytami T CD8+, jest silnym induktorem syntezy INF- $\beta$ , INF- $\alpha$ . Szczepionka z wektorem adenowirusa szympansov (ChAdOx1) i ekspresją glikoprotein Gn i Gc może być stosowana u owiec, kóz, bydła, wielbłądów i ludzi. Cechuje się dobrym działaniem ochronnym (58). Bardzo ciekawe wyniki uzyskano u jagniąt ze szczepionką wektorową z wirusem krowianki Ankara jako nośnikiem (MVA) i ekspresją genów Gn i Gc RVFV. Jedna dawka szczepionki zmniejszyła siewstwo wirusa i czas trwania wirerii, ale nie chroniła jagniąt przed zachorowaniem po zakażeniu 14 dnia po szczepieniu dawką  $10^7$ TCID<sub>50</sub> zjadliwego szczepu RVFV izolat 56/74. Po zakażeniu szybciej wzrosło miano przeciwciał neutralizujących wirus i osiągnęło wyższe miano aniżeli w kontrolach (59). U owiec immunizowanych szczepionką, w której do ekspresji Gn i Gc wykorzystano herpeswirusa koni typ 1, 49. dnia po immunizacji miano przeciwciał neutralizujących dochodziło do 1:320. Brak danych o działaniu ochronnym tej doświadczalnej szczepionki (60).

### Profilaktyka i zwalczanie

Leczenia brak. Sposób zwalczania choroby podaje Rozporządzenie Ministra Rolnictwa i Rozwoju Wsi z dnia 22 kwietnia 2004 r. Na terenach endemicznych i zagrożonych chorobą stosuje się szczepienia w zależności od obowiązujących w danym kraju aktów normatywnych, zwalczają wektory, kontroluje ruch zwierząt. Rejon zbiorników retencyjnych, ze względu na siedliska

komarów – wektorów wirusa, są na terenach endemicznych ważnymi ogniskami choroby (61).

### Gorączka Doliny Rift jako zoonoza

Większość zakażeń u ludzi rozwija się na skutek kontaktów z krwią, wydzielinami i narządami chorych zwierząt oraz po pokąsaniu przez zakażone komary (*Aedes*, *Culex*) i krwio pijne muchy, wektory wirusa RVF. Z reguły chorobę u ludzi poprzedzają zachorowania u zwierząt. Źródłem zakażenia jest też mięso i mleko pochodzące od chorych zwierząt. Zakażenie nie przenosi się z człowieka na człowieka. Grupę podwyższonego ryzyka stanowią na terenach endemicznego występowania choroby lekarze weterynarii, pracownicy rzeźni rozbierający tusze zakażonych zwierząt oraz hodowcy zwierząt gospodarskich (62).

Po okresie inkubacji wynoszącym 2–6 dni rozwija się jedna z czterech postaci choroby w zależności od zjadliwości wirusa, wielkości dawki zakaźnej, wieku i stanu odporności człowieka. Postać łagodna przebiega albo bezobjawowo, albo występuje zespół gorączkowy cechujący się nagłym wystąpieniem objawów grypopodobnych, w których dominuje gorączka, ból głowy, mięśni i stawów. U części pacjentów dodatkowo występuje sztywność karku, nadwrażliwość na światło, utrata apetytu, zawroty głowy i wymioty. Po około 4–7 dniach rozwija się odporność, objawy i wiremia ustępują. W Mauretanii w 2015 r. w grupie 31 przypadków u 12,39% pacjentów występowały bóle głowy, 12,39% – nudności i wymioty, 11,35% – utrata apetytu, 10,32% – bóle stawów i mięśni, 6% – bóle brzucha, 4,13% – śpiączka, 3,10% – duszność, 2,6% – czkawka i u 1,3% – ból przy przełykaniu (odynofagia; 63).

Tylko u niewielu pacjentów choroba ma ciężki przebieg i jest powikłaniem postaci łagodnej choroby. U 0, 5% – 2,0% chorych rozwija się postać oczna (64), u poniżej 1% chorych występuje zapalenie opon mózgowych i mózgu, względnie zespół gorączki krwotocznej (65).

W postaci ocznej zwykle po 1–3 tygodniach choroby występuje zapalenie siatkówki lub plamki żółtej. Pacjenci skarżą się na rozmazanie obrazu lub osłabienie wzroku, które samoistnie ustępuje po 10–12 tygodniach. W zajęciu plamki żółtej do 50% chorych może stracić wzrok. Bardzo rzadko w tej postaci choroby dochodzi do zgonu (66).

Objawy zapalenia opon mózgowych i mózgu pojawiają się po 1–4 tygodniach. Choroba trwa długo i cechuje się silnymi bólami głowy, halucynacjami, zaburzeniami pamięci i orientacji, konwulsjami i zawrotami głowy, letargiem i śpiączką. Powikłania neurologiczne pojawiają się z reguły po około 60 dniach trwania choroby. Zgony występują rzadko. Natomiast zespół krwotoczny występuje w 2–4 dniu choroby i cechuje go wysoka śmiertelność. W epidemii w 2000 r. w Arabii Saudyjskiej śmiertelność wyniosła 14,2%. Pierwszym objawem jest żółtaczką, następnie występują krwawe wymioty i krwawa biegunka, wybroczyny skórne, krwawienie z nosa lub dziąseł, u kobiet krwawienia miesiączkowe. Pacjent umiera zwykle po 3–6 dniach po pojawieniu się objawów (67).

Niekiedy wyróżnia się jako odrębne postacie choroby zapalenie wątroby i ostre zaburzenie czynności nerek. Zapalenie wątroby może towarzyszyć zespołowi krwotocznemu lub zapaleniu opon mózgowych i mózgu. Ostre zaburzenie czynności nerek cechuje się zwiększonym poziomem mocznika i kreatyniny, hipowolemią i upośledzeniem czynności wielu narządów (zespół wątrobowo-nerkowy).

Rozpoznanie choroby jest możliwe w oparciu o test RT-PCR, test ELISA na obecność przeciwciał dla RVFV w klasie IgG i IgM, izolację wirusa na hodowlach komórkowych. Pośredni test ELISA (sAg-ELISA) cechuje się 67,7% czułością (35). Brak leczenia przyczynowego, stosuje się leczenie objawowe i wzmacniające organizm. Na terenach zagrożonych chorobą szczepi się ludzi z grupy wysokiego ryzyka. Opracowano szczepionki rekombinowane (68). Wydaje się w pełni uzasadnione w profilaktyce rutynowe szczepienie wrażliwych zwierząt domowych na terenach endemicznych, co powinno zapobiegać zachorowaniu ludzi (39).

## Piśmiennictwo

- McMillen C.M., Hartman A.L.: Rift Valley fever in animals and humans: Current perspectives. *Antiviral Res.* 2018, **156**, 29–37.
- Ahmad K.: More death from Rift Valley fever in Saudi Arabia and Yemen. *Lancet* 2000, **356**, 1422–1426.
- Moutailler S., Krida G., Schaffner F., Vazeille M., Failloux A.B.: Potential vectors of Rift Valley fever virus in the Mediterranean region. *Vector Borne Zoon. Dis.* 2008, **8**, 749–753.
- Chevalier V.: Relevance of Rift Valley fever to public health in the European Union. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013, **19**, 705–708.
- Vloet R.P.M., Vogles C.B.F., Koenraadt C.J.M., Pijman G.P., Fiden M., Gonzales J.L., van Kuelen L.J.M., Wichgers Schreuer P.J., Kortekas J.: Transmission of Rift Valley fever virus from European-bred lambs to *Culex pipiens* mosquitoes. *PLoS Negl Trop Dis* 11(12): e0006145. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006145>
- EFSA: The risk of Rift Valley fever incursion and its persistence within the Community. *EFSA J.* 2005, 1–128.
- Chevalier V., Pépin M., Plée L., Lancelot R.: Rift Valley fever—a threat for Europe? *Euro Surveill.* 2010, **15**, 1–11.
- Roiz D., Neteler M., Castellani C., Arnoldi D., Rizzoli A.: Climatic factors driving invasion of the tiger mosquito (*Aedes albopictus*) into new areas of Trentino, northern Italy. *PLoS ONE* 2011, **6**, 1–8.
- Borio L., Inglesby T., Peters C.J., Schmaljohn A.L., Hughes J.M., Jahrling P.B., Książek T., Johnson K.M., Meyerhoff A., O'Toole T., Ascher M.S., Barlett J., Breman J.G., Eitzen E.M. jr., Hamburg M., Hauer J., Henderson D.A., Johnson R.T., Kwik G., Layton M., Lillibridge S., Nabel G.J., Osterholm M.T., Perl T.M., Russel P., Tonat K.: Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: medical and public health management. *J. Am. Med. Assoc.* 2002, **287**, 2391–2405.
- Wijaszka T., Truszczyński M.: Nowa lista chorób zgłaszanych do OIE. *Medycyna Weter.* 2006, **62**, 1455.
- Ustawa z dnia 11 marca 2004 r. o ochronie zdrowia zwierząt oraz zwalczaniu chorób zakaźnych zwierząt. *Dz. U.* nr 69, poz. 625.
- Davies F.G.: Observations on the epidemiology of Rift Valley fever in Kenya. *J. Hyg.* 1975, **75**, 219–230.
- European Center for Diseases Prevention and Control: Rift Valley fever. *Annu. Rep.* 2016.
- Ellis D.S., Simpson D.I.H., Stamford S., Wahab K.S.E.A.: Rift Valley fever virus: Some ultrastructural observations on material from the outbreak in Egypt 1977. *J. Gen. Virol.* 1979, **42**, 329–337.
- Boshra H., Lorenzo G., Busquets N., Brun A.: Rift Valley fever: Recent insights into pathogenesis and prevention. *J. Virol.* 2011, **85**, 6098–6105.
- Won S., Ikegami T., Peters C.J., Makino S.: NSm protein of Rift Valley fever virus suppresses virus-induced apoptosis. *J. Virol.* 2007, **81**, 13335–13345.
- Crabtree M.B., Kent Crockett R.J., Bird B.H., Nichol S.T., Erickson B.R., Biggerstaff B.J., Horiuchi K., Miller B.R.: Infection and transmission of Rift Valley fever viruses lacking the NSs and/or NSm genes in mosquitoes: potential role for NSm in mosquito infection. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2012.6:e1639. doi:10.1371/journal.pntd.0001639.
- Bird B.H., Khristova M.L., Rollin P.E., Książek T.G., Nichol S.T.: Complete genome analysis of 33 ecologically and biologically diverse Rift Valley Fever virus strains reveals widespread virus movement and low genetic diversity due to recent common ancestry. *J. Virol.* 2007, **81**, 2805–2816.
- Bird B.H., Githinji J.W.K., Macharia J.M., Kasiiti J.L., Muriithi R.M., Gacheru S.G.: Multiple virus lineages sharing recent common ancestry were associated with a large Rift Valley fever outbreak among livestock in Kenya during 2006–2007. *J. Virol.* 2008, **82**, 11152–11166.
- McIntosh B.M., Dickinson D.B., Dos Santos L.: Rift Valley fever. 3. Viraemia in cattle and sheep. 4. The susceptibility of mice and hamsters in relation to transmission of virus by mosquitoes. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 1973, **44**, 167–169.
- Craig D.E., Thomas W.J., DeSanctis A.N.: Stability of Rift Valley fever virus at 4 C. *Appl. Microbiol.* 1967, **15**, 446–447.
- Olive M., Goodman S., Reynes J.: The role of wild mammals in the maintenance of Rift Valley fever virus. *J. Wildl. Dis.* 2012, **48**, 241–266.
- Pépin M., Bouloy M., Bird B.H., Kemp A., Paweska J.T.: Rift Valley fever (Bunyaviridae: Phlebovirus): an update on pathogenesis, molecular epidemiology, vectors, diagnostics and prevention. *Vet. Res.* 2010, **41**, 61–79.
- Ikegami T., Makino S.: The pathogenesis of Rift Valley fever. *Viruses* 2011, **3**, 493–519.
- Bird B.H., Baweic D.A., Książek T.G., Shoemaker T.R., Nichol S.T.: Highly sensitive and broadly reactive quantitative RT-PCR assay for high throughput detection of Rift Valley fever virus. *J. Clin. Microbiol.* 2007, **45**, 3506–3513.
- McElroy A., Albarino C., Nichol S.: Development of a RVFV ELISA that can distinguish infected from vaccinated animals. *Virol. J.* 2009, **6**, 125–132.
- Peters C.J., Reynolds J.A., Slone T.W.: Prophylaxis of Rift Valley fever with antiviral drugs, immune serum, an interferon inducer, and a macrophage activator. *Antiviral Res.* 1986, **6**, 285–297.
- Anderson G.W., Jr, Lee J.O., Anderson A.O., Powell N., Mangiafico J.A., Meadors G.: Efficacy of a Rift Valley fever virus vaccine against an aerosol infection in rats. *Vaccine* 1991, **9**, 710–714.
- Dodd K.A., McElroy A.K., Jones M.E.B., Nichol S.T., Spiropoulou C.F.: Rift Valley Fever virus clearance and protection from neurologic disease are dependent on CD4T cell and virus-specific antibody responses. *J. Virol.* 2013, **87**, 6161–6171.
- El Mamy A.B., Baba M.O., Barry Y., Isselmou K., Dia M.L., El Kory M.O., Diop M., Lo M.M., Thiongane Y., Bengoumi M., Puech L., Plee L., Clares F., de La Rocque S., Dombia B.: Unexpected Rift Valley fever outbreak, northern Mauritania. *Emerg. Infect. Dis.* 2011, **17**, 1894–1896.
- Gerdes G.H.: Rift Valley Fever. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* 2004, **23**, 613–623.
- Center for Security and Public Health: Rift Valley fever. Infectious enzootic hepatitis of sheep and cattle. 2015, 1–8. [http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/rift\\_valley\\_fever.pdf](http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/rift_valley_fever.pdf)
- Wilson W.C., Weingartl H.M., Drolet B.S., Davé K., Harpster M.H., Johnson P.A., Faburay B., Ruder M.G., Richt J.A., McVey D.S.: Diagnostic approaches for Rift Valley fever. *Dev. Biol. (Basel)*. 2013, **135**, 73–78.
- Drosten G., Gottig S., Schilling S., Asper M., Panning M., Schmitz H., Gunther S.: Rapid detection and qualification 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. *J. Clin. Microbiol.* 2002, **40**, 2323–2330.
- Van Vuren P.J., Podgietar A., Paweska J., van Dijk A.: Preparation and evaluation of a recombinant Rift P Valley fever virus N protein for the detection of IgG and IgM antibodies in humans and animals by indirect ELISA. *J. Virol. Methods*, **140**, 106–114.
- Digouette J.P., Jouan A., Le Guenneo B., Riou O., Philippe B., Meegan J.M., Książek T.G., Peters C.J.: Isolation of the Rift Valley fever virus by inoculation into *Aedes pseudoscutellaris* cells: comparison with other diagnostic methods. *Res. Virol.* 1989, **140**, 31–41.
- OIE: Rift Valley fever (Infection with Rift Valley fever virus). *OIE Terrestrial Manual 2018*. <http://www.oie.int/standard-setting/terrestrial-manual/access-online/> 613–633.
- Brown G., Venter E.H., Morley P., Annandale H.: The effect of Rift Valley fever virus Clone 13 vaccine on semen quality in rams. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 2015, **82**, 919–923.
- Faburay B., La Beaud A.D., McVey D.S., Wilson W.C., Richt J.A.: Current status of Rift Valley fever vaccine development. *Vaccines (Basel)* 2017, **5**, 29doi: 10.3390/vaccines5030029
- Morrill J.C., Laughlin R.C., Lokugamage N., Pugh R., Sbrana E., Weise W.J., Adams L.G., Makino S., Peters C.J.: Safety and immunogenicity of recombinant Rift Valley fever MP-12 vaccine candidates in sheep. *Vaccine* 2013, **31**, 559–565.
- Ikegami T.: Rift Valley fever vaccines: an overview of the safety and efficacy of the live-attenuated MP-12 vaccine candidate. *Expert Rev. Vaccines* 2017, **16**, 601–611.
- Faburay B., La Beaud A.D., McVey D.S., Wilson W.C., Richt J.A.: Current status of Rift Valley fever vaccine development. *Vaccines (Basel)* 2017, **29**, doi: 10.3390/vaccines5030029



43. La Beaud D.: Towards a safe, effective vaccine for Rift Valley fever virus. *Future Virol.* 2010, **5**, 675–678.
44. Bhardwaj N., Heise M.T., Ross T.M.: Vaccination DNA plasmids expressing Gn coupled to C3d or alphavirus replicon expressing Gn protects mice against Rift Valley fever virus. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2010, **4**, e725.
45. Lagerqvist N., Naslund J., Lundkvist A., Bouloy M., Ahlm C., Bucht G. Characterisation of immune responses and protective efficacy in mice after immunisation with Rift Valley Fever virus cDNA constructs. *Virol. J.* 2009, **6**:doi: 10.1186/1743-422X-6-6.
46. De Boer S.M., Kortekaas J., Antonis A.F., Kant J., van Oploo J.L., Rotter P.J., Moormann R.J., Bosch B.J.: Rift Valley fever virus subunit vaccines confer complete protection against a lethal virus challenge. *Vaccine.* 2010, **28**, 2330–2339.
47. Noad R., Roy P.: Virus-like particles as immunogens. *Trends Microbiol.* 2003, **11**, 438–444.
48. Mandell R.B., Koukuntla R., Mogler L.J., Carzoli A.K., Holbrook M.R., Martin B.K., Vahanian N., Link C.J., Flick R.: Novel suspension cell-based vaccine production systems for Rift Valley fever virus-like particles. *J. Virol. Methods* 2010, **169**, 259–268.
49. Koukuntla R., Mandell R.B., Flick R.: Virus-like particle-based countermeasures against Rift Valley fever virus. *Zoonoses Publ. Hlth.* 2012, **59**, suppl. 2, 142–150.
50. Dodd K.A., Bird B.H., Metcalfe M.G., Nichol S.T., Albarino C.G.: Single-dose immunization with virus replicon particles confers rapid robust protection against Rift Valley fever virus challenge. *J. Virol.* 2012, **86**, 4204–4212.
51. Oreshkova N., van Keulen L., Kant J., Moormann R.J., Kortekaas J. A single vaccination with an improved nonspreading Rift Valley fever virus vaccine provides sterile immunity in lambs. *PLoS ONE.* 2013, **8**:e77461. doi: 10.1371/journal.pone.0077461
52. Sheppard M.: Viral vectors for veterinary vaccines. *Adv. Vet. Med.* 1999, **41**, 145–151.
53. Truszczyński M., Pejsak Z.: Szczepionki nowej generacji. *Med. Weter.* 2006, **62**, 855–859.
54. Soi R.K., Rurangirwa F.R., McGuire T.C., Rwambo P.M., de Martini J.C., Crawford T.B.: Prpfection of sheep against Rift Valley fever virus and sheep poxvirus with a recombinant capripoxvirus vaccine. *Clin. Vaccine Immunol.* 2010, **17**, 1842–1849.
55. Buller R.M., Smith G.L., Cremer K., Notkins A.L., Moss B.: Decreased virulence of recombinant vaccinia virus expression vectors associated with a thymidine kinase-negative phenotype. *Nature* 1985, **317**, 813–815.
56. Kortekaas J., Dekker A., de Boer S.M., Weerdmeester K., Vloet R.P., de Wit A.A., Peeters B.P., Moormann R.J. Intramuscular inoculation of calves with an experimental Newcastle disease virus-based vector vaccine elicits neutralizing antibodies against Rift Valley fever virus. *Vaccine* 2010, **28**, 2271–2276.
57. Wallace D.B., Ellis C.E., Espach A., Smith S.J., Greyling R.R., Viljoen G.J.: Protective immune responses induced by different recombinant vaccine regimens to Rift Valley fever. *Vaccine* 2006, **24**, 7181–7189.
58. Warimwe G.M., Gesharisha J., Carr B.V., Otiemo S., Otingah K., Wright D., Charlston B., Okoth E., Elena L.G., Lorenzo G., Ayman E.B., Alharbi N.K., Al-dubaib M.A., Brun A., Gilbert S.C., Nene V., Hill A.V.S.: Chimpanzee Adenovirus vaccine provides multispecies protection against Rift Valley Fever. *Sci. Rep.* 2016, **6**, 20617. doi: 10.1038/srep20617
59. Busquets N., Lorenzo G., Lopez-Gil E., Rivas R., Solanes D., Galindo-Cardiel I., Abad F.X., Rodriguez F., Bensaïd A., Warimwe G., Gilbert S.C., Domingo M., Brun A.: Efficacy assessment of an MVA vectored Rift Valley Fever vaccine in lambs. *Antivir. Res.* 2014, **108**, 165–172.
60. Said A., Elmanzalawy M., Ma G., Damiani A.M., Osterrieder N.: An equine herpesvirus type 1 (EHV-1) vector expressing Rift Valley fever virus (RVFV) Gn and Gc induces neutralizing antibodies in sheep. *Virol. J.* 2017, **14**, 154. doi: 10.1186/s12985-017-0811-8.
61. Martin V., Chevalier V., Ceccato P., Anyamba A., De Simone L., Lubroth J., La Rocque S., de Domenech J.: The impact of climate change on the epidemiology and control of Rift Valley fever. *Rev. Sci. Tech.* 2008, **27**, 413–426.
62. WHO: Rift Valley fever. *Fact Sheets.* 19 February 2018. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/rift-valley-fever>
63. Boushab B.M., Fall-Malick F.Z., Ould Baba S. El W. Belizaire M.R.D., Ledib H., Baba Ahmed, Basco L.K., Ba H.: M.M.O., Severe human illness caused by Rift Valley fever virus in Mauritania, 2015. *Open Forum Infect. Dis.* 2016, **3**, doi: 10.1093/ofid/ofw200
64. Al-Hazmi A., Al-Rajhi A.A., Abboud E.B., Ayoola E.A., Al-Hazmi M., Saadi R., Ahmed N.: Ocular complications of Rift Valley fever outbreak in Saudi Arabia. *Ophthalmology* 2005, **112**, 313–318.
65. Woods C.W., Karpati A.M., Grein T., McCarthy N., Gaturuku P., Muchiri E., Dunster L., Henderson A., Khan A.S., Swanepoel R., Bonmarin I., Martin L., Mann P., Smoak B.L., Ryan M., Ksiazek T.G., Arthur R.R., Ndikuyeze A., Agata N.N., Peters C.J.: An outbreak of Rift Valley fever in Northeastern Kenya, 1997–98. *Emerg. Infect. Dis.* 2002, **8**, 138–144.
66. Kahlon S.S., Peters C.J., Le Duc J., Muchiri E.M., Muiruri S., Kariuki Nienga M., Breiman R.F., White A.C. jr., King C.H.: Severe Rift Valley fever may present with a characteristic clinical syndrome. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2010, **82**, 371–375.
67. McIntosh B.M., Russel D., Dos Santos I., Gear J.H.S.: Rift Valley fever in humans in South Africa. *S. Afr. Med. J.*, 1980, **58**, 803–806.
68. Van Vuren P.J., Protgieter A., Paweska J., van Dijk A.: Preparation and evaluation of recombinant Rift Valley fever virus N protein for the detection of IgG and IgM antibodies in humans and animals by indirect ELISA. *J. Virol. Methods* 2007, **140**, 106–114.